

# Priroda

HRVATSKO PRIRODOSLOVNO DRUŠTVO (OSNOVANO 1885.)



Broj posvećen 70. obljetnici osnutka  
Instituta za medicinska istraživanja  
i medicinu rada

SVEZAK 2

Mjesečnik za  
popularizaciju  
prirodnih znanosti

ISSN 0351-0662

Godina 107., Broj 1058

7-8/17.

40 KUNA

Priroda izlazi od 1911. godine

OBAVEZNA POMOĆNA LITERATURA ZA UČENIKE  
Preporuka Ministarstva prosvjete i športa, 1. 7. 1993.

# Priroda

MJESOĆNIK ZA POPULARIZACIJU PRIRODNIH  
ZNANOSTI HRVATSKEGO PRIRODOSLOVNOG DRUŠTVA

Godište	Broj	Mjesec	Godina	Cijena
107.	1058	srpanj/kolovoz	2017.	40 kn

**PRIRODA** je dobitnik godišnje nagrade Državne uprave za  
zaštitu okoliša 1995. i Nagrada grada Zagreba 2000.



EKO OSKAR

**PRVI BROJ PRIRODE OBJAVLJEN JE U ZAGREBU  
3. SRPNJA 1911. GODINE**

**Izдавач:** HRVATSKO PRIRODOSLOVNO DRUŠTVO,  
Zagreb, Trg žrtava fašizma 10

**Suizdavač:** LASERplus d.o.o., Zagreb, Brijunska 1a

**Predsjednica:** dr. sc. Zrinka Kovarik

**Dopredsjednik:** izv. prof. dr. sc. Damjan Franjević

**Tajnik:** izv. prof. dr. sc. Nenad Judaš

**Rizničarka:** dr. sc. Anita Bosak

**Uredništvo PRIRODE:**

**Glavni i tehnički urednici:**

doc. dr. sc. Dario Hrupec

izv. prof. dr. sc. Nenad Judaš

**Urednici:**

prof. dr. sc. Renata Bažok, doc. dr. sc. Franka Miriam Brueckler,  
mag. chem. Ivica Cvrtila, mag. chem. Marina Čalogović,  
prof. dr. sc. Paula Durbešić, dipl. ing. Berti Erjavec,  
doc. dr. sc. Ivana Ivančić Bače, dr. sc. Sanja Kovačić,  
doc. dr. sc. Petar Kružić, prof. dr. sc. Mladen Kučinić,  
prof. dr. sc. Davor Lučić, dr. sc. Krešimir Molčanov,  
dr. sc. Vladimir Novotny, doc. dr. sc. Ružica Vuk

**Korektura i lektura:** doc. dr. sc. Tomislav Portada

**Tajništvo PRIRODE:**

Trg žrtava fašizma 10, POB 258,

HR-10000 Zagreb,

**Tel./Faks:** 468 02 40

**E-pošta:** priroda@hpd.hr

**Internet:** <http://www.hpd.hr>

**Priroda izlazi potporom:** Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta RH

**Pretplata za 2017.**

Za Hrvatsku, godišnja pretplata (12 brojeva) s poštarnicom iznosi  
**220,00 KUNA**, a polugodišnja pretplata (6 brojeva) s poštarnicom,  
**130,00 KUNA**. Godišnja pretplata s poštarnicom za inozemstvo  
iznosi 45 EUR.

Za svaku četiri kupljena ili preplaćena primjerka časopisa,  
HPD daruje jedan primjerak *Prirode*.

Uplate u kunama molimo slati na IBAN:

HR062360001101492395,

Hrvatsko prirodoslovno društvo, Zagreb,  
uz obvezno pozivanje na pretplatnički broj.

Devizne uplate slati na račun:

SWIFT: ZABAH2X.

**Priprema i tisk:** LASERplus d.o.o., Zagreb, Brijunska 1a.

**PRIRODA** izlazi mjesечно početkom mjeseca.

Dragi autori,

kada nam šaljete članke, molimo Vas da ih priredite prema

uputama koje su dostupne na web-stranicama *Prirode*:

<http://www.hpd.hr/priroda>

Tako ćete olakšati njihovu daljnju obradu i ubrzati objavlјivanje.

Hvala lijepa.

Uredništvo

**NAŠA ELEKTRONIČKA  
ADRESA, [priroda@hpd.hr](mailto:priroda@hpd.hr),  
UVIJEK VAM  
JE OTVORENA.**

**Vaše uredništvo**

**Naslovnica:**

Indijski plavi paun, mužjak  
(lat. *Pavo cristatus*).  
Snimljeno u svibnju 2013. u  
Zoološkom vrtu u Budimpešti.

**Foto: Sanja Stipičević**

**Zaleđe:**

Više cvijeća, manje smeća  
Snimila: Sanja Stipičević  
(Zastržišće, Hvar, ljetо 2017.)

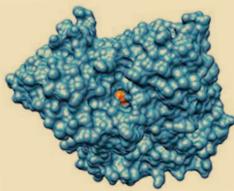
# ZNANSTVENE VIJESTI

## Acetilkolinesteraza kruži Zemljinom orbitom na međunarodnoj svemirskoj postaji

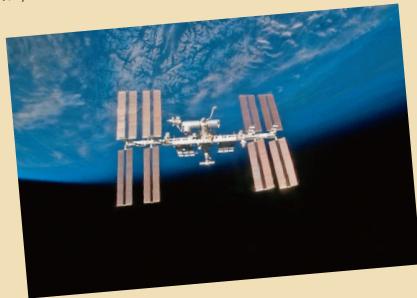
Dr. sc. Zoran Radić, profesor na Farmaceutskom fakultetu Kalifornijskog sveučilišta u San Diegu, SAD i nekadašnji djelatnik Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI), vodi program u čijem sklopu se provodi kristalizacija ljudske acetilkolinesteraze (AChE, slika 1) u uvjetima mikrogravitacije na Međunarodnoj svemirskoj postaji (slika 2). Program financira američki Nacionalni institut za zdravlje (NIH) u suradnji sa NASA-inom agencijom CASIS koja koordinira eksperimente na američkom dijelu svemirske postaje. Rekombinantna AChE priređena je u laboratoriju dr. sc. Radića i lansirana u orbitu 3. lipnja 2017. raketom Falcon 9 tvrtke SpaceX, SAD (slika 3). Kristalizacija na svemirskoj postaji aktivirao je astronaut NASA-e Jack Fisher dva dana kasnije i trajat će tri i pol mjeseca. Kristali koji rastu u uvjetima smanjene gravitacije trebali bi biti mnogo veći i pravilniji od onih koji rastu u uvjetima na Zemlji. Stoga se od »svemirskih uzgojenih kristala očekuje da budu pogodniji za eksperiment određivanja atomske strukture AChE metodom neutronske difracije koja bi uključivala i najmanje atome u molekulama, vodikove atome. Poznavanje cijelokupne 3D strukture AChE nužno je za studij detalja u katalitičkom mehanizmu koje ovni istraživači žele primijeniti u oblikovanju novih, efikasnijih antidot (lijekova) za tretman trovanja organofosfatima. Osim američkih znanstvenika, u razvoju i testiranju takvih lijekova sudjeluje i zagrebački IMI, među ostalim i u suradnji s dr. sc. Zoranom Radićem. Povratak kapsule s kristalima na Zemlju očekuje se sredinom rujna 2017. spuštanjem u Tih ocean. Kristalima želimo pravilan rast i sretan povratak, a uključenim znanstvenicima brz i uspješan nastavak ovog vrijednog istraživanja!

Poveznice na temu:

- <https://www.ninds.nih.gov/News-Events/News-and-Press-Releases/Press-Releases/Space-station-project-seeks-crystallize-means>
- <http://www.foxnews.com/science/2017/07/20/how-experiments-in-space-can-lead-to-better-treatments-for-nerve-gas-poisoning.html>
- <http://ucsdhealthsciences.tumblr.com/post/163137158550/uc-san-diego-researchers-look-to-space-for-help>
- <http://healthsciences.utah.edu/newsroom/news/2017/07/proteinxl.php>



Slika 1. Molekularna struktura proteina acetilkolinesteraze (enzim, plavo) s molekulom organofosfornog spoja (toksina, zlatno) smještenom u katalitičkom ždrijelu enzima acetilkolina (Izvor: dr. sc. Don Blumenthal, Farmaceutski fakultet, Sveučilište Utah, SAD)



Slika 2. Međunarodna svemirska postaja na kojoj se provodi eksperiment kristalizacije AChE u uvjetima mikrogravitacije (Izvor: NASA)



Slika 3. Kapsula svemirske letjelice SpaceX-11 Dragon koja služi za prijevoz tereta do međunarodne svemirske postaje i natrag (Izvor: NASA)

## Centar za kontrolu otrovanja, IMI, Zagreb

Centar za kontrolu otrovanja (CKO) je javnozdravstvena djelatnost čija je osnovna svrha pružanje stručne pomoći u liječenju otrovanja putem 24-satne telefonske informativne službe. Djelatnici CKO-a odgovaraju na telefonske pozive zdravstvenih djelatnika i građana iz Hrvatske i inozemstva. CKO djeluje u Zagrebu još od 1970. godine, sada unutar Jedinice za medicinu rada i okoliša Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI).



Na ovoj poveznici možete pratiti aktuelna upozorenja i savjete prema iskuštvu CKO-a:

<https://www.imi.hr/hr/centar-za-kontrolu-otrovanja/>

Osnovni statistički podaci o broju poziva tijekom godine te podacima o tražiteljima informacija, bolesnicima i osobinama otrovanja objavljaju se u



prvom broju svakog volumena časopisa Arhiv za higijenu rada i toksikologiju, IMI: <https://hrcak.srce.hr/aiht>



OTROVI  
NAŠI  
SVAKIDAŠNJI

16



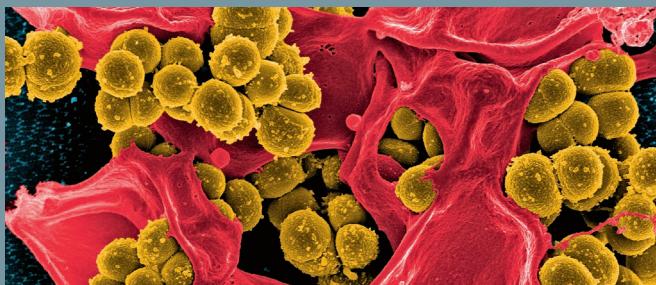
ZNATE LI DA HRVATSKA  
IMA CENTAR ZA  
KONTROLU OTROVANJA?

21



NAJOTROVNIJE  
BILJKE  
HRVATSKE

25



SUPERBAKTERIJE  
I RAZVOJ NOVE  
GENERACIJE ANTIBIOTIKA

39

## SADRŽAJ: Priroda 7–8/2017.

Iz uredništva .....	5	Anita BOSAK – Butirilkolinesteraza »u dobru i zlu« .....	30
Slika za naužiti .....	6	Goran ŠINKO – Nove neobične metode razvoja lijekova ..	34
Slika za rastužiti .....	7	Davor JURETIĆ i Goran GAJSKI – Superbakterije i razvoj nove generacije antibiotika .....	39
Irena BRČIĆ KARAČONJI, Nataša BRAJENOVIC i Andreja JURIĆ – Kosa kao dokaz .....	8	Martina PIASEK – Mineralni elementi u našem tijelu: putovi unosa i učinci na zdravlje .....	42
Tamara ZORBAZ – Mozak »pod utjecajem« .....	11	Selma CVIJETIĆ AVDAGIĆ, Maja BLANUŠA i Martina PIASEK – Metabolizam kalcija, vršna koštana masa i osteoporiza .....	48
Maja PERAICA i Dubravka RAŠIĆ – Otrovi naši svakidašnji .....	16	Dean KARAICA, Ivana VRHOVAC MADUNIĆ i Davorka BRELJAK – Kratka povijest bolesti kamenaca mokraćnog sustava .....	51
Željka BABIĆ i Rajka TURK – Znate li da Hrvatska ima centar za kontrolu otrovanja? .....	21		
Zrinka FRANIĆ i Jelena MACAN – Najotrovniye biljke Hrvatske .....	25		

# Iz Uredništva

Dragi čitatelji,

u ovom broju *Prirode* nastavljamo druženje s Institutom za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI) iz Zagreba, u kojem se već sedam desetljeća izmjenjuju generacije uspješnih znanstvenika i njihovih brojnih biomedicinskih i javnozdravstvenih tema istraživanja. U prošlom smo se broju osvrnuli na razna ekološka pitanja, ističući najvažnije kemijske i fizikalne parametre koji se na IMI-ju redovito prate jer upućuju na stupanj kvalitete okoliša te na mogući razvoj bolesti. Tako smo se upoznali s tvarima koje suvremenim načinom života namjerno ili spontano unosimo u okoliš, zatim s načinom mjerena i dozama prirodne i umjetne radioaktivnosti kojoj smo dnevno izloženi u životnom i radnom prostoru, sa suvremenim metodama molekularne biologije za procjenu izloženosti živih organizama opasnim tvarima, s hlapljivim spojevima kao »mirisnim« biljezima za otkrivanje raka i protutumorskim svojstvima pčelinjeg otrova te smo još istaknuli zašto je tako važno štititi kožu ruku. U ovom ćemo se broju malo više pozabaviti s toksikološkim svojstvima tvari s kojima se gotovo svakodnevno možemo susresti i nekim »starim« bolestima od kojih još i danas patimo u većoj ili manjoj mjeri.

Svima nam je poznato da psihoaktivne tvari (droge), čiju konzumaciju pouzdano možemo detektirati analizom pramena kose, lako mogu »preuzeti kontrolu« nad našim mozgom. No isti učinak mogu proizvesti i brojne druge male molekule koje nehotice unosimo hranom, zrakom ili kozmetičkim preparatima, a nazivamo ih neurotoksinima. U prva dva članka pročitajte koje su to tvari i saznajte kako djeluju na naš mozak.

Zasigurno vam postane mučno kad osjetite da se u hrani koju ste upravo zagrizli razvila pljesan ili dok boravite u vlažnom prostoru sa zidovima obojanim pljesnima. Osim što imaju neugodan okus i neprivlačan izgled, neke pljesni mogu djelovati i vrlo otrovno. Koje to pljesni razvijaju vrlo štetne tvari za zdravlje ljudi i životinja te u kojim ih se namirnicama najčešće može pronaći govorimo u rubrici o mikotoksinima. Ukoliko posumnjate na otrovanje zaraženom hranom ili nekim drugim sredstvom (lijekom, kućanskim kemikalijom, plinom), ne oklijevajte, nego za inicijalnu stručnu pomoć nazovite Centar za kontrolu otrovanja na broj telefona (01) 2348-342. Koji su najčešći uzroci otrovanja ljudi prema iskustvu ove 24-satne telefonske službe IMI-ja uputit će vas stručnjaci Centra, jedinog te vrste u Hrvatskoj. Njihov broj dobro je zapamtiti i u slučaju ako ste samouki sakupljač sa-

moniklog ljekovitog bilja i niste pažljivo pročitali naš članak koji se bavi prepoznavanjem i djelovanjem najotrovnijih biljaka Hrvatske.

U nastavku pročitajte koja je uloga enzima butirilkolinesteraze u ljudskom organizmu te zašto je važno znati koju njezinu inačicu posjedujemo. Znanje o strukturi enzima i njegovoj ulozi u životu stanice i cijelog organizma najviše se koristi u biomedicinskim istraživanjima te u farmaceutskoj industriji pri sintezi tvari koje zovemo *lijekovima*. Mnogi lijekovi sintetizirani su na način da snižavaju aktivnost grupe enzima. Takvi lijekovi ne razlikuju enzime domaćina od enzima infektivne vrste te stoga često izazivaju neželjene promjene u stanju organizma. Suvremenim dizajnom lijekova danas se pokušavaju proizvesti »pametni« lijekovi koji će u organizmu djelovati ciljano, samo na određeni enzim, što znači – bez nuspojava. Pročitajte kako se novim biokemijskim metodama »slaže« lijek u smjeru od cilja prema početku te kako se boriti protiv otpornih *superbakterija*.

Koji su minerali organizmu potrebni i u kojoj mjeri, a koji nam štete zdravlju te vrijedi li u slučaju uzimanja esencijalnih mineralnih elemenata uzrečica da »od viška glava ne boli? Oni koji su svjesni odgovora na ova pitanja na dobrom su putu da očuvaju svoj zdrav metabolizam. U suprotnom, pozivamo vas da proučite članak o mineralnim elementima u našem tijelu, s izdvojenom temom o metabolizmu kalcija. Jedna od najčešćih metaboličkih bolesti razvijenog svijeta koja je do danas već poprimila epidemiske razmjere u svijetu zove se osteoporiza ili bolest krhkih kostiju. Ta se sistemska bolest povezuje s poremećajem u metabolizmu kalcija. Kao u svakoj bolesti, i kod osteoporoze je najvažnija prevencija i rana detekcija. A znate li gdje je u Hrvatskoj započela era suvremene i pouzdane detekcije osteoporoze primjenom tzv. DXA-denzitometra, uređaja za kvantitativno određivanje mineralnog sadržaja kostiju? Da, na IMI-ju prije nešto više od četvrt stoljeća.

I za kraj broja nudimo zanimljivu temu iz prirode i društva: saznajte kako su se s bolešću mokraćnih kamenaca nosili stari Egipćani te kako to rješavamo danas uz pomoć ultrazvuka i laserske tehnologije.

Čitajte *Prirodu!*

dr. sc. Sanja Stipičević, IMI, Zagreb  
gost-urednik

# SLIKA za naužiti



*Dalmatinska sfinga (Soline, Brela, Makarska rivijera, ljetо 2016.)*

Ovo je Miki. Miki nije *on*, već *ona*, mačka u najboljim godinama s urođenim stavom za poziranje. Radi raspoznavanja nosi rozi zvončić oko vrata. Miki obitava u Dalmaciji u kojoj, među ostalim, postoji običaj da se prilikom iščekivanja nečijeg rođenja prvo pripremi muško ime koje se, ako zatreba, poslije može prilagoditi i drugom spolu. Tako ni naša Miki u tome nije bila iznimka. No, Mikici to ni najmanje ne smeta, brzo se prilagodila i navikla. A tko bi se i žalio kad se svako predveče uz roman-tičan zalazak sunca možeš ovako lijepo smjestiti, promatrati galebove i udisati blagotvorni morski aerosol...

Tekst: Sanja Stipičević

Fotografija: Ljubica Filipović

# SLIKA za rastužiti



*Deponij »na divlje« (u centru naselja Knežija, Zagreb, ljetо 2017.)*

Jasno je zašto grad proizvodi više smeća nego neko manje mjesto. No, nije to samo zato što grad ima više stanovnika, već i zato što se ti njegovi stanovnici često znaju seliti, kao ptice selice. Iz manjeg u veći, hladnijeg u toplijem ili tamnjem u svjetlijem stan, bliže ili dalje školi/poslu, iz bučnog u mirniji predio grada, itd. A to su prave prilike da se riješimo nekih nepotrebnih i dotrajalih stvari, pokućstva koje je izgubilo svoju svrhu ili mjesto, kao i ambalaže od sve te silne nove opreme. I kuda sad sa svim tim stvarima koje smo sami donijeli u stan? »Evo, netko je uz cestu izvrnuo stari madrac! Može, evo stiže i moja stara roba.« Ne bismo to isticali kao gradski problem da se takva hrpa »stvori i nestane za koji dan«. Ali, ako ovakva hrpa kao kakav tumor nekontrolirano raste ispred vašeg kućnog praga i pritom prijeti da će se svaki trenutak urušiti na prometni kolnik, pa još otpočne otpuštati mirise uključujući i one koje ostave mačke i psi lutalice u znak obilježavanja svog teritorija, i tako to potraje tjednima... E, to već onda jest problem za istaknuti. Kulturološki i ekološki problem grada.

Tekst: Sanja Stipičević  
Fotografija: Gordana Mendaš Starčević

# KOSA KAO Dokaz

Irena BRČIĆ KARAČONJI, Nataša BRAJENOVIĆ i Andreja JURIĆ, Zagreb

Znate li koliko je Euroljana u dobi od 15 do 64 godine tijekom života probalo nezakonite droge? Nešto više od četvrtine. Pritom smo najviše skloni pušenju trave pa je tako 26 % odraslih Euroljana u nekom trenutku života eksperimentiralo s kanabisom. Nije nam namjera pisati o štetnom utjecaju droga na organizam jer je već dugo poznato da, pored stvaranja ovisnosti, droge izazivaju nepovratne kemijske promjene u mozgu koje mogu umanjiti sposobnost učenja i pamćenja te uzrokovati stanja halucinacije i paranoje, oštećenja organa i smrt. Naglasak u ovom radu je na jednoj od metoda prevencije ovisnosti o drogama, a to je rano otkrivanje zlouporabe droga u čemu nam je kosa jako koristan biološki uzorak, što možemo vidjeti i u brojnim kriminalističkim TV serijalima. Može li se uopće uzimanje droge utvrditi iz uzorka kose? Može, ali pritom valja znati da je za analizu droge u kosi potreban pramen kose, a ne jedna vlas (kako to obično prikazuju u filmu). Za razliku od analize urina čiji rezultati ukazuju na konzumiranje droga uglavnom dva do četiri dana pri-

je uzorkovanja urina, analiza kose proširuje mogućnost detekcije droge na mjesecu unatrag, ovisno o duljini kose. S obzirom na to da kosa raste u prosjeku 1 cm mjesечно, analizom pramena kose duljine 5 cm može se potvrditi ponavljanje uzimanje droga i do pet mjeseci unatrag.

## Kako je sve počelo?

Era testiranja kose na prisutnost droga započela je kada su Baumgartner i suradnici 1979. godine prvi primijenili radioimuno-kemijsku metodu za određivanje opijata u kosi ovisnika o heroinu. U Hrvatskoj su se prva testiranja kose počela provoditi

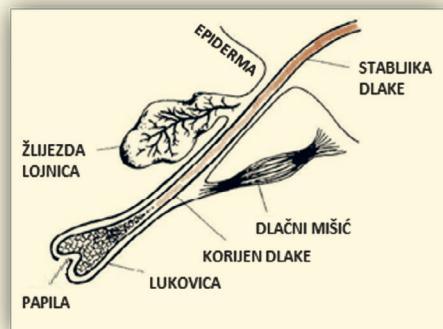


**Slika 1.** Neke od droga koje određujemo u našem laboratoriju: heroin (svjetlosivi prah), tablete ekstazija i kokain (bijeli prah). Vrećice s natpisom Spice/K2 sadrže osušene biljke pomiješane s vrlo opasnim sintetskim kanabinoidima. U pozadini su prikazani kristali metamfetamina. Izvor: Drug Enforcement Administration (DEA).

## TKO SU AUTORICE OVOG ČLANKA?

Dr. sc. Irena Brčić Karačonji, dipl. ing. med. biokemije, viša znanstvena suradnica; dr. sc. Nataša Brajenović, dipl. ing. kemije, viša znanstvena suradnica; Andreja Jurić, mag. ing. bioprocесног инжењерства, znanstvena novakinja. Autorice su zaposlene u Jedinici za analitičku toksikologiju i mineralni metabolizam (IMI). Područja istraživanja kojima se bave su razvoj i validacija analitičkih metoda za određivanje sredstava ovisnosti, organskih zagađivala i njihovih produkata razgradnje u biološkim i okolišnim uzorcima, te procjena izloženosti pasivnom pušenju i organskim otapalima.

**Slika 2.**  
Dijelovi dlake.  
(Raos J., Priručnik  
za frizere,  
Varaždin, 1995).



krajem devedesetih godina u Jedinici za kliničko-toksikološku kemiju (IMI), i to zahvaljujući entuzijazmu dr. sc. Ljiljane Skender koja se hrabro uhvatila ukoštač s izazovima koje donosi po-prilično zahtjevna analiza vezanim sustavom plinski kromatograf-spektrometar masa (GC/MS) (a izazova tijekom analize ima u neograničenom broju, potvrđujemo iz vlastitog iskustva!). Sustav GC/MS još uvijek predstavlja zlatni standard u analizi droga jer omogućuje nedvojbenu potvrdu strukture droge koju dokazujemo. U Jedinici se kosa testira na prisutnost najčešćih ilegalno korištenih droga: heroina, kokaina, metadona, morfina, kodeina, amfetamina, metamfetamina i ekstazija (sl. 1.). Testiranje je moguće obaviti anonimno ukoliko se rezultati analize neće koristiti u službene svrhe.

### Odakle droga u kosi?

Glavni je put unosa droge u kosu krvotok. Droga i njezini razgradni produkti u organizmu (metaboliti) iz krvotoka kapilarama ulaze u papilu u korijenu dlake (sl. 2.). Droe u obliku kationa (kokain, amfetamini, opijati) nalaze se u kosi u puno većoj koncentraciji od droga u obliku aniona kakav je, primjerice, metabolit marihuane (11-nor-delta-9-tetrahidrokanabinol-9-karboksilna kiselina; THC-COOH) ili aspirin. Razlog tome je što kosa sadržava negativno nabijene aminokiseline koje se s drogama u obliku kationa mogu vezati u ionski par.

### Od uzorkovanja kose do analize

Kosa se uzorkuje sa sredine stražnjeg dijela vlasišta u ravnini ušiju, gdje je najveći dio kose u procesu rasta ( $\approx 85\%$ ). Škarama se odreže pramen kose debljine oko 0,5 cm što bliže vlasištu i izmjeri mu se duljina (sl. 3.). Obavezno je pranje kose otapalom da se uklone masnoće, kozmetička sredstva i droge, eventualno prisutne na površini kose kao posljedica vanjske kontaminacije. Naime, pored unutarnjeg prijenosa droge u kosu, nije zanemariv i utjecaj iz okoliša, tzv. pasivna izloženost kose dimu ili parama droga. Nakon pranja i sušenja, kosa se usitnjava škarama i važe (10–50 mg). Dodavanjem organskog otapala započinje ekstrakcija, tj. oslobađanje droga iz matriksa kose. U pravilu se ekstrakt upari do suha u struji dušika, ostatak otopi u puferu odgovarajućeg pH te pročišća-

va, najčešće na krutom nosaču (engl. Solid Phase Extraction, SPE). Slijedi ispiranje droga s nosača odgovarajućom smjesom otapala, ponovno uparanje uzorka radi koncentriranja droga koje su prisutne u vrlo niskim koncentracijama i derivatizacija različitim kemijskim reagensima. Budući da je primjena GC/MS tehnike moguća jedino za analizu hlapljivih i termostabilnih spojeva, derivatizacija je obvezna za polarne i termolabilne spojeve. U završnom dijelu analize mala količina ekstrakta (obično 1  $\mu$ L) unosi se u injektor plinskog kromatografa. Nakon odjeljivanja sastojaka ekstrakta na plinskokromatografskoj koloni, pojedine droge prisutne u ekstraktu u spektrometru se masa ioniziraju i cijepaju u male dijelove (fragmente) karakteristične za određenu drogu, što nam omogućava njenu identifikaciju.

### Dobivaju li se rezultati analize zaista tako brzo i jednostavno?

Analiza kose u kriminalističkim TV-serijalima traje približno 30 sekundi jer bi nam u protivnom epizoda postala strahovito do-sadna. U realnim uvjetima potrebno je gotovo 20 sati da bismo došli do konačnog rezultata analize. U slučaju pozitivnog nalaza na droge, na osnovi izmjerene koncentracije droge u kosi nije moguće ustanoviti količinu uzete droge, koliko se puta droga uzela te točno vrijeme uzimanja. Razlozi tome su: nepouzdanost izjava ispitnika o uzetoj količini droge, nepoznata čistoća konzumirane droge te interindividualne razlike u prijenosu droge iz krvi u kosu (različita brzina metabolizma), brzini rasta, boji i oštećenju kose. Zapaženo je da se u tamnijoj kosi pohranjuje više droge i da je koncentracija droge u kosi niža kad je kosa obojena ili izbjeljena.

### Iz statistike naših analiza....

U razdoblju 1999.–2017. godine u našem je laboratoriju analizirano oko 1600 uzoraka kose. Rezultati analize bili su pozitivni na prisutnost jedne ili više droga u 22 % uzoraka, a najčešće detektirana droga u kosi bila je ecstasy. Na analizu kose najčešće se odlučuju privatne osobe (87 %), a puno rijede uslužnu traže centri za prevenciju ovisnosti, bolnice i privatni laboratorijski (10 %), poslovni subjekti (2 %) i sudovi (1 %).



**Slika 3.** Veličina uzorka kose za analizu droga (pramen, a ne par vlasil!).

## Upozorenje umjesto zaključka

Sve veća opasnost danas vreba od pojave takozvanih *novih droga*. Sinteza novih spojeva odvija se gotovo svakodnevno. U Hrvatskoj je u posljednjih nekoliko godina zabilježena pojava stotinjak novih formulacija. S obzirom na to da su novi pripravci kratko u uporabi, nema dovoljno podataka o njihovom toksičnom djelovanju na organizam. Međutim, uočeno je da mnoge od tih droga imaju puno jači učinak od klasičnih droga čije učinke oponašaju.

### PITAJTE STRUČNJAKE



Nove droge se ne mogu otkriti standardnim testovima na urin pa je nemoguće provesti odgovarajuću detoksikaciju u slučaju predoziranja jer najčešće nije poznato o kakvoj se vrsti droge radi. Nove vrste droga mogu se lako nabaviti po relativno niskoj cijeni te zbog toga postaju sve ozbiljniji problem među mladima, koji uglavnom ne znaju što konzumiraju te se ne može predvidjeti kakve će dugoročne posljedice imati konzumacija takvih droga na njihovo zdravlje.

### Literatura

1. <https://www.dea.gov/index.shtml>, Drug Enforcement Administration (DEA), Sjedinjene Američke Države.
2. Europski centar za praćenje droga i ovisnosti o drogama, Europsko izvješće o drogama 2017: trendovi i razvoj, Ured za publikacije Europske unije, Luksemburg (2017).
3. Brčić Karačonji I., O drogama i njihovoj analizi u kosi; ima li istine u TV serijalima?, Znanstvena svakodnevica, IMI, Zagreb (2017).
4. Skender Lj., Kosa – biološki uzorak za analizu droga, Arh Hig Rada Toksikol 51;2000:409–420.

## NAJČEŠĆA PITANJA I ZABLUGE PRI OTKRIVANJU I POSLJEDICAMA ZLOUPORABE DROGA

### **Može li se »čudotvornim« šamponom za kosu kupljenim na internetu isprati droga iz kose? NE MOŽE!**

Sadržaj droge u kosi može se smanjiti nakon uporabe određenih vrsta šampona, ali suvremene analitičke tehnike dovoljno su osjetljive da mogu detektirati pikograme droge u miligramu kose.

### **Je li pušenje marihuane bezazleno? NIJE!**

Marihuana mijenja kemijske procese u mozgu, u bazalnim ganglijima koje su, među ostalim, odgovorne i za motoričke funkcije. Kroničnom uporabom marihuane bitno se umanjuje sposobnost učenja i pamćenja.

### **Može li se umrijeti od ecstasyja? MOŽE!**

Droga ecstasy pakira se u tabletice vrlo širokog spektra boja, veličina i oblika, s otiskom dopadljivog znaka, stoga podsjećaju na bombone. Simptomi nakon uzimanja mogu uključiti toplinski udar, zastoj funkcije bubrega, disanja i rada srca.

### **Oštećuje li »snifanje« ljepila mozak? DA!**

Udisanje hlapljivih toksičnih tvari (otapala i plinova) ima učinak anestetika, odnosno usporava tjelesne funkcije. Najprije uzrokuje propadanje moždanog tkiva, pluća i jetre, a posredno i ostalih organa sa smrtnim posljedicama.

### **Mogu li se u piću prepoznati takozvane droge za silovanje? NE MOGU!**

Takozvane droge za silovanje (GHB, Rohypnol, ketamin i još stotinjak drugih) ne mijenjaju okus, boju ni miris pića. Najbolja je zaštita držanje svojeg pića pod nadzorom. Ove droge izazivaju kratkotrajan gubitak pamćenja i osjeta boli. Zbog toga se koriste u lancu krađe i prodaje organa. Mogući simptomi već nakon ispijanja male količine pića: smušenost, otežano ili nekontrolirano kretanje, gubitak osjeta boli, usporeno disanje i govor.

### **Jesu li takozvane nove droge prisutne u Hrvatskoj i jesu li opasne? DA!**

U proteklih pet godina na području Republike Hrvatske identificirano je više od 100 novih droga, a sinteza novih spojeva odvija se gotovo svakodnevno. S obzirom na to da su u uporabi kraće vrijeme, nema dovoljno podataka o njihovom toksičnom djelovanju na organizam. Ne otkrivaju se standardnim testovima na urin pa je nemoguće provesti odgovarajuće liječenje, odnosno detoksikaciju, s obzirom na to da najčešće nije poznato o kakvoj vrsti droge se radi. Mnoge od njih imaju puno jači učinak od klasičnih droga čije učinke oponašaju.

# Mozak

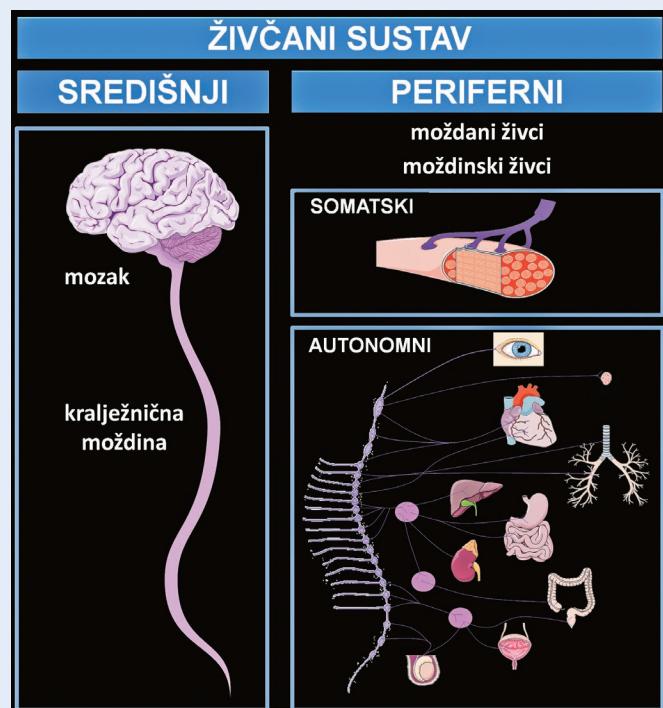
## »POD UTJECAJEM«

Tamara ZORBAZ, Zagreb

**O**rgan nad organizma – možak, omogućuje nam da čitamo, pišemo, razumijemo, razmišljamo, pamtimo, osjećamo, krećemo se, dišemo, ukratko – omogućuje nam da živimo. Sve što radimo i sve što se događa u nama kreće iz našeg mozga kojim precizno »upravljaju« brojne, oku nevidljive molekule. Te male molekule dio su našeg genetskog materijala, ali u organizam svakodnevno ulaze prehranom, disanjem, kozmetičkim preparatima i na druge načine. Koje su to molekule i kako one s nama upravljaju te što se dogodi kada neke od njih »preuzmu kontrolu«, saznat ćete u nastavku.

### Mali pregled osnova živčanog sustava

Živčani sustav dijelimo na središnji i periferni (sl. 1.). Možak, zajedno s leđnom moždinom, čini središnji živčani sustav koji je odvojen od ostatka tijela moždanim ovojnicama, cerebrospinalnom tekućinom (likvorom) te dodatno zaštićen kralješcima i lumbom. Periferni živčani sustav čine živci koji se granaju cijelim tijelom, a njih dijelimo na one koji upravljaju voljnim pokretima (rad udova) te na one koji autonomno upravljaju radom organa (npr. srca, pluća) i žljezda (npr. slinovnicama, lojnicama, znojnica). Osim toga, na periferiji živci prikupljaju različite informa-



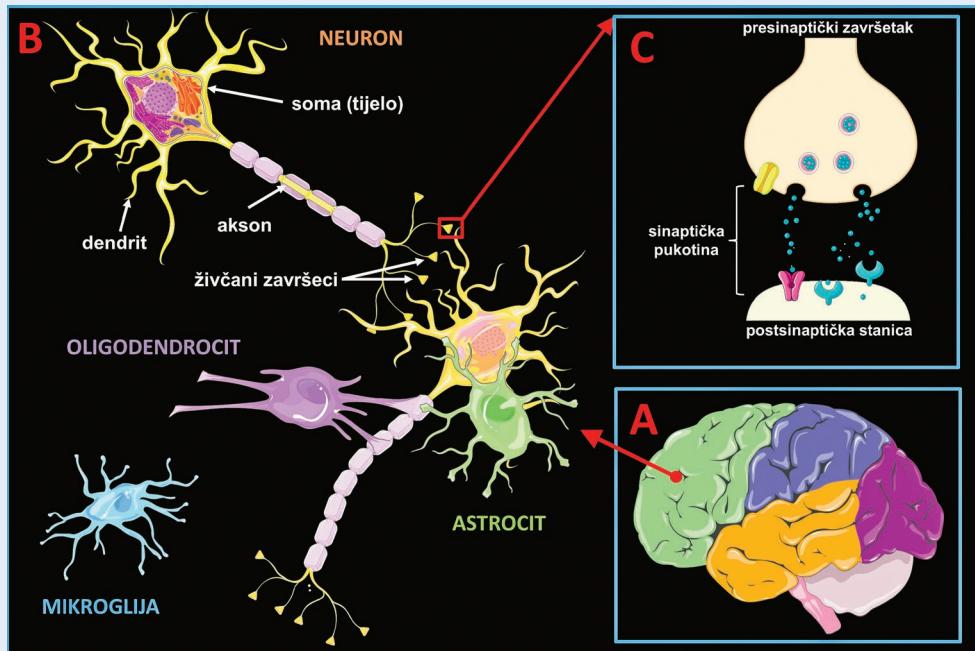
Slika 1. Sastavnice ljudskog živčanog sustava. Izvor: <http://www.procoralan.co.uk/content/powerpoint-image-bank> (prilagođeno).

### TKO JE AUTORICA OVOG ČLANKA?

Tamara Zorbaz, mag. med. biochem., doktorandica zaposlena u Jedinici za biokemijsku i organsku analitičku kemiju (IMI), gdje izrađuje doktorat pod naslovom »Novi pristup analizi oksima dizajniranih za zaštitu središnjeg živčanog sustava pri trovanju organofosfornim spojevima« u sklopu projekta »Dizajn, sinteza i evaluacija novih protuotrova kod trovanja živčanim bojnim otvorivima i pesticidima« (HrZZ br. 4307).

cije koje šalju u središnji živčani sustav, gdje se stvaraju i prepoznaju razni osjeti (dodira, okusa, vida). Stoga, živčani sustav možemo zamisliti kao mrežu kanala za prijenos informacija i uputa.

Živčano tkivo središnjeg živčanog sustava čine neuroni (grč. νεύρον: neuron = žila, tetiva, nit; živčane stanice) i glija stanice (grč. γλία: glia = ljepilo; potporne stanice), koje dodatno dijelimo na makrogliju (oligodendrocyti i astrociti) i mikrogliju (sl. 2. B). Dijelovi neurona su: tijelo (soma), jedan nastavak ili više njih – dendriti te jedan akson obložen mijelinskom ovojnicom koji završava

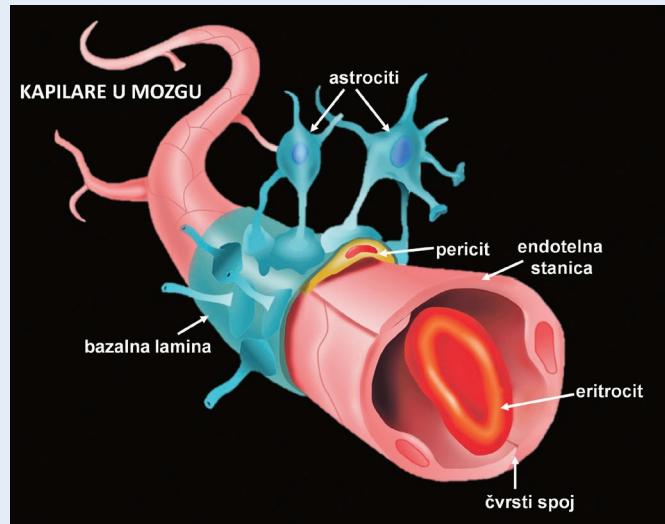


**Slika 2.** A) Režnjevi mozga: čeoni (zeleno), tjemeni (plavo), zatiljni (ljubičasto) i sljepoočni (žuto). B) Središnji živčani sustav sastoji se od dvije vrste stanica: neurona i glijastih stanica (oligodendroci, astrociti i mikroglija). Na slici su označeni osnovni dijelovi neurona (tijelo, dendriti, akson i završni čvorici). Aksoni neurona su obavijeni mijelinskom ovojnicom. C) Osnovna funkcionalna jedinica živčanog sustava (sinapsa) sastoji se od predsinaptičkog završetka neurona, sinaptičke pukotine te postsinaptičke stanice. U središnjem živčanom sustavu postsinaptička stanica je drugi neuron, dok u perifernom živčanom sustavu to može biti mišićna ili žlezdana stanica. Izvor: <http://www.procralan.co.uk/content/powerpoint-image-bank> (prilagođeno).

tzv. završnim čvoricima (predsinaptičkim akonskim završetcima). Periferni živčani sustav sastoji se od skupova aksona koje zovemo živci te od nakupina tijela neurona, tj. ganglija (grč. γάγγλιον: *ganglion* = potkožna izraslina, žljezda). Dok neuroni izravno prenose informacije koje upravljaju svim događajima u tijelu, glijastice uglađuju imaju ulogu u zaštiti živčanog sustava.

Krvno-moždana barijera posebna je struktura koja odvaja središnji živčani sustav od ostatka tijela, tj. krvotoka, i time omogućava

kontroliran prelazak određenih neurotransmitera i drugih molekula, ali ujedno i štiti od potencijalnih opasnosti kao što su otrovi i mikroorganizmi. Krvno-moždanu barijeru čini nekoliko vrsta stanica: neuroni, endotelne stanice koje oblažu unutrašnjost krvnih žila, periciti koji oblažu endotelne stanice, te astrociti (sl. 3.). Male molekule (kisik, amonijak, ugljikov dioksid) mogu proći tu barijeru pasivnom difuzijom, a neke specifične molekule (glukozu, aminokiseline) prenose se proteinским nosačima koji se nalaze u staničnim membranama barijere.



**Slika 3.** Stanice koje tvore funkcionalnu jedinicu krvno-moždane barijere: endotelne stanice kapilare, periciti, astrociti. Prikazana bazalna lamina je sloj izvan stanica sačinjen od raznih proteina i ugljikohidrata koji podupire funkciju krvno-moždane barijere. Endotelne stanice međusobno su spojene tzv. čvrstim spojem koji predstavlja prepreku prolaska molekula između stanica. Izvor: referencija 3 u popisu literature.

## Komunikacija između neurona

Kako živčani sustav komunicira i prenosi potrebne informacije do ciljnih stanica u tijelu ili određenih područja u mozgu? Ono što su nama riječi, to su živčanom sustavu signalne molekule koje nazivamo živčanim prijenosnicima ili neurotransmiterima (tablica 1).

Neurotransmiteri se prenose iz jednog neurona u drugi ili iz neurona u mišićnu ili žlezdanu stanicu, a mjesto na kojem se to događa naziva se sinapsa (sl. 2. C). Neurotransmiteri se otpuštaju iz predsinaptičkog završetka neurona, difundiraju kroz sinaptičku pukotinu te se vežu na specifične receptore postsinaptičke stanice (neuron, mišić, žlezda) izazivajući specifične promjene, ovisno o tipu receptora. Najvažnija posljedica vezanja neurotransmitera na receptore je otvaranje/zatvaranje određenih kanala u staničnim membranama, čime se regulira koncentracija pojedinih iona ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ) unutar i izvan stanice. Uobičajeno je da u izvanstaničnoj tekućini ima više natrijevih i kloridnih iona, dok u stanici prevladavaju kalijevi ioni. Usljed razlike u koncentraciji pojedinih iona izvan i unutar stanice, na staničnoj membrani nastaje električni potencijal. Iako na staničnim membranama svih stanica postoji električni potencijal, neke stanice su

**Tablica 1.** Podjela neurotransmitera prema kemijskim skupinama.

NEUROTRANSMITERI	
MALE MOLEKULE	Aminokiseline (glutamat, aspartat, glicin)
	Derivati aminokiselina (GABA, noradrenalin, adrenalin, dopamin, serotonin)
	Acetilkolin
	Ostali: purini (ATP, ADP, adenozin), plinovi (dušikov oksid)
VELIKE MOLEKULE	Peptidi (β-endorfin, leuenkefalini, tvar P i drugi)
	Endogeni kanabinoidi

podražljive (npr. živčane stanice) te kod njih, zbog otvaranja spomenutih kanala, može doći do iznenadne promjene membranskog potencijala koju nazivamo *akcijskim potencijalom*, a on tvori živčani (električni) impuls koji se prenosi u određenom smjeru. Upravo frekvencija i broj akcijskih potencijala od rječi čine rečenicu koja definira informaciju ili uputu koja se prenosi neuronima do ciljnih stanica, npr. uputa mišićima ruke da okrenu list papira. Ideja da je električna sila na neki način »životna sila« predstavljena je još u 19. st. i korištena u poznatom romanu engleske književnice Mary Shelley *Frankenstein ili moderni Prometej*.

S obzirom na prijenos živčanog impulsa, neurotransmitere još možemo podijeliti na one koje ga propagiraju (tzv. *ekscitacijski neurotransmiteri* poput glutamata) ili one koji ga zaustavljaju (tzv. *inhibicijski neurotransmiteri* poput γ-aminomaslačne kiselina, tj. GABA).

## Gradijne jedinice i izvor energije živčanog sustava

Živčano tkivo ima visok sadržaj lipida i proteina, a manje ugljikohidrata. Najviše ima kompleksnih lipida (tj. fosfolipida i sfingolipida) te neesterificiranog kolesterola, dok triglicerida nema. U živčanom sustavu nalaze se razni proteini u ulozi kanala, transportera, receptora ili pak neurotransmitera. Najvažniji transporter membrana neurona je  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaza, odgovorna za kontinuirano održavanje membranskog potencijala u mirovanju. Također, mijelinska ovojnica, koja oblaže aksone neurona i ubrzava prijenos signala, sastoji se od lipida (glikolipida i sfingomijelina) i proteina (mijelinski bazični protein, MBP).

Iako mozak čini tek 2 % ukupne tjelesne mase, ima vrlo visoke metaboličke potrebe – sam potroši 20 % od ukupno utrošenog kisika i 20 % od ukupno utrošene glukoze. Upravo zbog toga, mozak je najosjetljiviji organ na nedostatak kisika i glukoze. Najviše energije troši se na održavanje membranskog potencijala  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPazom (70 % od energije koju neuron ukupno utroši) i ostale procese uključene u transport iona. Mozak za energiju koristi gotovo isključivo ugljikohidratne izvore, posebno glukozu (oko 120 g na dan), jer ne može kao druge stanice u tijelu energi-

ju dobiti oksidacijom masnih kiselina, budući da su masne kiseline vezane za protein albumin u krvi i ne mogu proći krvno-moždanu barijeru. Međutim, nakon dugotrajnog gladovanja mozak se prilagodi na konzumaciju tzv. ketonskih tijela (acetooacetat, aceton i β-hidroksibutirat), kojih u stanju gladovanja ima prekomjerno, a nastaju iz masnih kiselina.

Dobar primjer male molekule koja značajno utječe na naš mozak i naš život jest kisik, jer upravo nedostatak kisika u mozgu uzrokuje nesvijest te posljedično oštećenje neurona, koje nakon pet minuta bez kisika postaje nepovratno te nastupa smrt organizma. Međutim, brzina smrti neurona ovisi o više faktora, između ostalog i o temperaturi, pa tako značajno smanjenje tjelesne temperature (hipotermija) usporava stanični metabolizam, a time i potrebu za kisikom te je moguće dulje preživljenje.

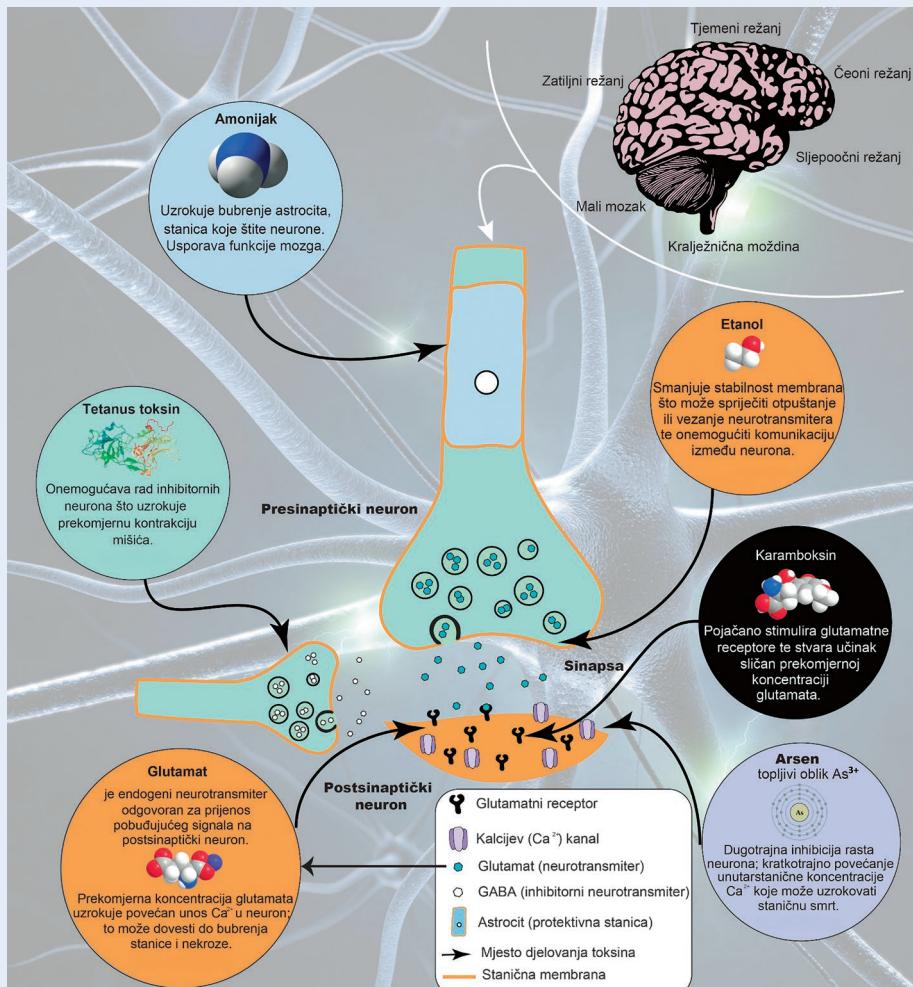
## Neurotoksini

Spomenuli smo neke od najbitnijih malih molekula koje prenose živčane impulse, omogućavaju pravilnu građu i funkciju pojedinih sastavnica živčanog tkiva. Međutim, odredene male molekule mogu prouzročiti neželjena djelovanja praćena spektrom simptoma ili čak smrću. Klasifikacija određenih molekula u otrove nije jednostavna jer, kao što kaže »otac toksikologije« Paracelsus (1493.–1541.), *doza čini tvar otrovnom*.

Prije smrtonosne doze, otrovi mogu uzrokovati razne poremećaje unutarstanične i međustanične ravnoteže koji dalje rezultiraju brojnim simptomima. Primjerice, izloženost nekom otrovu može prouzročiti spoznajne (kognitivne) poremećaje ili smetnje u kretanju pa nam se čini da osoba onda djeluje čudno i nerazumljivo, kao da je »popila čašicu previše«. Nešto slično tome zabilježeno je u Salemu, u SAD-u 1692. godine, gdje su žene »vještice« osuđene na smrt zbog vjerovanja da su prakticirale crnu magiju i uzrokivate »neprirodno ponašanje« drugih ljudi (halucinacije, konvulzije, izgubljenost, zbumjenost i psihotično ponašanje). Poslije je slučaj povezan sa simptomima tzv. *ergotizma*, stanja organizma uslijed otrovanja alkaloidima koje stvara plijesan ražene glavice (*Claviceps purpurea*), a raž se u Salemu koristila kao uobičajena žitarica u prehrani. To je jedan od primjera kako otrovi mogu djelovati na određene strukture u središnjem živčanom sustavu, odnosno mozgu, te prouzročiti neurotoksičan učinak. Molekule koje imaju takav učinak nazivamo **neurotoksinima**. Na slici 4. prikazane su različite molekule koje pri određenoj koncentraciji pokazuju neurotoksičan učinak. Među njima se nalaze molekule koje su organizmu potrebne (glutamat), otpadne molekule koje nastaju u organizmu (amonijak), otrovi koje nalazimo u biljkama (karbamoksin) ili bakterijama (tetanusni toksin) te molekule s kojima možemo svakodnevno doći u kontakt (npr. etanol u alkoholnom piću te arsen u vodi ili hrani).

**Glutamat** je endogeni neurotransmiter koji propagira živčani impuls. Međutim, u njegovojoj previsokoj koncentraciji ili uz pojača-

# NEUROTOKSINI



**Slika 4.** Toksično djelovanje različitih molekula u sinapsi središnjeg živčanog sustava. Izvor: Allier-Gagneur E. E., Alwan W. S. i Forman J. E., Neurochemistry of toxins, Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons (prilagođeno).

nu osjetljivost glutamatnih receptora dolazi do tzv. ekscitotoksičnosti i karakteristično povećanog unosa kalcija u neurone, što može uzrokovati bubrežnje i smrt neurona. Povećane koncentracije glutamata mogu biti rezultat njegove prekomjerne sinteze ili usporene razgradnje. Osim toga, brojna neurodegenerativna stanja uključuju poremećaj u glutamatnom sustavu, a takva stanja su: Alzheimerova, Parkinsonova i Huntingtonova bolest, multipli skleroza, amilotropna lateralna skleroza, moždani udar i ishemija, autizam, ozljede mozga te shizofrenija.

Povećane koncentracije amonijaka u krvi nastalog razgradnjom aminokiselina mogu izazvati simptome zbrunjenosti i dezorientacije, napadaje i komu. Povećane koncentracije amonijaka mogu se javiti zbog zatajenja jetre (kao posljedice alkoholizma ili predoziranja paracetamolom) ili zbog urođenog poremećaja nedostatka enzima potrebnog za razgradnju amonijaka. Neurotoksičan učinak amonijaka rezultat je njegovog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru i utjecaja na prijenos kalijevih iona transporterima na staničnim membranama u središnjem živčanom sustavu. Posljedično, promjene osmotskog tlaka u mozgu uzrokuju povećani unos molekula vode u astrocite te njihovo bubrežnje, što u konačnici usporava moždanu funkciju.

**Karamboksin**, prisutan u biljci karambola (*Averrhoa carambola*), prekomjerno stimulira glutamatne receptore te dovodi do stanja sličnog prekomjernoj koncentraciji glutamata. Ekscitotoksičnost se može pojaviti u ljudi s bubrežnim zatajenjem, zbog čega im se usporava izlučivanje karamboksa urinom.

Nadalje, bakterija *Clostridium tetani* izlučuje **tetanospazmin** (tzv. tetanusni toksin) koji ometa neurone pri zaustavljanju prijenosa živčanog impulsa i uzrokuje prekomjernu kontrakciju mišića. Ovom bakterijom možemo se zaraziti prilikom zadobivanja ozljeda ili kod otvorenih rana. Posljedice mogu biti ozbiljne jer nakon što toksin dođe do određenog živca, oporavak traje mjesecima. Također, zbog mogućeg djelovanja ovog toksina na respiratorne mišiće može doći do smrti uslijed prestanka disanja.

**Etanol**, glavna molekula iz skupine alkohola koja se nalazi u alkoholnim pićima, smanjuje stabilnost membrana stanica u mozgu, a dodatno može i sprječiti otpuštanje neurotransmitera ili vezanje neurotransmitera na receptore te onemogućiti komunikaciju između neurona. Poznato je da se uz neke lijekove koji pokazuju djelovanje na središnji živčani sustav (npr. uz antidepresive) ne smije pitи alkohol, budući da se time povećava toksičan učinak koji može dovesti do fatalnih posljedica.

**Arsen** (topljivi oblik: As<sup>3+</sup>) inhibira enzim uključen u metabolismu ugljikohidrata, odnosno u ciklus limunske kiseline potreban za nastanak glavnog staničnog energenta adenozin-trifosfata (ATP). Tako arsen izaziva poremećaj energetskog sustava stanice i dugotrajnu inhibiciju rasta neurona te kratkotrajno povećanje unutarstanične koncentracije kalcija, što može rezultirati staničnom smrću. Izvor arsena je najčešće voda koja se onečišćuje u blizini rudnika i poljoprivrednih površina. Osim toga, do otrovanja može doći i na mjestima s toksičnim otpadom. Spekulira se da je smrt Napoleona I. Bonapartea posljedica trovanja arsenom iz zelene boje zidnih tapeta u njegovoj sobi koja je sadržavala bakrov arsenit. Zanimljivo je spomenuti da je arsen nekada korišten kao tradicionalni kineski lijek za sifilis, dok je u srednjem vijeku i u razdoblju renesanse bio vrlo popularan otrov.

## Znanja o neželjenom djelovanju za razvitak željenog lijeka

Iako su tek s napredovanjem znanosti otkriveni mehanizmi toksičnosti određenih molekula na staničnoj razini, simptomi bolesti i konačan ishod kao rezultat djelovanja tih otrova poznati su i na razne načine korišteni još od davnih dana. Primjer toga su domoroci koji su u borbi ili u lovu premazivali vrške strelica sokom određenih biljaka (npr. kukuta, akonitum) ili otrovnim izlučevinama s kože određenih vrsta žaba. Nažalost, i danas se zbog neželjenih učinaka neke molekule namjerno koriste u ratovanju (npr. kao kemijsko oružje). O tome kako uporaba kemijskog oružja još uvijek nije prošlost, svjedoči i nedavno korištenje spojeva iz klase tzv. živčanih bojnih otrova, sarina u Siriji te VX-a u Maleziji 2017. godine. Živčani bojni otrovi inhibiraju aktivnost enzima acetilkolinesteraze i tako uzrokuju različite poremećaje u živčanom sustavu koji mogu dovesti i do smrti.

Međutim, današnja znanost omogućava nam da ispitamo gdje i kako određeni otrov djeluje te u skladu s tim razvijemo protuotrov, odnosno omogućava nam da istražimo uzrok određene bolesti kako bi ciljano razvili lijek. Otkrivanje djelovanja novosintetiziranih molekula koje će se uistinu moći primijeniti u terapiji dugotrajan je i mukotrpan posao budući da je utjecaj malih molekula na različite stanice u tijelu nepresušan izvor novih pitanja i motiva za daljnja istraživanja. Procjenom djelovanja novosintetiziranih molekula na aktivnost kolinesteraza te mogućnosti primjene u terapiji pri otrovanju ili pri neurodegenerativnim poremećajima bave se suradnici Jedinice za biokemiju i organsku analitičku kemiju (IMI) u sklopu istraživačkog projekta finiranog od Hrvatske zaklade za znanost (HrZZ br. 4307; voditeljica dr. sc. Zrinka Kovarik). Ulaze li novosintetizirane molekule u interakciju s kolinesterazama te na koji način, jesu li te interakcije specifične, pokazuju li novosintetizirane molekule same po sebi toksični učinak na kulture različitih vrsta stanica (neurona, astrocita, stanica jetre itd.) te prelaze li krvno-moždanu barijeru samo su neka od osnovnih pitanja koja nam pomažu da zaključimo jesu li neke molekule potencijalni lijek i hoće li »surađivati« s našim stanicama u borbi protiv različitih bolesti ili otrova.

## Literatura

1. Functions of cells and human body. Multimedia textbook (<http://fblt.cz/en/>).
2. Judaš M., Kostović I., Temelji neuroznanosti. 1. online izdanje. Medicinski fakultet – HIIM, Zagreb (2001.) (<http://www.hiim.hr>).
3. Tornabene E. i sur., Stroke and Drug Delivery – In Vitro Models of the Ischemic Blood-Brain Barrier. J Pharm Sci 105;2016:398-405.
4. Maček Hrvat N., Šaroliki svijek organofosfata. Priroda 1-2/17;2017: 62-68.

# Otrovi

## NAŠI SVAKIDAŠNJI

Maja PERAICA i Dubravka RAŠIĆ, Zagreb

Plijesni, koje se nalaze svuda oko nas, proizvode spojeve koji se zadržavaju na podlozi na kojoj pljesni rastu. Ne zna se koja je uloga tih spojeva, no pretpostavlja se da na taj način čuvaju prostor na kojem rastu i brane se od drugih mikroorganizama, poglavito bakterija. Mnogi od tih spojeva su korisni i neke od njih koristimo kao antibiotike u obrani od bakterija. Kada se spojevi koje proizvode pljesni pokažu toksičnim za ljude i životinje, nazivamo ih mikotoksinima.

Poznato je oko 400 mikotoksina, a za samo mali broj njih poznat je mehanizam toksičnog djelovanja, ciljni organi toksično-

sti te jesu li mutageni, genotoksični i kancerogeni. Ljudi i životinje izloženi su mikotoksinima najviše probavnim putem unosom kontaminirane hrane i krmiva. Neki su mikotoksići nađeni i u sporama pljesni, u zraku i kućnoj prašini, a neki

### SNJEGOVIĆ OD RAZLIČITIH VRSTA PLIJESNI



*Aspergillus niger* (šešir, oči, usta i gumbi), *Aspergillus nidulans* (ruke), *Aspergillus terreus* i *Penicillium marneffei* (nos), *Neosartorya fischeri* (titelo). Izvor: <http://blogs.jcvi.org/2010/12/holiday-art/>

### TKO SU AUTORICE OVOG ČLANKA?

Dr. sc. Maja Peraica, dr. med., znanstvena savjetnica u trajnom zvanju, predstojnica Jedinice za toksikologiju. Na području toksikologije pesticida i toksikologije otrova pljesni objavila je više od 75 znanstvenih radova koji su citirani 1832 puta (h-indeks 24). Napisala je više poglavlja u domaćim i stranim knjigama, enciklopedijama i udžbenicima. Višestruka je dobitnica institutskih nagrada: za najveću citiranost radova, najveći broj objavljenih radova, kao i za radove objavljene u časopisu s najvećim faktorom odjeka. Od 1987. godine osobna je članica Europskog udruženja toksikoloških društava (EUROTOX), od 2010. predsjednica Hrvatskoga toksikološkog društva, a 2017. je upisana u Europski register toksikologa.

Dr. sc. Dubravka Rašić, prof. biol. i kem., znanstvena suradnica zaposlena u Jedinici za toksikologiju u kojoj proučava utjecaj mikotoksina na ljude i životinje. Autorica ili koautorica je 18 znanstvenih radova i većeg broja kongresnih priopćenja. Tajnica je Hrvatskoga toksikološkog društva te članica Hrvatskoga mikrobiološkog društva i Hrvatskoga društva za biokemijsku i molekularnu biologiju.

mogu prodrijeti kroz kožu. Mikotoksi se mogu naći u različitim namirnicama poput žitarica, vina, piva, mesa, mlijeka i začina (sl. 1.). Češće se nalaze u namirnicama iz tropskih i supertropskih krajeva, kao što su to kava, kikiriki i oraščići jer su u tim krajevima bolji klimatski uvjeti za rast plijesni i nastanak mikotoksina. Iako su namirnice podrijetlom iz tropskih krajeva češće zagadene mikotoksinsima, mikotoksi se nalaze i u hrani proizvedenoj u Hrvatskoj. Zbog klimatskih promjena došlo je do promjena pojave mikotoksina pa danas u RH nalazimo neke mikotoksine kojih u umjerenom klimatskom području do sada nismo nalazili. Na sreću, koncentracije mikotoksina koje nalazimo u hrani proizvedenoj u Hrvatskoj su niske i konzumacija te hrane nije rizična za nastanak različitih bolesti koje mikotoksi mogu prouzročiti.

Prvi mikotoksin koji je uzrokovao velik broj smrtnih slučajeva u Europi bio je ergot koji uzrokuje ergotizam. Ergot je skupni naziv za 40-ak mikotoksina koje proizvode plijesni iz roda *Claviceps* najčešće na ječmu i raži. Neki od njih uzrokuju promjene živčanog sustava, titranje mišića i nekontrolirano ponašanje. Mala epidemija tog tipa ergotizma dogodila se 1692. godine u Salemu (SAD) kada su se mlade žene iz dobrih obitelji počele neprikladno ponašati pa su proglašene vješticama. Zbog toga su osuđene, dvadeset ih je obješeno, a četiri umrlo u zatvoru. Danas se prema opisima simptoma i vremenskih prilika tog proljeća i ljeta sa sigurnošću može reći da su bile izložene ergotu. Drugi oblik ergotizma uzrokuje stiskanje krvnih žila zbog čega najprije dolazi do osjećaja peckanja u udovima, a zatim do nekroze i otpadanja nogu (sl. 2.). Epidemije te vrste ergotizma



**Slika 2.** Djelo »Prosjaci« Pietera Bruegela starijeg (1568.) prikazuje ljude koji boluju od ergotizma.

Izvor: [https://en.wikipedia.org/wiki/The\\_Beggars](https://en.wikipedia.org/wiki/The_Beggars).

pojavljuju se i danas u XXI. stoljeću u nekim afričkim zemljama gdje je osnovna hrana ječam i raž. U Srednjem vijeku taj je oblik ergotizma bio vrlo čest u Europi kada su osnovne žitarice u prehrani bile ječam i raž, koje su često zaražene plijesnima iz roda *Claviceps*. U Francuskoj, Njemačkoj i Rusiji u epidemijama ergotizma umirali su deseci tisuća ljudi, a bolest se »liječila« na različite načine. Jedan od lijekova bio je plod mandragore



### NAMIRNICE U KOJIMA SE MIKOTOKSINI NAJČEŠĆE NALAZE



**Slika 1.** Mikotoksi u hrani.  
Izvor: OAW Health, 2014.  
(prevedeno).

koji sadržava alkalioide beladone s halucinogenim djelovanjem koji su dodatno pojačavali simptome bolesti. Drugi način je bio učinkovitiji i sastojao se od hodočašća na grob sv. Antuna Pustinjača u južnoj Francuskoj. Učinak je, naravno, bio privremen za vrijeme boravka hodočasnika u južnoj Francuskoj jer bolesnici tada nisu jeli kruh od brašna zaraženog ergotom. Zanimljivo je da se sv. Antun Pustinjač nalazi na mnogobrojnim oltarnim slikama diljem naše zemlje. U Europi je ergotizam nestao kada je pšenica postala osnovna žitarica u prehrani.

U Jedinici za toksikologiju (IMI) istraživanja mikotoksina započela su krajem 70-ih godina prošloga stoljeća. Povod za ta istraživanja bilo je otkriće danskoga znanstvenika Pallea Krogha da nefropatijsku bolest svinja uzrokuje mikotoksin okratoksin A (OTA) (sl. 3.).

Tada je postavljena nova teorija o uzroku Balkanske endemske nefropatijske bolesti (BEN) kojom je pretpostavljeno da je OTA uzročnik te bolesti. BEN je progresivna smrtonosna bolest bubrega koja počinje neprimjetno, a u uznapredovalom stadiju bolesti pojavljuju se proteini u urinu, anemija i povišeni krvni tlak. U Hrvatskoj



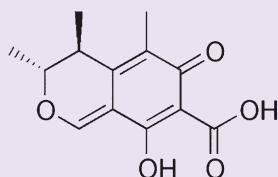
**Slika 3.** Kemijska struktura okratoksina A (OTA).

se pojavljuje u seoskom stanovništvu u 14 sela zapadno od Slavonskog Broda. Bolest se još pojavljuje u ograničenim područjima u Bosni i Hercegovini, Bugarskoj, Kosovu, Rumunjskoj i Srbiji te je zbog toga prozvana *balkanska nefropatijska* (sl. 4.). Nazivamo ju endemskom bolešću budući da se pojavljuje samo u geografski ograničenom području. Vrlo često se u krajevima gdje postoji endemska nefropatijska bolesti javljaju maligni tumori mokraćnih izvodnih kanala bubrega, a smrtnost od tih tumora u endemskom kraju je 14 puta veća negoli u cijelokupnoj Brodsko-posavskoj županiji i 55 puta veća negoli u ostalim dijelovima Hrvatske. Do sada nije dokazano da je OTA uzročnik ove bolesti, a u međuvremenu su se pojavile i neke druge teorije od kojih niti jedna nije dokazana.

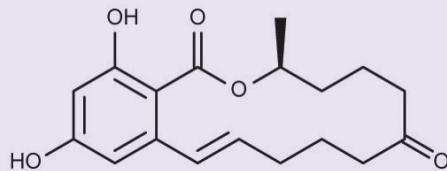
Zahvaljujući teoriji o OTA kao uzročniku BEN-a i godinama istraživanja rasprostranjenosti i djelovanja OTA na ljude i životinje, danas znamo puno o tom mikotoksinu. Taj se mikotoksin može naći u različitim namirnicama kao što su žitarice, pivo, vino i kava, kao i u mesu i mlijeku ako su se domaće životinje hranile kontaminiranom hranom. Zbog neobično dugog zadržavanja OTA u organizmu, taj se mikotoksin iz različitih kontaminiranih namirnica nakuplja u krvi, bubrežima i jetri. OTA oštećuje bubrege i jetru složenim mehanizmima toksičnosti. Mi smo uočili da se OTA dulje zadržava u krvi organizma na višem razvojnem stupnju i to zbog većeg vezivanja za proteine u plazmi, kao i zbog ponovnog resorbiranja OTA iz crijeva nakon izlučivanja sa žući (tzv. enterohepatička cirkulacija). Najveći udjel unesenog OTA izlučuje se urinom. Iako je nađeno da je OTA kancerogen za pokusne životinje, epidemiološka istraživanja to nisu dokazala i za ljude.



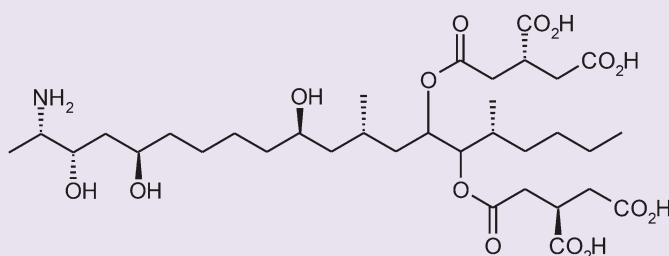
**Slika 4.** Geografska žarišta Balkanske endemske nefropatijske bolesti (BEN) u Hrvatskoj i u Evropi. Izvor: [https://en.wikipedia.org/wiki/The\\_Beggars](https://en.wikipedia.org/wiki/The_Beggars), prema članku: V. Stefanović i Ž. Radovanović, *Nature Clinical Practice Urology* 5;(2008):105–112.



Slika 5. Kemijska struktura citrinina (CTN).



Slika 8. Kemijska struktura zearalenona (ZEA).



Slika 6. Kemijska struktura fumonizina B1 (FB1).

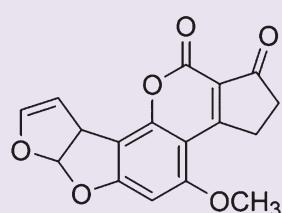
Uz OTA, u žitaricama se nalaze i drugi mikotoksini koji oštećuju bubrege kao što su to citrinin (CTN) (sl. 5.) i fumonizin B1 (FB1) (sl. 6.). CTN se najčešće nalazi u pšenici, a FB1 u kukuruzu. U vrijeme kad je CTN izoliran, tridesetih godina prošloga stoljeća, otkriveno je i njegovo antibiotsko djelovanje. Međutim, nikada nije korišten kao antibiotik zbog toksičnog djelovanja na bubrege. CTN je manje toksičan za bubrege od OTA pa zato znanstvenicima dugo nije bio zanimljiv. Budući da je poznato da se pojavljuje u žitaricama zajedno s OTA, posljednjih nekoliko godina istražuje se njihov zajednički toksični učinak. FB1 je mikotoksin izoliran među posljednjima iz te skupine, koji osim što uzrokuje oštećenja bubrega i jetre laboratorijskih životinja, teško oštećuje i možak konja te pluća svinja. Pretpostavlja se da FB1 uzrokuje oštećenja mozga i kralježnične moždine tijekom fetalnog razvoja ako su trudnice izložene tom mikotoksinu.

Osim navedenih mikotoksina za ljudsko i životinjsko zdravlje važan je aflatoksin B1 (AFB1) koji se također nalazi u žitaricama, kavi, kikirikiju, i to češće u tropskim krajevima (sl. 7.). AFB1 uzrokuje oštećenje i cirozu jetre. To je jedini mikotoksin za koji je sa sigurnošću potvrđeno da uzrokuje karcinome u ljudi (karcinom jetre). U organizmu ljudi i životinja AFB1 pre-

lazi u, također karcinogeni, metabolit AFM1 koji se može naći u majčinom i kravljem mlijeku. Budući da su djeca i mladi organizmi osjetljiviji na djelovanje AFB1 od odraslih, a mlijeko je osnovna dječja hrana, međunarodne organizacije koje procjenjuju prihvatljive koncentracije toksina u hrani, postavile su vrlo niske dopuštene granice za taj mikotoksin u mlijeku. Prije nekoliko godina tijekom ljeta u Hrvatskoj i susjednim zemljama izmjerene su nedopuštene koncentracije AFM1 u kravljem mlijeku. Te su godine nađene i vrlo velike koncentracije AFB1 u kukuruzu pa je to bio uzrok pojavljivanja AFM1 u mlijeku.

U žitaricama se često nalazi i zearalenon (ZEA) (sl. 8.). To je mikotoksin koji ima estrogensko djelovanje u nekim domaćim životinjama i u ljudi. Simptomi se pojavljuju nakon dugotrajne izloženosti tom mikotoksinu, a sastoje se od preranog puberteta djevojčica, rasta dojki u dječaka, kao i neplodnosti domaćih životinja. Zanimljivo je da istovremeno davanje životinjama ovog mikotoksina s drugim mikotoksinima smanjuje njihovu toksičnost. Toksini plijesni nalaze se u vrlo malim količinama u svim žitaricama. Većina mikotoksina ne razgrađuje se kuhanjem i pečenjem, a kada se nađu u hrani vrlo ih je teško odstraniti. Za sada ne postoji niti jedan postupak kojim bi se mogli ukloniti svi mikotoksin, a svaki postupak poskupljuje proizvodnju hrane. Zato je potrebna stalna edukacija svih djelatnika koji rade u proizvodnji, skladištenju, preradi i transportu hrane (sl. 9.).

Od 400 poznatih mikotoksina za samo mali broj njih znamo kako djeluju na ljudе i životinje. Budući da smo trajno izloženi kombinacijama mikotoksina, još je veća nepoznanica rezultat njihove interakcije, tj. kako više toksina djeluje zajedno. Boja-

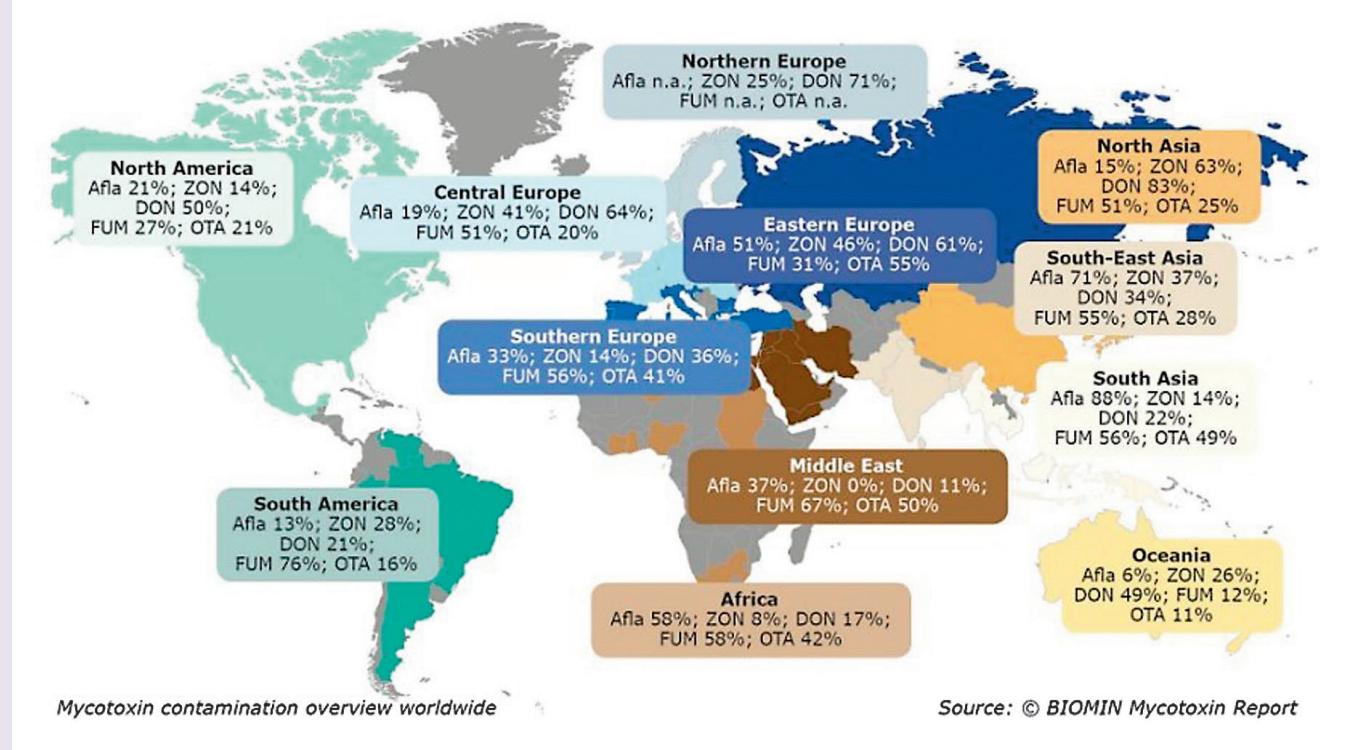


Slika 7. Kemijska struktura aflatoksina B1 (AFB1).

HRZZ projekt IP-09-2014-5982



Istraživanja se provode u sklopu projekta Hrvatske zaklade za znanost "Štetni učinci pojedinačnih i kombiniranih mikotoksina Aspergillus vrsta" (MycotoxA, IP-09-2014-5982).

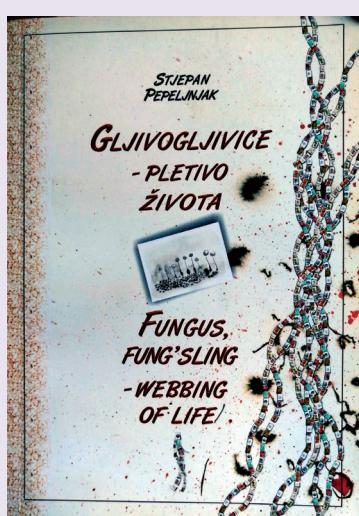


**Slika 9.** Rasprostranjenost mikotoksina u svijetu. Izvor: Mycotoxin Survey program, 2011.

zan znanstvenika da istodobna izloženost različitim mikotoksinima uvijek povećava toksičnost u ciljnim organima čini se neutemeljena.

U Hrvatskoj je veliki postotak hrane zagađen mikotoksinima, ali su te koncentracije daleko niže od dopuštenih koncentracija za pojedini mikotoksin pa još uvijek nema razloga za zabrinutost.

tost za ljudsko i životinjsko zdravlje. U posljednjih nekoliko godina znatno je povećana potražnja za hranom koja ne sadržava pesticide. Takva hrana može biti više kontaminirana mikotoksinima, od kojih neki mogu imati ozbiljne posljedice za zdravlje. Budući da se mikotoksični povremeno pojave u nedopuštenim koncentracijama, hranu je potrebno stalno kontrolirati.



Mikotoksični  
Otrovi pljesni,  
Otrovi pljesničica naših posvudašnjih.

Nepodnošljivi u tkivu tijela

Ubojice

Podmukli opaki - stokraki

Mikotoksični.

....

Gotovo da ih je lakše  
U nastojanju bolje spriječiti  
Nego uz sve lijekove vrsta liječiti.

....

Prof. dr. sc. Stjepan Pepelnjak,  
»Gljivogljivice – pletivo života«, Zagreb, 2008.

# Znate li

## DA HRVATSKA IMA CENTAR ZA KONTROLU OTROVANJA?

Željka BABIĆ, Rajka TURK, Zagreb

**C**entar za kontrolu otrovanja (CKO) koji djeluje pri Institutu za medicinska istraživanja (IMI) jedinstvena je savjetodavna služba čija je osnovna zadaća pružanje stručne pomoći u slučaju otrovanja putem telefonske konzultacije. Temeljna korist Centra pri zbrinjavanju otrovanja brza je inicijalna procjena opasnosti po zdravlje i potrebe daljnje dijagnostike i liječenja. Rana konzultacija s Centrom omogućuje pravodobnu intervenciju, kao i racionalnije korištenje zdravstvenih usluga te sprječavanje nepotrebnih medicinskih postupaka koji mogu biti neugodni ili čak rizični za bolesnika.

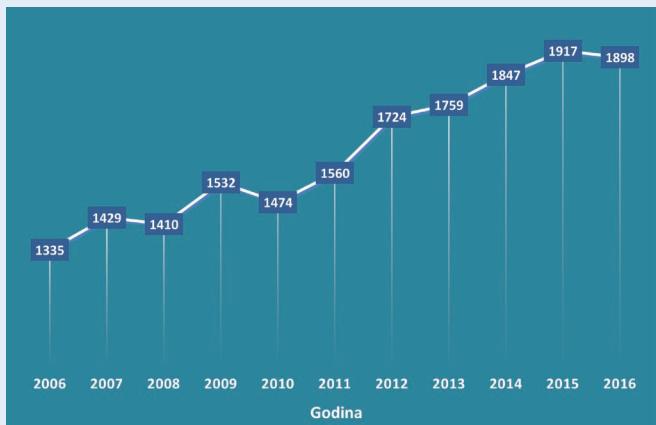
### TKO SU AUTORICE OVOG ČLANKA?

Dr. sc. Željka Babić, mag. pharm., poslijedoktorandica, zaposlena je u Jedinici za medicinu rada i okoliša (IMI). Osim u informacijskoj službi Centra za kontrolu otrovanja sudjeluje i u analizama trendova otrovanja na temelju poziva upućenih Centru te u popularizaciji rada Centra na prigodnim dogadanjima.

Mr. sc. Rajka Turk, mag. pharm., stručna savjetnica, radi u Jedinici za medicinu rada i okoliša (IMI) i voditeljica je Centra za kontrolu otrovanja. Osim u informacijskoj službi Centra sudjeluje i u svim stručnim toksikološkim poslovima Centra, kao što su ocjena dokumentacije za registraciju sredstava za zaštitu bilja i biocidnih proizvoda, nastava djelatnost te suradnja s drugim toksikološkim ustanovama i udruženjima u Hrvatskoj i inozemstvu.

### Što je Centar za kontrolu otrovanja i čemu služi?

Mogući uzroci otrovanja su brojni. Od jednog liječnika ne može se očekivati da detaljno poznaje otrovnost, otrovne doze, moguće simptome otrovanja i najbolje liječenje za svaku potencijalno opasnu tvar, a zabrinuti nestručnjak još će se teže snaći. Broj tvari s kojima možemo doći u doticaj i koje u dovoljnoj dozi mogu uzrokovati otrovanje je zapanjujući! Tako, na primjer, popis koji vodi Europska agencija za kemikalije trenutno sadrži podatke o razvrstavanju i označavanju preko 100 000 kemikalija. Nadalje, Registar lijekova u Hrvatskoj koji donosi pregled registriranih lijekova u našoj zemlji navodi preko 800 međunarodnih nezaštićenih (generičkih) imena lijekova, a Glasnik zaštite bilja daje upute o primjeni oko 200 različitih pesticida. Nапослјетку, Hrvatska je dom i nekoliko desetaka otrovnih životinja, gljiva i biljaka. Zbog navedenog opsega toksikoloških informacija ukazala se potreba za osnivanjem CKO-a. Okupljanjem specijaliziranih stručnjaka postupno su diljem svijeta osnivani nacionalni centri za kontrolu otrovanja. Hrvatski centar za kontrolu otrovanja osnovao je 1970. godine akademik dr. Tihomil Beritić, voditelj Odjela za profesionalne bolesti i toksikologiju IMI-ja. Trenutno u telefonskoj službi CKO-a sudjeluju četiri liječnice, dvije farmaceutkinje i jedna medicinska biokemičarka.



**Slika 1.** Broj poziva na godinu upućenih Centru za kontrolu otrovanja (2006.–2016.).

## IZVOD IZ STATISTIKE POZIVA CENTRU ZA KONTROLU OTROVANJA U 2016.

Ukupan broj poziva: 1898

Najzastupljenije dobne skupine: dojenčad i predškolska djeca (46 %) i odrasli (43 %)

Najzastupljenije tvari: lijekovi (37 %) i kućne kemikalije (32 %)

Najčešći putevi izloženosti: ingestija (82 %) i inhalacija (9 %)

Najčešći razlozi otrovanja: zadesno (nenamjerno) otrovanje (71 %) i pokušaj suicida (17 %)

kontrolu-otrovanja/. U izvještajima se navode osnovni statistički podaci o slučajevima otrovanja za koje je tražen savjet CKO-a. Budući da u Hrvatskoj još uvijek nije uspostavljen središnji registar otrovanja, ne možemo znati ukupan broj otrovanja u našoj zemlji. Pretpostavljamo da su stvarni brojevi veći jer nas pozivatelji kontaktiraju samo u slučaju kada im je potrebna informacija.

Najčešći uzroci otrovanja prema našem iskustvu su lijekovi i kućne kemikalije (sl. 2.). Gledajući izvještaje zadnjih pet godina, lijekovi su činili 37–38 % svih slučajeva otrovanja, a kućne kemikalije 29–32 %. Među lijekovima najzastupljeniji su bili oni koji djeluju na središnji živčani sustav (psihoaktivni lijekovi), zatim lijekovi protiv bolova i nesteroidni protuupalni lijekovi te lijekovi za bolesti krvožilnog sustava. Kućne kemikalije odnosno proizvodi koji se mogu naći u kućanstvu uključivali su razna sredstava za pranje i čišćenje, higijensko-kozmetičke proizvode, dijelove igračaka, školskog pribora, te insekticide i repelente u kućanstvu. Značajno rjeđi uzroci otrovanja bili su pesticidi, industrijske kemikalije, ugljikov monoksid, sredstva

## Telefonska informacijska služba CKO

Naša informativna služba dostupna je svakodnevno tijekom 24 sata pozivom na broj telefona (01) 234 8342. Najčešće nam pozive upućuju djelatnici zdravstvenih ustanova iz Hrvatske, iako smo otvoreni i za građanstvo iz Hrvatske, a ponekad primamo i pozive iz inozemstva. Za što kvalitetniju inicijalnu procjenu opasnosti, odnosno rizika nastanka štetnih učinaka po zdravlje, kao i vremena pojave i intenziteta simptoma, važno je od pozivatelja saznati što više informacija o pacijentu i otrovanju: tko se, čime, kada, kako i kojom količinom otrovao. Zdravstvenom djelatniku dajemo i smjernice za praćenje i eventualno liječenje pacijenta, a privatne pozivatelje savjetujemo o potrebi odlaska liječniku. Prosječno zaprimimo pet do deset poziva na dan, približno 2 000 poziva na godinu. Slika 1 pokazuje porast broja poziva CKO-u tijekom zadnjih deset godina. U istom periodu uočen je i porast poziva upućenih od strane građanstva. Tako je 2006. godine samo 6 % od ukupnog broja poziva bilo upućeno od strane privatnih pozivatelja, dok je postepenim godišnjim porastom taj udjel u 2016. godini dostigao 24 %.

Na temelju zapisa poziva, svake godine u časopisu *Arhiv za higijenu rada i okoliša* objavljaju se godišnji izvještaji CKO-a dostupni i na poveznici: <https://www.imi.hr/hr/jedinica/centar-za>



**Slika 2.** Prema iskustvu CKO-a najčešći uzroci otrovanja su lijekovi i kućne kemikalije.

ovisnosti te otrovne gljive, biljke i životinje. Otrvna tvar u organizmu bila je unijeta najčešće preko usta (gutanjem) u velikoj većini slučajeva (80–83 % slučajeva, 2012.–2016.), dok je udisanje (inhalacija) drugi najčešći put unosa (8–11 % slučajeva, 2012.–2016.). Ostali putevi izloženosti, npr. kroz sluznicu nosa, oka itd., su rijetki.

## Tko se otrova i zašto je do otrovanja došlo?

Prema našem iskustvu, najzastupljenije dobne skupine redovito su dojenčad i predškolska djeca (od rođenja do uključivo pete godine života). U razdoblju 2012.–2016. ova dobna skupina činila je 45–48 % od ukupnog broja bolesnika, iz kojih slijede odrasle osobe (35–43 %). Omjer spolova bio je podjednak, muški spol obično prevladava za nekoliko postotaka. S obzirom na okolnosti otrovanja, najčešće se radilo o slučajnom, nemamernom otrovanju zbog napažnje ili zabune (68–71 % slučajeva, 2012.–2016.). Sljedeći najčešći uzrok namjerno je otrovanje, tj. pokušaji samoubojstva (17–20 % slučajeva, 2012.–2016.). Drugi razlozi bili su rijetki, npr. drogiranje, nezgoda na radu, nuspojava lijeka, liječnička pogreška. U trenutku poziva otrovana osoba najčešće nije imala simptome otrovanja ili je imala samo blage zdravstvene smetnje, primjerice, nadražaj probavnog trakta, glavobolju ili nadražaj kože i dišnog sustava.

## Primjeri poziva

Sljedeća dva primjera poziva prikazuju način rada CKO-a i ujedno su pozivi koje smo imali prilike mnogo puta čuti.

*Pozivatelj: liječnik hitne medicinske službe*

Liječnik: »Halo, jesam li dobio toksikološki?«

CKO: »Jeste, Centar za kontrolu otrovanja, izvolite.«

Liječnik: »Imamo ovde jednu pacijenticu, 57. godište, koja je namjerno popila 40 tableta Normabela, koji inače uzima u terapiji.«

CKO: »Znate li koliko je prošlo vremena od uzimanja, ima li gospođa kakve simptome?«

Liječnik: »Navodno pola sata, nema simptoma.«

CKO: »Bilo bi dobro gospodi isprati želudac pa dati aktivni ugljen, ove mjere najučinkovitije su unutar jednog sata od uzimanja. Imamo registrirane tablete Normabela koje sadržavaju 5 ili 10 mg diazepama, znači ovo bi u najgorim slučaju bilo 400 mg, što je doza pri kojoj su opisani simptomi otrovanja. Međutim, u prijašnjim slučajevima otrovanja pri dozama do 2000 mg simptomi nisu bili po život opasni. Normabel (diazepam) spada u skupinu benzodiazepina, možete očekivati prvo pospanost, smetenost, nesuvrsoš, govor pa dubok san. Pad krvnog

tlaka i zatajenje disanja primjećeni su u jako visokim dozama. Postoji protutrot, lijek flumazenil, trgovačko ime Anexate, no on je indiciran u slučaju duboke kome i zatajenja disanja. Diazepam će najveću koncentraciju u krvi postići za 30–90 minuta, a izlučivat će se dugi, poluvrijeme izlučivanja lijeka iz krvi je čak do 48 h, tako da možete očekivati i dugo trajanje simptoma.«

Liječnik: »Hvala!«

*Pozivatelj: privatna osoba*

Majka: »Dobar dan, jesam li dobila Centar za trovanja?«

CKO: »Centar za kontrolu otrovanja, izvolite.«

Majka: »Imam dijete od dvije godine, kupala sam ju i okrenula sam se samo na nekoliko sekundi da uzmem ručnik. Ne znam kako je stigla, ali kad sam se okrenula vidjela sam da je nagnula bocu od šampona, možda je malo progutala. Pokušala sam izazvati povraćanje, ali nisam uspjela. Recite mi što da radim, da idem sada na hitnu?«

CKO: »Možete zasad pratiti dijete kod kuće. Šamponi sadržavaju deterdžente koji u dozi od jednog do dva gutljaja uzrokuju samo blagi nadražaj sluznice probavnog sustava koji se može prikazati mučninom, povraćanjem i proljevom. U većini slučajeva dijete jednom do dvaput povrati, najčešće unutar sat vremena, ili dobije blagi proljev. U tom slučaju možete ostati doma, paziti da piye dovoljno tekućine i čekati da simptomi prođu. No, u slučaju upornog povraćanja ili jakog proljeva odvedite dijete k liječniku. Kod povraćanja ili izazivanja povraćanja moguće je da malo pjene deterdženta zaluta u pluća i tamo izazove upalu plućnog tkiva, tako da izazivanje povraćanja nikada nije preporučljivo. Ako primijetite da dijete kašљe, otežano diše ili ima povišenu

## TELEFONSKI BROJ CENTRU ZA KONTROLU OTROVANJA

U slučaju otrovanja  
od djelatnika Centra za kontrolu  
otrovanja možete pozivom na broj



(01) 234 8342

u bilo koje doba dana ili noći  
dobiti koristan savjet u svrhu  
učinkovitog zbrinjavanja otrovanih.

temperaturu, odmah se javite liječniku. U tim rijetkim slučajevima dišni simptomi jave se obično unutar jednog dana, ali mogu biti odgođeni i do tri dana.«

Majka: »Hvala vam! Doista ne mogu vjerovati da se to dogodi lo, samo nekoliko sekundi ju nisam imala na oku.«

CKO: »Što god mogu dohvativiti, djeca će prije ili poslije staviti u usta.«

## Ostale djelatnosti CKO-a

Iako je održavanje telefonske informacijske službe najopsežnija djelatnost CKO-a, djelatnici Centra uključeni su i u mnoge druge stručne toksikološke poslove. Primjerice, ocjenjuju dokumentaciju za registraciju sredstava za zaštitu bilja i biocidnih proizvoda te sudjeluju u izradi Pravilnika za provedbu EU legislative u području pesticida i biocida, kao i u izradi edukacijskih materijala. Uključeni su i u nastavnu djelatnost; na Sveučilištu u Rijeci u sklopu studijskog programa Biotehnologija i istraživanje lijekova sudjeluju u kolegiju Opća toksikologija, dok u sklopu stručnog poslijediplomskog specijalističkog studija Medicina rada i sporta na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu sudjeluju u kolegiju Profesionalne bolesti, toksikologija i patologija rada. Surađuju i s drugim toksikološkim ustanovama, kao što su Hrvatski zavod za toksikologiju, Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode i Ured za suzbijanje zlouporabe droga.

## Literatura

1. ECHA, EC inventory (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/ec-inventory>).
2. Bencarić L., Registar lijekova u Hrvatskoj. Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske, Zagreb (2017).
3. Lipovski A., Marić Ivandija B., Sredstva za zaštitu bilja. Glasnik zaštite bilja. 1-2;2017:12-283.
4. Maretić Z., Naše otrovne životinje i bilje. Stvarnost, Zagreb (1986).
5. Macan J. i sur., Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2006. Arh Hig Rada Toksikol 57;2006:359-363.
6. Babić Ž, Kovačić J, Turk R. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2016. Arh Hig Rada Toksikol 2017;68:75-80.
7. Babić Ž. i sur., Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2015. Arh Hig Rada Toksikol 67;2016:77-82.
8. Kovačić J. i sur., Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2014. Arh Hig Rada Toksikol 66;2015: 91-95.
9. Kovačić J. i sur., Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2013. Arh Hig Rada Toksikol 65;2014: 133-138.
10. Varnai V.M. i sur., Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2012. Arh Hig Rada Toksikol 64;2012: 183-188.

## SAVJETI ZA PRAVILO ČUVANJE I NADZOR NAD MOGUĆIM IZVORIMA OTROVANJA U KUĆANSTVU:

- Ako imate djecu čuvajte lijekove i kućne kemikalije u pretincima koji su ili zaključani ili osigurani zaštitnim mehanizmom koji blokira otvaranje
- Pri korištenju kućnih kemikalija (npr. sredstva za pranje i čišćenje) uvijek pročitajte etiketu i pridržavajte se uputa
- Nemojte presipavati kemikalije u druga pakiranja, naročito ona namijenjena hrani i piću
- Ne unosite u stan proizvode koji nisu za kućanstvo, npr. antifriz, mamce za štakore, gorivo
- Pročitajte uputu za lijekove i uvijek provjerite dozu
- Upoznajte nazive svojih ukrasnih i vrtnih biljaka

# Najotrovnije BILJKE HRVATSKE

Zrinka FRANIĆ i Jelena MACAN, Zagreb

Posljednjih godina u Hrvatskoj raste interes za branjem samoniklog jestivog i ljekovitog biljka. No, tanka je granica između lijeka i otrova, a prosječna osoba je nedovoljno obrazovana po pitanju prepoznavanja biljnih vrsta. Čak i vrsni znalci u tome ponekad znaju pogriješiti. U Hrvatskoj raste više od 500 biljnih vrsta s potencijalno otrovnim djelovanjem na ljudski organizam. Većina njih će nakon konzumacije izazvati blaže simptome otrovanja probavnog sustava, no čak stotinjak vrsta svrstava se u red onih koje mogu imati jači toksični učinak. Zadnjih godina Centar za kontrolu otrovanja, IMI, godišnje zaprimi 80 do 90 poziva vezanih uz otrovanja biljkama. Dio tih poziva odnosi se i na kućne biljke koje rastu u zatvorenim prostorima. U ovom prikazu pozornost će se posvetiti biljkama iz hrvatske flore s najtoksičnijim učinkom, odnosno biljkama čija vrlo mala količina izaziva štetne posljedice. Naglasak će biti na biljkama koje rastu na otvorenim površinama te su uglavnom samonikle.

## Biljke iz hrvatskih šuma i livada s najotrovnjijim djelovanjem

### Bijela čemerika (*Veratrum album*)

Trajna je biljka s velikim duguljastim, izbradzanim listovima koji su šiljasti na vrhu. Ima bijele grozdaste cvjetove (sl. 1.). Cvate od lipnja do kolovoza. Staništa su joj vlažne livade, šumske čistine, gorski obronci i močvarno tlo. Biljka u svim svojim dijelovima sadržava petnaestak alkaloida od kojih su najotrovniji protoveratin



Slika 1. *Veratrum album* (bijela čemerika). Izvor: Wikimedia Commons.

A i B. Kod otrovanja izaziva jak podražaj na kihanje, odatle je i dobila naziv *veratrum* (lat. *verare* = govoriti istinu) budući da se kihanje smatrao potvrdom da netko govori istinu. Izaziva povraćanje, proljev, kljenut perifernih živaca, pri većim dozama grčeve mišića, a smrt nastupa zbog oštećenja srca i prestanka disanja.

## Jedić (*Aconitum napellus*)

Višegodišnja je biljka dlakave stabljike s velikim listovima u obliku ruke s prstima (sl. 2.). Cvjeta od srpnja do rujna. Raste na šumskim livadama, pašnjacima uz putove i ograde. Najotrovnija je biljka u Europi. U svim dijelovima biljke nalazi se alkaloid akonitin koji je jedan od najjačih biljnih otrova uopće. Drugi joj je naziv *vješticeja pomast*, što ne čudi jer je doza otrova akontina od samo 3–6 mg dovoljna da usmrti odraslog čovjeka. U slučaju otrovanja najprije se javlja uzbuđenje, zatim smetnje u probavnom sustavu, a na kraju paraliza i zastoj srca. Do otrovanja može doći čak i pri samom kontaktu biljke s kožom. Nakon gutanja biljke simptomi se javljaju već u prvih nekoliko minuta, a smrt nastupa nakon nekoliko sati.



Slika 2. *Aconitum napellus* (jedić). Izvor: Wikimedia Commons.

## Velebilje (*Atropa belladonna*)

Cijela biljka je otrovna. Sadržava više alkaloida: atropin, 1-hiosciamin, skopolamin, beladonin. Trajna je biljka s listovima jajastog oblika i ljubičasto-smeđkastim cvjetovima u obliku zvona (sl. 3.). Cvate od lipnja do kolovoza. Plod je crna boba veličine omanje trešnje. Raste u brdskim šumama. Naš narodni naziv je *bunika*. Alkaloidi atropin i hiosciamin djeluju na živčani sustav tako da paraliziraju parasimpatički dio vegetativnog živčanog sustava. Već tri do četiri bobe mogu usmrtiti dijete, a količina od 10 do 15 boba je dovoljna da usmrti odraslog čovjeka. Simptomi otrovanja su proširene zjenice, sušenje usta, nemogućnost mokrenja, ubrzani rad srca, uznemirenost, halucinacije, a na kraju pri većoj dozi može nastupiti i smrt.



Slika 3. *Atropa belladonna* (velebilje, bunika). Izvor: Wikimedia Commons.

## Digitalis, Naprstak (*Digitalis purpurea*)

Listovi sadržavaju mnoge otrovne glikozide: digitoksin, gitoksin, purpurea-glikozid A i B. Dvogodišnja je biljka, s time da prve godine razvija samo prizemnu lisnu rozetu. Listovi su veliki i eliptični. Druge godine razvija se stabljika i cvjetovi u obliku naprstaka koji rastu u jednostranim grozdovima. Cvjetovi mogu biti crveni,



Slika 4. *Digitalis purpurea* (digitalis, naprstak). Izvor: Wikimedia Commons.

ljubičasti, bijeli, a cvatu od lipnja do rujna (sl. 4.). Digitalis je poznati lijek protiv slabosti srca. Samo dva ili tri lista čine smrtnu dozu. Simptomi otrovanja su mučnina, povraćanje te poremećaji srčanog ritma. Veća doza izaziva treperenje srčanih komora, grčeve i smrt.

#### Kozlac obični (*Arum maculatum*)

U svim dijelovima biljke, a naročito u bobicama, nalazi se alkaloid aroin. Trajnica je s dugim streličastim listovima i cvjetovima na batičastom tučku. Plodovi su crvene bobice veličine graha (sl. 5.). Cvjeta od travnja do svibnja. Staništa su mu vlažne livade i šume. Nakon konzumacije bobica javlja se neosjetljivost receptora u ustima, žđ, slinjenje, nepravilan rad srca, a u najtežim slučajevima i smrt.



Slika 6. *Taxus baccata* (tisa). Izvor: Wikimedia Commons.



Slika 5. *Arum maculatum* (kozlac obični). Izvor: Wikimedia Commons.

#### Tisa (*Taxus baccata*)

Tisa je visoko stablo ili grm sa zimzelenim iglicama koje su s gornje strane tamnozelene, a s donje svjetlige. Cvate od ožujka do travnja. Plodovi su okruženi crvenim mesnatim ovojem koji nije otrovan (sl. 6.). Otrov se nalazi u sjemenkama i iglicama koje sadržavaju alkaloid taksin koji ima paralitički učinak na središnji živčani sustav. Iz ekstrakta iglica tise dobiva se paklitaksel (*Taxol*), jedan od najkorištenijih lijekova za liječenje malignih bolesti. Simptomi otrovanja tisom su povraćanje i proljev te oštećenje bubrega.

#### Zabune između otrovnih i jestivih biljaka

Otrovanja vrlo često nastaju pri branju jestivih biljaka koje imaju velikih sličnosti s nekim otrovnim vrstama biljaka. Najčešća i najpoznatija zabuna nastaje pri branju medvjedeg luka koji se lako zamjeni s lišćem vrlo otrovnih mrazovca i đurdice (sl. 7.). Neiskusne berače najlakše je podučiti da pri branju medvjedeg

#### TKO SU AUTORICE OVOG ČLANKA?

Zrinka Franić, dr. med., znanstvena je novakinja zaposlena u Jedinici za medicinu rada i okoliša, IMI. Sudjeluje u radu i dežurstvima Centra za kontrolu otrovanja. U slobodno vrijeme interes joj je prirodno liječenje ljekovitim biljkama, a završila je i školu iz fitoterapije.

Prim. dr. sc. Jelena Macan, dr. med., specijalist medicine rada i sporta, znanstvena je savjetnica u trajnom zvanju i predstojnica Jedinice za medicinu rada i okoliša, IMI, unutar koje djeluje 24-satna telefonska informativna služba Centar za kontrolu otrovanja.



**Slika 7.** Česte su zabune između otrovnih mrazovaca i đurđice i jestivog medvjedog luka. Izvor: Wikimedia Commons.

luka uvijek provjere karakterističan miris listova po luku. Ako nema toga mirisa, ne preporuča se branje, a pogotovo ne konzumacija. U Hrvatskoj su takvi slučajevi zabuna česti, a svake se godine u sezoni branja dogodi i poneki smrtni ishod.

### Mrazovac (*Colhicum autumnale*)

Mrazovac je trajnica s gomoljem iz kojeg u jesen izraste stabljika. Cvjeta s jednim svijetloljubičastim cvijetom koji je vrlo sličan šafranu. Cvate od rujna do studenog. Staništa su mu vlažne livade. U Istri raste i u suhim polukrškim poljima. Otrovnici su svi dijelovi biljke, a pogotovo sjemenke. Sadržava alkaloid kolhicin. Dovoljno je konzumirati 60 g lišća ili 10 g sjemenki za nastup ozbiljnog otrovanja. Simptomi otrovanja nastupaju vrlo brzo, nakon dva do pet sati. Pojavljuje se karakteristično grebanje u grlu i smetnje pri gutanju. Dolazi do grčeva u trbuhi, vodenih proljeva, povraćanja, usporava se rad srca te može doći do prestanka disanja. Smrt može nastupiti za dva do tri dana.

### Đurđica (*Convallaria majalis*)

Đurđica je trajna zelenica sa širokim kopljastim lišćem i bijelim cvjetićima u obliku zvončića koji su poredani na jednostranom grozdu na dužoj stabljici. Plod je crvena bobica, a cvjeta u svibnju i lipnju. Raste na sunčanim mjestima na livadama i šumskim obroncima. Sadržava otrovne srčanoaktivne glikozide konvaltoksin i konvalozid. Konzumacija bobica izaziva mučninu, povraćanje, vrtoglavicu, nepravilan rad srca, čak i smrt.

### Otrovne ukrasne biljke iz naših vrtova

#### Oleandar (*Nerium oleander*)

Oleandar je zimzeleni grm ili nisko drvo s jednostavnim listovima i velikim bijelim ili ružičastim cvjetovima (sl. 8.). Uzgaja se kao ukrasna biljka po cijeloj Europi. Cvate od srpnja do rujna. Otrovnici su svi dijelovi biljke, a posebno kora i lišće koji sadržavaju srčanoaktivne glikozide oleandrin i folinerin. Do otrovanja dolazi uglavnom kod djece koja žvaču listove oleandra. Otrovanje može uzrokovati čak i med od nektara cvjetova oleandra.



**Slika 8.** *Nerium oleander* (oleandar). Izvor: Wikimedia Commons.

Simptomi su povraćanje, nepravilan rad srca, cijanoza\* i širenje zjenica. Pri većoj dozi dolazi do otežanog disanja, grčeva, a u najtežim slučajevima, do smrti.

### Ricinus (*Ricinus communis*)

*Ricinus* je jednogodišnja ili dvogodišnja zeljasta biljka s prstasto oblikovanim listovima. Plod je sličan zrnu graha te ima okus po kikirikiju i banani (sl. 9.). U Hrvatskoj se sadi kao ukrasna biljka. Ulje ricinusa se upotrebljava kao purgativ. Do otrovanja dolazi kod djece koja pojedu ukusne sjemenke, a kod odraslih zbog zablude da sjemenke imaju laksativno djelovanje kao i ricinusovo ulje, koje zbog postupka prerade nije otrovno. U sjemenkama se nalazi ricin koji je jedan od najjačih poznatih otrova iz prirode. Ricin djeluje kao enzim koji razgrađuje proteine i izaziva sljepljivanje eritrocita. Posljedično dolazi do začepljenja krvnih žila. Simptomi otrovanja su žarenje u grlu, krvavi proljevi, žutica uslijed raspadanja eritrocita, oštećenje bubrega i jetre te cirkulatorni šok.



Slika 9. *Ricinus communis* (ricinus), sjemenke. Izvor: Wikimedia Commons.

### Kako postupiti u slučaju otrovanja

U slučaju sumnje na otrovanje biljkama, najbolje se za pomoć obratiti 24-satnoj telefonskoj službi Centra za kontrolu otrovanja. Ukoliko je jasno o kojoj biljci se radi, osoba će dobiti upute o tome što činiti te je li potrebna hitna bolnička njega. No, budući da pri dojavu o otrovanju često nije točno poznato o kojoj biljnoj vrsti se radi, djelatnici Centra će u tom slučaju preporučiti obavezno praćenje i simptomatsko liječenje otrovane osobe. U suradnji sa stručnjacima za botaniku pokušat će se odrediti točna vrsta i potencijalna toksičnost biljke. Pri tome su korisni podaci o izgledu biljke, o staništu s kojeg je biljka ubrana te o dijelu biljke koji je konzumiran. U nekim slučajevima za identifikaciju biljke pomoći će i vrijeme koje je prošlo do pojave simptoma. Ponekad, kod sumnje na otrovanje, osoba neće trenutačno imati nikakvih simptoma, no to ne znači da do njih neće doći nakon određenog vremena. Ukoliko je prošlo kratko vrijeme od konzumacije, preporučljivo je uzeti medicinski ugljen koji može apsorbirati dio otrovnih tvari. Kod otrovanja nekim biljkama, za terapiju postoje specifični antidoti, primjerice kod otrovanja digitalisom i oleandrom može se intravenski dati atropin. Međutim, većina biljaka nema antidote te je terapija uglavnom simptomatska i potporna, a najbolji je postupak pri doticaju s otrovnim biljkama ipak prevencija otrovanja. U šetnji prirodom malu djecu valja uvijek imati na oku i ne dopustiti im branje i igranje s njima vrlo primamljivim šarenim cvjetovima i sočnim bobicama. Važan je i oprez pri branju i jelu samoniklog bilja, a nije naodmet usvojiti i stanovito strahopoštovanje prema moćnom djelovanju biljaka na naše zdravlje.

### Literatura

1. Maretić Z., Naše otrovne životinje i bilje. Stvarnost, Zagreb (1986).
2. Babić Ž., Kovačić J., Turk R., Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2015. Arh Hig Rada Toksikol 67;2016:77-82.
3. Kovačić J., Babić Ž., Turk R., Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2014. Arh Hig Rada Toksikol 66;2015:91-5.
4. Ljubiša G., 99 jestivih i otrovnih boba. Prosvjeta, Zagreb (1984).
5. Flora Croatica Database (<https://hirc.botanic.hr/fcd/>).
6. Forenbacher S., Otvorne biljke i biljna otrovanja životinja. Školska knjiga, Zagreb (1998).
7. Duraković Z. i sur., Klinička toksikologija. Grafos, Zagreb (2000).

\* Plavičasta boja kože i sluznice do koje dolazi zbog smanjene količine kisika u krvi.

# BUTIRILKOLINESTERAZA

# »U dobru i zlu«

Anita BOSAK, Zagreb

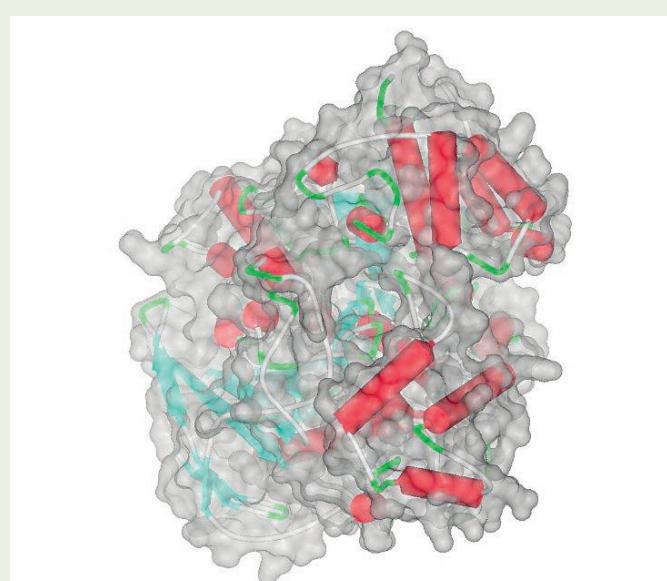
**S**to je butirilkolinesteraza, koja je njezina uloga u organizmu te zašto nam je bitno saznanje o inačici butirilkolinesteraze koju imamo?

Butirilkolinesteraza (BChE) je enzim koji je u velikim koncentracijama prisutan u serumu, jetri, crijevima i plućima, a znatne količine nalaze se i u mozgu (sl. 1.). Sudjeluje u biokonverziji nekolicine farmakološki važnih spojeva: bambuterol, heroin, sukcnilkolin, aspirin, kokain, irinotecan i drugi.

BChE hidrolizira široki spektar estera i tako čisti organizam od prirodnih antikolinesteraznih spojeva (fizostigmin, solanidin,

## TKO JE AUTORICA OVOG ČLANKA?

Dr. sc. Anita Bosak, dipl. ing. kem., znanstvena suradnica zaposlena je u Jedinici za biokemijsku i organsku analitičku kemiju (IMI). Njezina znanstveno-istraživačka djelatnost usmjerena je ka istraživanju kolinesteraza, enzima iz skupine hidrolaza, podskupine esteraza i podpodskupine esteraza karboksilnih estera, i to prvenstveno na proučavanje enzimske kinetike tih enzima u interakciji s pojedinih esterificirajućim inhibitorima te mnogim reverzibilnim inhibitorima od kojih se neki koriste kao lijekovi. U dosadašnjem znanstvenom radu objavila je ukupno 26 znanstvenih radova. Blagajnica je i članica Malog vijeća Hrvatskog prirodoslovnog društva. Za svoj rad primila je tri godišnje nagrade IMI-ja i godišnju nagradu Hrvatskog društva za biokemijsku i molekularnu biologiju.

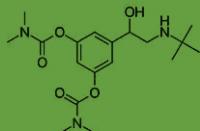


**Slika 1.** 3D struktura ljudske butirilkolinesteraze (kristalna struktura, PDB kod 1P01). Crvenom bojom označene su  $\alpha$ -uzvojnice, plavom  $\beta$ -nabratne ploče, zelenom petlje, a sivom površina enzima određena prema dostupnosti vodi. Izvor: Nachon F., 2003; modificirano.

solanin, kokain, huperzin A) i sintetskih antikolinesteraznih spojeva (organofosforni i karbamatični pesticidi te živčani bojni otrovi koji su po strukturi organofosfati) te sprječava njihovu reakciju s acetilkolinesterazom (AChE). U slučaju kad je AChE inhibirana, BChE regulira količinu acetilkolina u sinapsama središnjega živčanog sustava i glatkim mišićima.

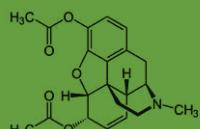
Na prvi pogled može se činiti da je riječ o enzimu neophodnom za normalno odvijanje životnih procesa, no to ipak nije slučaj s BChE. Naime, iako je još 1940. godine ustanovljeno postojanje dviju kolinesteraza, acetilkolinesteraze i drugog enzima tada nazvanog pseudokolinesterazu ili serumska kolinesteraza (oba naziva mogu se naći i u novijoj literaturi, dok je naziv butirilkolinesteraza enzimu dodijeljen 1989. godine prema preporecici odbora Human Gene Nomenclature Committee), istraživanja vezana uz BChE bila su prilično rijetka. Uzrok tome bila je činjenica što je usporedno s otkrićem obiju kolinesteraza ustanovljeno da je AChE enzim koji je neophodan za normalno odvijanje životnih procesa te je, stoga, interes istraživača prvenstveno usmjeren na istraživanje AChE. Također, ubrzo je dokazano i postojanje nekolicine prirodnih inačica BChE koje pokazuju različit afinitet prema supstratima i inhibitorima ili imaju smanjenu aktivnost u

## FARMAKOLOŠKI AKTIVNI SPOJEVI ZA ČIJU JE BIOTRANSFORMACIJU ODGOVORNA BUTIRILKOLINESTERAZA



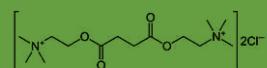
BAMBUITEROL

Prolječek kojeg butirilkolinesteraza hidrolizira do bronchodilatatora terbutalina čime se omogućava njegovo produljeno djelovanje.



HEROIN

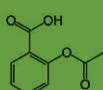
Droga koja prema djelovanju pripada opioidima. Butirilkolinesteraza katalizira njenu hidrolizu u oblik koji ima znatno veći afinitet prema  $\gamma$ -opioidnim receptorima od samog heroina.



SUKCINILKOLIN (sukcinidikolin, suksametonij)

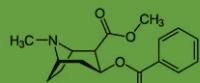
Kratkodjelujući relaksans skeletnih mišića koji se primjenjuje tijekom kraćih kirurških zahvata.

Butirilkolinesteraza katalizira njegovu hidrolizu do jantarnе kiseline i kolina.



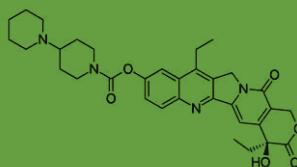
ASPIRIN

Analgetik, antipiretik i protuupalni lijek, a koristi se i za sprječavanje tromboze. Butirilkolinesteraza katalizira njegovu hidrolizu do salicilatne i octene kiseline.



KOKAIN

Psihоaktivna droga. Hidroliza katalizirana butirilkolinesterazom prevodi kokain u farmakološki manje aktivan oblik čije djelovanje je suprotno onom kokaina.



IRINOTECAN (CPT-11)

Prolječek kojeg butirilkolinesteraza hidrolizira u spoj SN-38, citostatik koji se koristi u liječenju određenih malignih bolesti.

zahvaćenoj Siriji u nekoliko je navrata korišten živčani bojni otrov sarin koji je odnio mnogo života, mahom civilnog stanovništva. Valja napomenuti da univerzalnog lijeka u slučaju trovanja takvim spojevima nema, a kako se radi o izrazito otrovnim spojevima koji, ovisno o vrsti i primjenjenoj dozi, usmrćuju unutar nekoliko minuta, istraživanja mogućih oblika predtretmana od ključne su važnosti za zaštitu vojnika na ratnim područjima kao i zaštitu civilnog stanovništva, bilo onog u ratnim zonama, bilo onog koje je sve češće metom terorističkih napada. Nekoliko svjetskih laboratorijskih trenutno razvija metode za isporuku ljudske BChE u dugotrajnim formulacijama kao što su nanočestice ili adenovirus. Velik doprinos istraživanjima antidota kod trovanja živčanim bojnim otrovima daje i grupa znanstvenika iz IMI-ja koja se već godinama bavi navedenom tematikom u sklopu domaćih projekata, kakav je trenutno projekt Hrvatske zaklade za znanost - CHOLINESTERASE, te mnogih međunarodnih projekata u suradnji s NIH-om (National Institutes of Health).

Vizija korištenja BChE proširila se na liječenje ovisnosti o kokainu. U tu svrhu načinjen je mutant BChE koji ima sposobnost ubrzavanja hidrolize kokaina i do tisuću puta brže od prirodne BChE, što predstavlja novu nadu u liječenju ovisnosti o kokainu. Nadalje, novija istraživanja o utjecaju BChE na tijek i napredovanje Alzheimerove bolesti, vodećeg tipa demencije u svijetu, ukazala su na BChE kao novu metu u liječenju te bolesti. Pоказano je da selektivna inhibicija BChE, s obzirom na AChE, ima povoljan učinak na sposobnost učenja i smanjuje amiloidne nakupine u mozgu glodavaca s Alzheimerovom bolešću. Istraživanje selektivnih inhibitora BChE te ispitivanje odnosa strukture odabranih spojeva i aktivnog mjesta BChE i AChE u svrhu postizanja što veće selektivnosti prema BChE jedna je od istraživačkih tema kojom se bavi Jedinica za biokemiju i organsku analitičku kemiju (IMI).

odnosu na uobičajenu BChE. Činjenica da postoje osobe čija je BChE potpuno neaktivna, a koje vode život bez ikakvih zdravstvenih poteškoća, dodijelila je BChE svojevrsnu ulogu *Pepeljuge* u istraživanjima kolinesteraza. Međutim, zahvaljujući istraživanjima C. Broomfielda, koji je 1990. godine pokazao da su majmuni kojima je u predtretmanu dana butirilkolinesteraza zaštićeni od djelovanja živčanih bojnih otrova, istraživanja butirilkolinesteraze doživljavaju pravu renesansu. Upravo nedostatak kritične fiziološke funkcije butirilkolinesteraze sada se pokazao njezinom velikom prednošću jer višak butirilkolinesteraze u organizmu ne utječe niti na jednu biološku funkciju.

Vodeće svjetske sile, poglavito SAD, sada ulažu velika sredstva u istraživanja vezana uz uporabu butirilkolinesteraze kao profilakse i/ili antidota kod trovanja organofosfornim spojevima, bilo da se oni koriste kao pesticidi ili kao živčani bojni otrovi (više o organofosfornim spojevima možete pročitati u radu N. Maček Hrvat, Priroda 1-2/2017). Nažalost, ovih dana svjedoci smo događajima koji potvrđuju potrebu tih istraživanja. Naime, u ratom

## ACETILKOLINESTERAZA

Fiziološka funkcija AChE je hidroliza acetilkolina u kolinergičkoj sinapsi tijekom prijenosa živčanog impulsa i jedan je od najučinkovitijih enzima u prirodi, zaslužan za izuzetno brz prijenos živčanih impulsa. AChE se sintetizira u koštanoj srži, mozgu i mišićima, a osim u živčanim stanicama, mišićima i mozgu, acetilkolinesteraza se nalazi u srcu i krvu gdje je vezana na eritrocite.

## Prirodne inačice butirilkolinesteraze

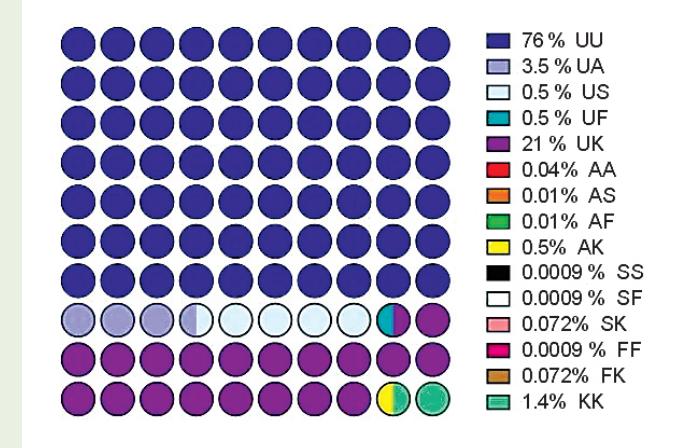
Nedugo nakon što je mišićni kratkodjelujući mišićni relaksans sukcinilkolin (sinonimi: sukcindikolin, suksametonij ili skolin) uveden u medicinsku praksu kod kirurških zahvata trahealne intubacije, primijećeno je da standardna doza tog spoja paralizira većinu ljudi oko pet minuta, dok je kod nekolicine pacijenata

nastupila produžena paraliza mišića koja u nekim krajinjim slučajevima može završiti smrću jer te osobe oko dva sata ne mogu samostalno disati. Ustanovljeno je da je takav abnormalni odgovor na sukcinilkolin nasljeđan, a posljedica je zamjene asparaginske kiseline na položaju 70 glicinom u BChE. Takva inačica BChE hidrolizira sukcinilkolin 100 puta sporije od prirodne BChE i nazvana je *atipičnom* BChE (eng. *atypical butyrylcholinesterase*, oznaka BChEAA). Otkriće atipične BChE jedan je od prvih primjera genetske osnove za individualne razlike u odgovoru na lijekove. BChE koja hidrolizira sukcinilkolin unutar pet minuta nazvana je *uobičajenom* (eng. *usual*, oznaka BChEUU) ili butirilkolinesterazom *divljeg tipa* (eng. *wild type butyrylcholinesterase*). Osobe koje su nosioci uobičajene BChE hidroliziraju oko 90 % doze sukcinilkolina prije nego on dospije do živčanih sinapsa u mišićima, dok kod osoba koje su homozigoti atipične BChE hidrolize u cirkulaciji gotovo nema pa je uobičajena doza sukcinilkolina u stvari predoziranje te se sukcinilkolin veže na acetilkolinski receptor i blokira prijenos impulsa između živca i mišića. Do danas je poznato oko 40 različitih inačica ljudske BChE. Neke od inačica i njihove prirodne mutacije i glavne karakteristike prikazane su u tablici 1.

Tridesetak pronađenih inačica BChE pripada *tihim* (eng. *silent*) inačicama, koje ili nisu aktivne ili im je aktivnost do 10 % od

**Tablica 1.** Prirodne inačice ljudske butirilkolinesteraze.

Inačica BChE	Oznaka	Promjena u proteinu	Karakteristike
uobičajena	U	–	–
atipična inačica	A	Asp70→Gly	slaba inhibicija dibukainom i fluoridnim ionom
fluoridna-1	F	Thr243→Met	slaba inhibicija fluoridnim ionom
fluoridna-2	F	Gly390→Val	slaba inhibicija fluoridnim ionom
Kalow-inačica	K	Ala539→Thr	30 % niža koncentracija proteina u odnosu na U
James-inačica	J	Glu497→Val Ala539→Thr	70 % niža koncentracija proteina u odnosu na U
Hammersmith-inačica	H	Val142→Met	90 % niža koncentracija proteina u odnosu na U
tiha-1	S	Gly117→pomak okvira čitanja	aktivnost < 10 % aktivnosti U
tiha-2	S	Ile6→pomak okvira čitanja	
tiha-3	S	Tyr500→stop	
Cynthiana		nepoznata	180 - 300 % veća aktivnost od U
Johannesburg		nije u kodirajućoj regiji	180 % veća aktivnost od U
C5+		nepoznata	dodatna vrpca u poliakrilamidnom gelu s 25 % većom aktivnošću od U



**Slika 2.** Učestalost genotipova BChE u američkoj i europskoj populaciji. Izvor: referencija 8 s popisa literature, modificirano.

aktivnosti uobičajene BChE. Kvantitativne inačice (Kalow, James i Hammersmith) imaju sniženu koncentraciju BChE u serumu i prisutne su u 30 %, 70 %, odnosno 90 % nižoj koncentraciji od uobičajene BChE. Cynthiana i Johannesburg su inačice čija aktivnost je oko dva puta veća od uobičajene BChE, a otkrivene su kada pacijenti nisu reagirali na standardnu dozu sukcinilkolina. Inačica C5+ identificirana je kao dodatni prsten aktivnosti BChE na gelovima obojanim za BChE aktivnost.

Homozigoti uobičajene BChE čine oko 74 % ljudske populacije, dok ostatak otpada na nosioce najmanje jednog alela za neku od inačica BChE. Kod Amerikanaca i Europljana najveću frekvenciju pojavlivanja, osim homozigota UU, ima heterozigot UK koji se pojavljuje kod svake pete osobe, dok se homozigot KK pojavljuje kod svake 69. osobe. Mutacija na K-alelu je najčešća mutacija BChE u europskoj, američkoj i japanskoj populaciji i ima ju svaka četvrta osoba. Upravo se ta inačica BChE povezuje s povećanjem rizika razvoja Alzheimerove bolesti.

Klinički je najzanimljivija atipična inačica BChE koja mišićne relaksanse sukcinildikolin i mivakurij hidrolizira vrlo sporo pa njihova primjena predstavlja opasnost kod osoba koje su nosioci takve inačice jer u slučaju primjene tih spojeva kao anestetika mogu doživjeti produženi respiratorni arest (takve osobe ne

### FENOTIPIRANJE LJUDSKE BUTIRILKOLINESTERAZE

Fenotipiranje ljudske BChE vrši se mjerenjem aktivnosti BChE prema propioniltiokolino i određivanjem tzv. inhibitornih brojeva DN, FN i RN (postotak inhibicije enzima s dibukainom, fluoridnim ionom i dimetilkarbamatom Ro 02-0683). Za potrebe naručitelja fenotipiranje ljudske BChE moguće je napraviti u Jedinici za biokemijsku i organsku analitičku kemiju (IMI). Više informacija o postupku fenotipiranja moguće je dobiti na tel. (01) 4682 551 (Anita Bosak) ili (01) 4682 555 (Zrinka Kovarik).

mogu samostalno disati oko dva sata). Valja napomenuti da osobe koje su nosioci tihe inačice BChE ili neke od kvantitativnih inačica sa sniženom koncentracijom BChE predstavljaju rizične skupine u slučaju primjene lijekova za Alzheimerovu bolest (domepezila i huperzina A). Najveći rizik je svakako kod primjene organofosfornih spojeva, bilo pesticida, bilo živčanih bojnih otrova, jer osobe koje su homozigoti atipične BChE, heterozigoti atipične BChE kod kojih je drugi alel fluoridna ili tiha varijanta te nosioci tihih inačica spadaju u posebno osjetljivu kategoriju budući da njihova BChE ne može preuzeti funkciju AChE koju ti spojevi inhibiraju.

Na temelju različite aktivnosti prema supstratima, kao i različite inhibicije sa specifičnim inhibitorima, moguće je na temelju njihovih fenotipskih svojstava jasno odrediti neke inačice BChE: UU, UA, AA/AS i FF/FS. Međutim, ostale inačice tihe i fluoridne BChE te kvantitativne i ostale rijetke inačice moguće je odrediti genotipiranjem. Iako su testovi za određivanje genotipova BChE dostupni i koriste se u istraživačke svrhe, oni se ne koriste rutinski u kliničkoj dijagnostici, kao ni fenotipiranje BChE. U nekim zemljama Europe (primjerice u Nizozemskoj) osobe koje su nosioci atipične BChE posjeduju identifikacijsku iskaznicu koja to potvrđuje. U Hrvatskoj se na fenotipiranje BChE upućuju osobe za koje liječnik anesteziolog na temelju njihove obiteljske anamneze zaključi da je osoba mogući nositelj atipične BChE.

## Literatura

- Nicolet Y. i sur., Crystal structure of human butyrylcholinesterase and of its complexes with substrate and products. *J Biol Chem* 278;2003:41141–41147.
- Brimijoin S., Gao Y., Cocaine hydrolase gene therapy for cocaine abuse. *Future Med Chem* 4;2012:151–162.
- Broomfield C.A. i sur., Protection by butyrylcholinesterase against organophosphorus poisoning in nonhuman primates. *J Pharmacol Exp Ther* 259;1991:633–638.
- Tasker A. i sur., Butyrylcholinesterase: Impact on symptoms and progression of cognitive impairment, *Expert Rev Neurother* 5(1);2005:101–106.
- Greig N.H. i sur., Selective butyrylcholinesterase inhibition elevates brain acetylcholine, augments learning and lowers Alzheimer  $\beta$ -amyloid peptide in rodent, *PNAS* 102(47);2005:17213–17218.
- Gaydess A. i sur., Visualization of exogenous delivery of nanoformulated butyrylcholinesterase to the central nervous system. *Chem Biol Interact* 187(1-3);2010:295–298.
- Parikh K. i sur., Gene-delivered butyrylcholinesterase is prophylactic against the toxicity of chemical warfare nerve agents and organophosphorus compounds. *J Pharmacol Exp Ther* 337;2011:92–101.
- Lockridge O., Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses. *Pharmacol Therapeut* 148;2015:34–46.
- Giacobini E. (ur.), *Butyrylcholinesterase, its function and inhibitors*, Martin Dunitz Ltd., London (2003).
- Simeon-Rudolf V., Evans R.T., Interlaboratory study into the proficiency of attribution of human serum butyrylcholinesterase phenotypes: Reference values of activities and inhibitor numbers. *Acta Pharmaceut* 51(4);2001:289–296.

## OSNOVNO O ENZIMIMA

Enzimi ili biološki katalizatori su proteini koji mogu ubrzati (katalizirati) kemijske procese u živom organizmu, i to čak do  $10^{12}$  puta. Nalaze se u svakoj stanicu biljne i životinjske vrste jer su neophodni za život. Bez njihovog djelovanja mnoge bi se reakcije u živim stanicama odvijale presporo ili se uopće ne bi događale, što može uzrokovati razvoj različitih bolesti kakva je primjerice fenilketonurijska bolest do koje dolazi zbog nedostatka enzima fenilalanin hidroksilaze; ako se bolest pravovremeno ne otkrije i ne liječi, može dovesti do oštećenja mozga, koje rezultira postupnim razvojem mentalne zaostalosti.

Enzimi od pamтивjeka pomažu ljudima u pripremi i čuvanju hrane. Bez enzima iz pekarskog kvasca tjesto za kruh ne bi nabujalo, a bez enzima iz vinskog kvasca ne bi bilo alkoholnog vrenja u proizvodnji vina. Mlijeko se bez enzima mlječnih bakterija ne bi usirilo, a niti voće ne bi sazrelo, aprocose fermentacije inducirane enzimima bakterija, kvasaca ili pljesni omogućio nam je proizvodnju mnogih vrsta antibiotika.

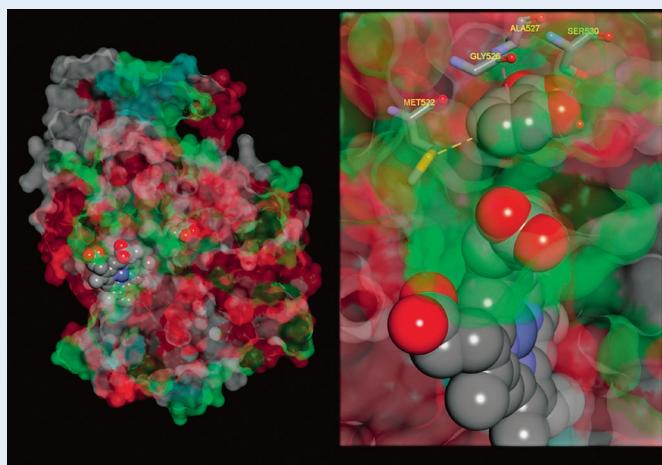
Enzimi kontroliraju čitav niz kompleksnih kemijskih reakcija poznatih pod imenom *metabolizam*, a što je opet kombinacija procesa *anabolizma* i *katabolizma*. Anabolizam je proces izgradnje poput rasta novog tkiva, dok je katabolizam suprotan proces i uključuje razgradnju složenijih tvari na jednostavnije, poput probave. Proizvodnja enzima u ljudskom tijelu obično se mijenja s godinama života kao posljedica normalnog biološkog procesa, a može biti uzrokovana i mnogim bolestima, u današnje vrijeme sve više i stresom.

# Nove neobične

## METODE RAZVOJA LIJEKOVA

Goran ŠINKO, Zagreb

**L**ijekovi su važne tvari za naš život jer se s njima često susrećemo, pogotovo kad smo bolesni. No, što su to zapravo lijekovi? Lijekovi su molekule koje djeluju uglavnom na enzime, odnosno proteine u našem metabolizmu, ali i u metabolizmu uzročnika bolesti – bakterija i virusa. Kako djeluju lijekovi? Pa velika većina njih su inhibitori enzima. U ovome članku opisan je postupak razvoja novih lijekova i drugih biološki aktivnih tvari.



**Slika 1.** Trodimenijska kristalna struktura kompleksa ciklooksigenaze (COX-2) i inhibitora salicina (lijevo). Uvećani dio strukture enzima s istaknutim interakcijama između aminokiselina ciklooksigenaze i salicilata (desno). Autor modela: G. Šinko.

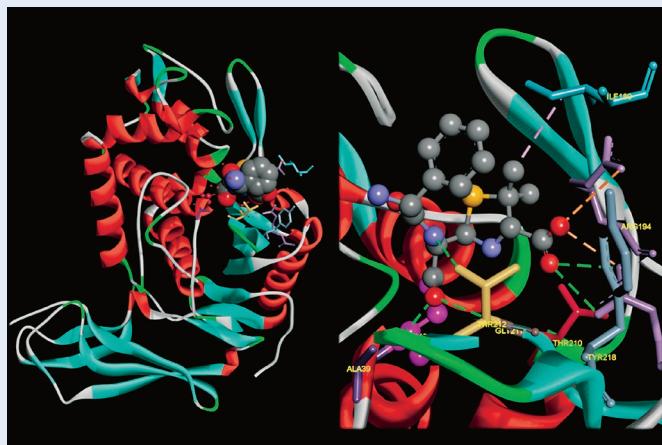
### TKO JE AUTOR OVOG ČLANKA?

Dr. sc. Goran Šinko, dipl. ing. kemije, znanstveni savjetnik, zaposlen je u Jedinici za biokemiju i organsku analitičku kemiju (IMI). U svom znanstvenom radu bavi se istraživanjem interakcija liganada i enzima, s naglaskom na stereoselektivnost kolinesteraza.

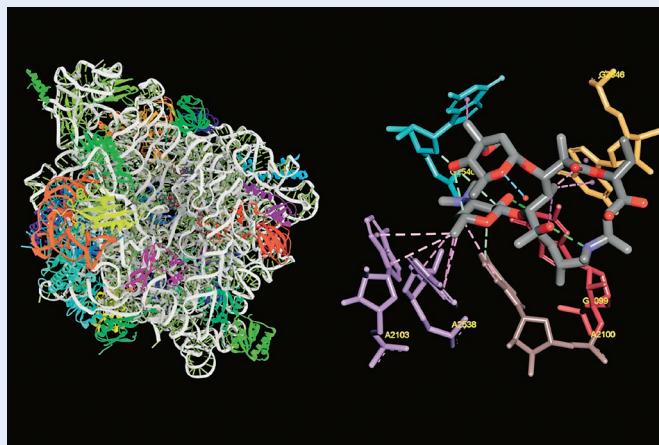
### Klasičan pristup u nastajanju lijekova

U prošlosti su se ljekovite tvari izdvajale (ekstrahirale) iz prirodnih materijala, uglavnom dijelova biljaka, te su se od njih spravljali različiti napitci ili pripravci. Tako se tisućama godina kora vrbe koristila u ljekovite svrhe, a tek se u 19. stoljeću otkrilo da je za ljekovitost zaslužan salicin. Krajem 19. stoljeća otkrilo se da je acetilsalicilna kiselina (poznata pod trgovачkim imenima Aspirin i Andol) djelotvornija protiv bolova i za snižavanje povišene temperature od salicina. Aspirin je inhibitor dva tipa ciklooksigenaza (COX-1 i COX-2) u ljudskom tijelu zbog čega dolazi do smanjenja upale (sl. 1.).

Enzimi su otkriveni početkom 19. stoljeća kada je francuski kemičar Anselme Payen, 1833. godine, otkrio diastazu, enzim koji razgrađuje škrob. Prije otkrića rendgenskih zraka pretpostavljalo se da enzimi u svojoj strukturi imaju vezna mjesta za supstrat i da se nakon smještavanja molekule supstrata zbiva kemijska reakcija specifična za određenu vrstu enzima, tzv. *model ključ-brava*. Ujedno, određeno je i da postoje tvari koje smanjuju enzimsku aktivnost te su zbog toga nazvane *inhibitori* (lat. *inhibere* = zadržati, prijeći).



**Slika 2.** Trodimenijska kristalna struktura kompleksa DD-transpeptidaze i inhibitora penicilina (lijevo). Uvećani dio strukture enzima s istaknutim interakcijama između aminokiselina DD-transpeptidaze i inhibitora penicilina (desno). Između aminokiseline serin 40 i molekuli penicilina nastala je kovalentna esterska veza. Autor modela: G. Šinko.



**Slika 3.** Trodimenijska kristalna struktura kompleksa ribosoma i inhibitora azitromicina (lijevo). Uvećani dio strukture ribosoma s istaknutim interakcijama između nukleotida ribonukleinske kiseline i azitromicina (desno). Zanimljivo je napomenuti da je ribosom složena struktura koja se sastoji od dvije ribonukleinske kiseline i 28 raznovrsnih proteina (približno 150 000 atoma) čiji rad može zaustaviti molekula azitromicina od samo 72 atoma. Autor modela: G. Šinko.

Nakon otkrića rendgenskih zraka shvatilo se da se pomoću njih može određivati struktura tvari, odnosno struktura bioloških makromolekula pa se tako pristupilo otkrivanju strukture velikog broja enzima (proteina) u živim organizmima, a posebice u ljudi. Britanska kemičarka Dorothy Hodgkin je 1934. godine primjenom rendgenskih zraka započela istraživanje strukture proteina inzulina, hormona koji regulira razinu glukoze u krvi, da bi njegova struktura bila riješena tek 35 godina poslije, 1969. godine. Za svoj znanstveni rad, ponajviše zbog otkrića strukture antibiotika penicilina i vitamina B<sub>12</sub>, nagrađena je Nobelovom nagradom (1964.). Poznati antibiotik penicilin zapravo je inhibitor bakterijskog enzima DD-transpeptidaze te zbog njegovog djelovanja bakterije ugibaju (sl. 2.).

Drugi poznati antibiotik azitromicin (ili *Sumamed*) djeluje inhibirajući funkciju bakterijskog ribosoma čija je uloga sinteza proteina. Inhibicijom sinteze proteina azitromicin uzrokuje smrt bakterija (sl. 3.).

Otkriće strukture enzimâ pomoglo je znanstvenicima da spoznaju kako izgledaju vezna mjesta za supstrat i da razumiju na koji način inhibitori ometaju normalnu funkciju enzima. Kompetitivni inhibitori natječe se sa supstratom za isto vezno mjesto te mu onemogućuju vezanje. Što je kemijska struktura inhibitora prilagođenija obliku veznog mesta unutar enzima, to će inhibitor snažnije ometati normalnu funkciju enzima. Znanstvenici danas pokušavaju proizvesti inhibitor (lijekove) koji će djelovati samo na određeni enzim u tijelu i pritom neće ometati druge enzime u normalnom funkcioniranju. Drugim riječima, nastoje se proizvesti ciljani lijekovi bez nuspojava.

## Suvremen pristup u nastajanju lijekova

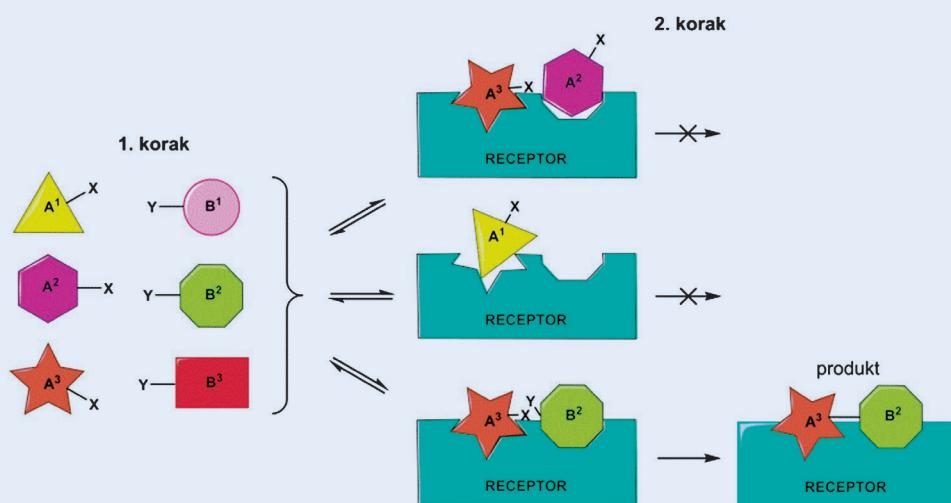
Za razliku od klasičnog formuliranja spojeva s poboljšanim svojstvima u odnosu na molekulu izoliranu iz prirodnog materijala,

novim se metodama pokušava potaknuti makromolekulu (enzim) da sama napravi vlastiti inhibitor. Koliko god neobično zvučalo, ovakvim se pristupom već uspjelo napraviti nekoliko vrlo jakih inhibitora za različite enzime.

Kako bi se priredili inhibitori za brojne enzime (proteine) čija nam je uloga poznata, ali ne i struktura, razvijena je *kombinatorna kemija*. Ovom metodom željelo se odjednom i relativno brzo prirediti što više raznovrsnih spojeva čija bi se učinkovitost poslije testirala na različitim enzimima. Spojevi bi nastali iz unaprijed priređenih različitih dijelova koji bi se zatim međusobno kemijski povezivali u različite produkte. Mana ove revolucionarne metode nalazi se u činjenici da ovim načinom nastaje smjesa produkata koje je potrebno razdvojiti na komponente. Što su komponente međusobno kemijski sličnije, teže ih je odijeliti. Nakon toga svaki se spoj zasebno testira kako bi se odredila njegova inhibicijska učinkovitost prema određenom enzimu. Drugim riječima, u kratkom se vremenu proizvede mnogo spojeva za čije se testiranje onda utroši puno vremena. Stoga je predložen sustav u kojem će spojevi, kao i ranije, nastajati iz unaprijed pripremljenih dijelova, ali ovog puta u prisutnosti receptora, odnosno makromolekule (enzima ili proteina, ribonukleinske kiseline). Ova metoda naziva se *receptormembranom kombinatorna kemija* (shema na sl. 4.).

## Princip metode receptorom ubrzane kombinatorne kemije

Kako spojevi ne bi nastajali spontano, u otopini su bez obzira na prisutnost makromolekule korištene posebne kemijske reakcije kojima će se dijelovi povezati u produkt jedino pod uvjetom da su ušli u makromolekulu i našli se dovoljno blizu za reakciju. U ovom slučaju enzim više nema katalitičku ulogu, nego postaje reakcijska tikvica u kojoj se zbiva željena kemijska reakcija. Ne-

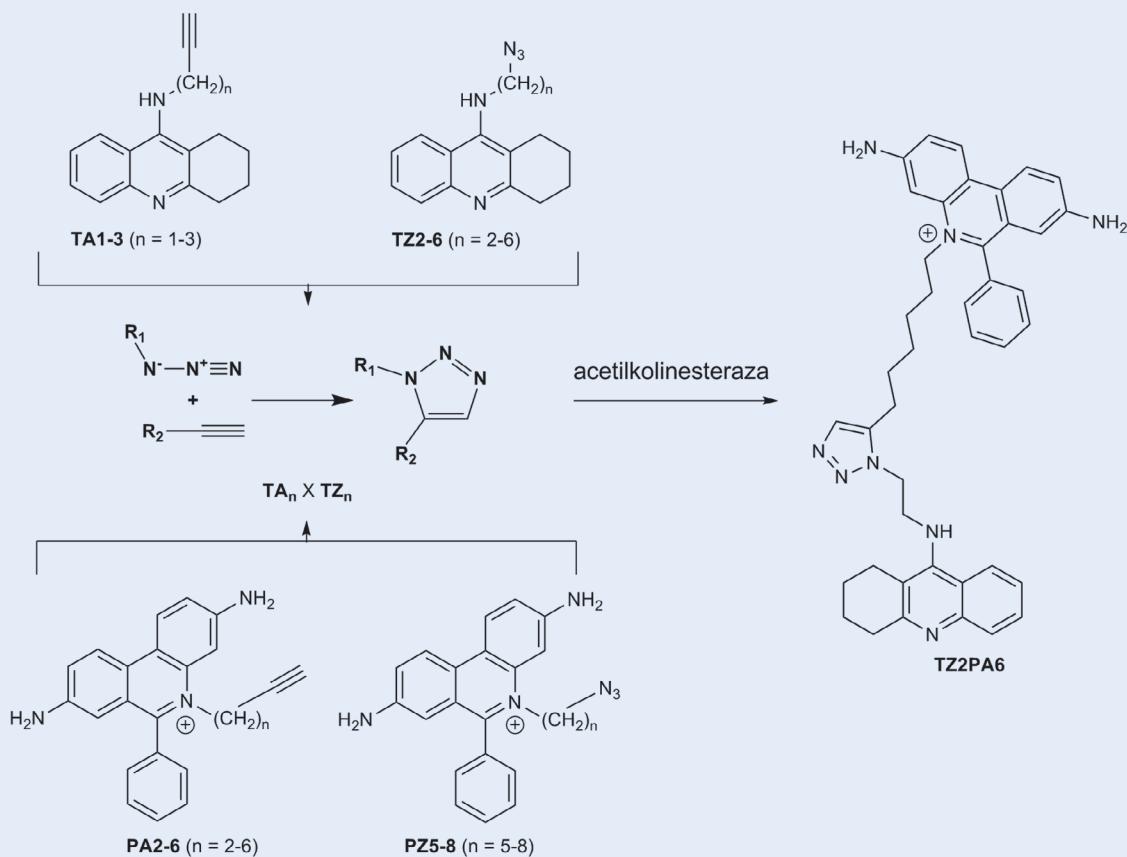


**Slika 4.** Princip primjene klik-kemije u metodi receptorom ubrzane kombinatorne kemije. Produkt nastaje samo u slučaju kad se komponente dovoljno približe unutar receptora (proteina ili enzima). Izvor: referencija 2 u popisu literature.

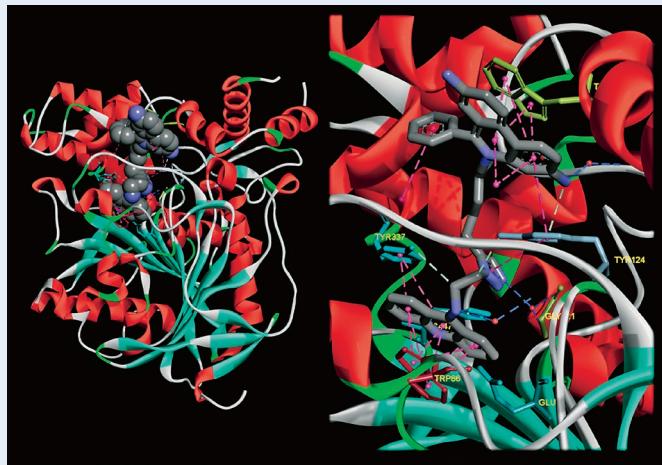
koliko se kemijskih reakcija može koristiti u ovu svrhu: reverzibilno stvaranje imina, izmjena disulfida, reverzibilno stvaranje acilhidrazona i adicija tiola na enone. Zanimljivo je naglasiti da za razliku od kombinatorne kemije, u kojoj spojevi nastaju slučajnom kombinacijom iz prethodno pripremljenih dijelova, kod receptorom ubrzane kombinatorne kemije makromolekula sama »odlučuje« koji će spojevi nastati. Ovako pripredeni spojevi, kakav

je npr. spoj TZ2PA6, pokazali su se kao izuzetno snažni inhibitori, i do 1000 puta snažniji od svojih prethodnika. To svojstvo pridonoši i njihovoj selektivnosti čime se smanjuje mogućnost nusplojava u budućoj terapijskoj primjeni ovih inhibitora.

Na primjeru enzima acetilkolinesteraze (AChE) pokazat ćemo djelovanje metode receptorom ubrzane kombinatorne kemije. Kod ovog je primjera zanimljivo da je K. Barry Sharpless (dubit-



**Slika 5.** Primjena klik-kemije i metode receptorom ubrzane kombinatorne kemije u pripremi novih inhibitora AChE. Od 17 mogućih produkta AChE je »odlučila« da nastane samo TZ2PA6. Izvor: referencija 2 u popisu literature.

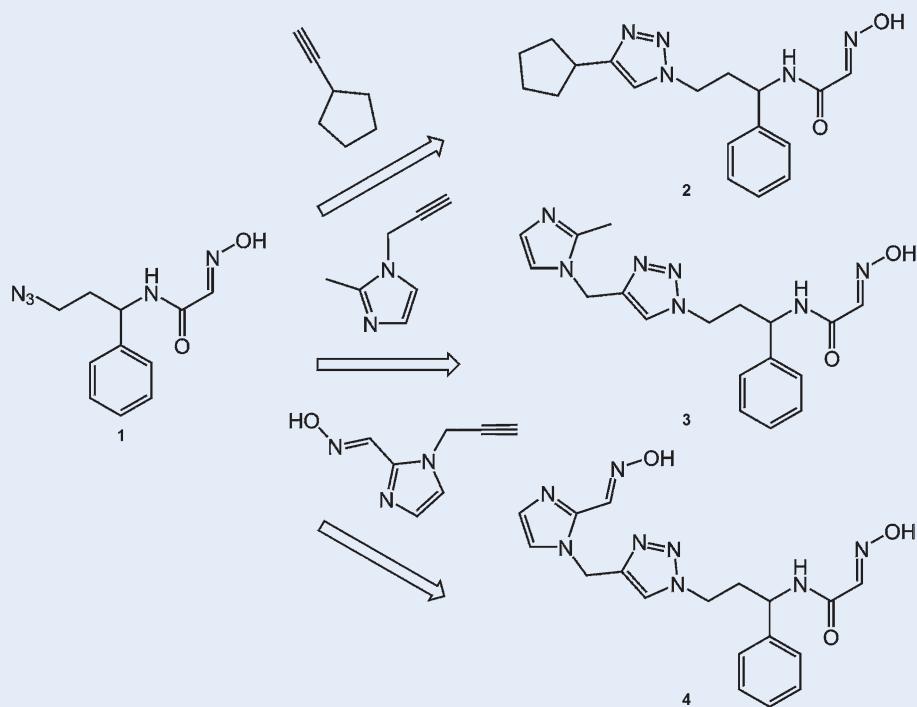


**Slika 6.** Trodimenijska kristalna struktura kompleksa AChE i inhibitora TZ2PA6 (lijevo). Uvećani dio strukture enzima s istaknutim interakcijama između aminokiselina AChE i TZ2PA6 (desno). TZ2PA6 pripada skupini bifunkcionalnih inhibitora AChE budući da se istodobno veže u katalitičko mjesto enzima na dnu aktivnog ždrijela i u periferno mjesto na ulazu u aktivno ždrijelo. Izvor: referencija 1 u popisu literature.

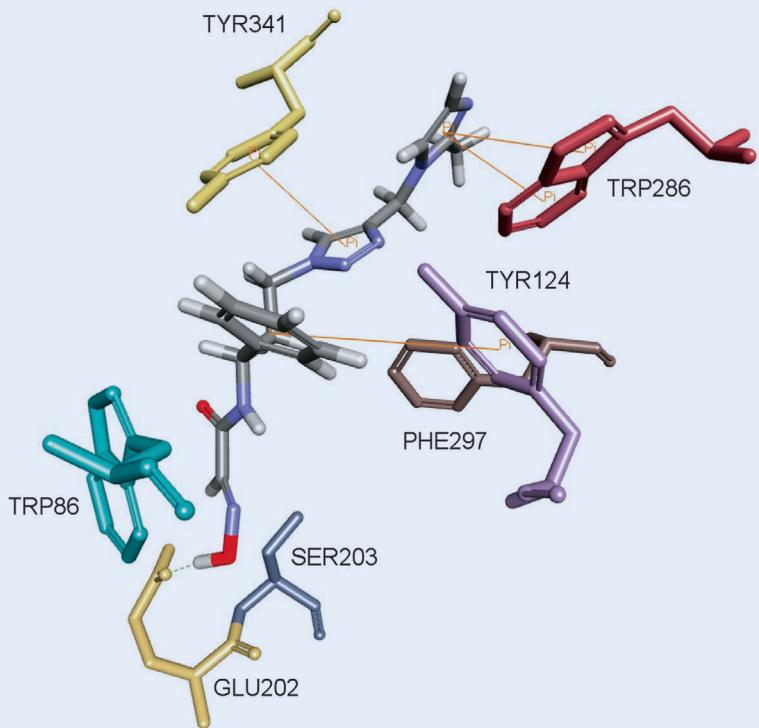
nik Nobelove nagrade za kemiju 2001. godine) primijenio tzv. *klik-kemiju* u postupku priprave vrlo snažnih inhibitora enzima AChE (slika na sl. 5.). Sharpless i suradnici su od postojećih inhibitora AChE pripremili dijelove koji će se spojiti samo ukoliko oba dijela uđu unutar enzima te se zbog blizine povežu (sl. 6.). Reakcija pomoću koje se dijelovi povezuju u 1,2,3-triazole naziva se *Huisgenova cikloadicija*.

Istraživanja enzima AChE i njoj srodrne butirilkolinesteraze (BChE) provode se i u Jedinici za biokemiju i organsku analitičku kemiju (IMI) u sklopu razvoja protuotrova za organofosforne spojeve (pesticide i kemijske bojne otrove). Dio istraživanja na protuotrovima provodi se u suradnji s K. Barryjem Sharplessom, kao i sa suradnicima iz Francuske, Češke i SAD-a. Spomenutu metodu klik-kemije koristimo i u našim istraživanjima, pa je tako dr. sc. Nikola Maraković (poslijedoktorand u imenovanoj Jedinici) tom metodom priredio četiri nova inhibitora AChE i BChE. Spojevi su priređeni na način da je prvo sintetiziran spoj 1, na koji su naknadno dodavani drugi dijelovi kako bi nastali 1,2,3-triazolni spojevi 2, 3 i 4 (slika na sl. 7.).

Kako znanstvenici nisu uvijek u mogućnosti odrediti kristalnu strukturu enzima i inhibitora, moguće je pomoću računalne kemije simulirati izgled kristalne strukture metodom *molekulskog pristajanja*. U računalnom programu napravi se trodimenijski model enzima i inhibitora te potom program mijenja oblik inhibitora sve dok ne nađe najverovatniji oblik koji će prema prije zadanim kriterijima odgovarati kristalnoj strukturi enzima. Iz niza tako dobivenih modelnih struktura znanstvenici odabiru one za koje smatraju da najviše odgovaraju stvarnim kristalnim strukturama između enzima, u našem slučaju AChE, i nekih drugih inhibitora. Takve kristalne strukture mogu se naći u *Protein Data Bank* (PDB), bazi kristalnih struktura makromolekula koja sadržava preko 120 000 struktura proteina, odnosno enzima. Metodom molekulskog pristajanja priređene su strukture spojeva 1–4 i AChE. Model jedne takve strukture prikazan je na slici 8.



**Slika 7.** Priprava 1,2,3-triazolnih spojeva (oznake: 2, 3 i 4) iz polaznog spoja 1 primjenom metode klik-kemije. Izvor: referencija 1 u popisu literature.

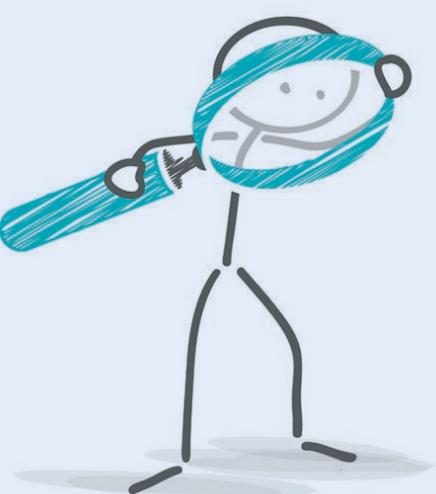


**Slika 8.** Model trodimenzionalnog kompleksa AChE i inhibitora 3. Istaknute su interakcije između aminokiselina aktivnoga ždrijela i spoja 3. Izvor: referencija 1 u popisu literature.

Receptorm ubrzana kombinatorna kemija je metoda priprave budućih lijekova koja puno obećava i sve je prisutnija u istraživanjima zajedno s metodom klik-kemije. Prema starom shvaćanju odnosa enzima i supstrata smatralo se da je supstrat *ključ* koji odgovara samo određenoj *bravi*, odnosno enzimu, ali izgleda da *brava* postaje ključan čimbenik u razvoju novih lijekova.

## Literatura

1. Maraković N., Razvoj novih kiralnih 2-hidroksiliminoacetamidnih reaktivatora fosfirliranih kolinesteraza. Doktorski rad. Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu (mentor: G. Šinko), 2017.
2. Maraković N., Šinko G., The Lock is the Key: Development of Novel Drugs through Receptor Based Combinatorial Chemistry. *Acta Chim Slov* 64;2017:15–39.
3. Maraković N. i sur., Design and synthesis of N-substituted-2-hydroxyliminoacetamides and interactions with cholinesterases. *Chem Biol Interact* 259;2016:122–132.



Tvari ove tako  
U bolesnim stanicama našim  
Boljku odnimaljuju kad ih bakterije  
Upalama zastanjuju.  
Zdravljem nas časte,  
Zlatne ove molekulice  
Što ih antibioticima zovu,  
Nište zaraze, gnojne trovače  
Tkiva zadavljuje,  
Tkiva zdrave i tijelo ozdravljuju.  
...

Prof. dr. sc. Stjepan Pepelnjak,  
»Gljivogljivice – pletivo života«, Zagreb, 2008.

# SUPERBAKTERIJE I RAZVOJ NOVE GENERACIJE ANTIBIOTIKA

Davor JURETIĆ, Split i Goran GAJSKI, Zagreb

**S**uperbakterije uvijek iznova plijene pažnju kao šokantna novo-stara vijest. U medijima se često ističe kako pojавa bakterija otpornih (rezistentnih) na antibiotike predstavlja globalni problem koji postoji i u Hrvatskoj. Brojni stručnjaci navode različite razloge za pojavu rezistentnih bakterija i predlažu različite »recepte« kako sprječiti njihovo širenje. Pritom rijetko spominju i biošku evoluciju bakterija u organizmu ljudi koji duže vrijeme uzimaju određeni antibiotik i tako prirodno »proizvode« rezistentne vrste. Svatko od nas predstavlja bogat ekološki sustav sačinjen od ljudskih stanica, ali i od stotina vrsta bakterijskih stanica čiji se zbroj podudara s ukupnim brojem ljudskih stanica. Htjeli mi to ili ne, naš organizam bakterijama izvrsno služi kao transportni sustav. Trend globalizacije u načinu života omogućuje nastajanje multikulturalnih sredina u kojima se miješaju ljudi iz različitih dijelova svijeta, pa tako i njihove bakterije, što lako može uzrokovati nepoželjne učinke na zdravlje. Kad nam bolest oslabi imunosni sustav, prirodno prisutne bakterije u našem tijelu ili bakterije u ljudi s kojima dolazimo u kontakt mogu postati vrlo opasne.

Bakterije međusobno izmjenjuju gene za otpornost na antibiotike. Takvo svojstvo pomaže im preživjeti u sredinama kao što su bolnice, gdje se antibiotici često i dugo koriste, osobito u jedinicama za intenzivnu njegu. Superbakterije možemo klasificirati prema antibioticima ili obiteljima antibiotika na koje su te bakterije postale rezistentne. Opasna superbakterija zlatni stafilokok ili MRSA (eng. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, sl. 1.) dobila je ime prema antibiotiku meticilinu na koji je taj soj potpuno otporan. Meticilin je poslije u kliničkoj praksi zamijenjen oksacilinom, a oba su se koristila za tretiranje bakterijskih infekcija kada su bakterije razvile otpornost na penicilin.

Loša vijest stigla je nakon što su liječnici pronašli bakterije koje su postale otporne i na penicilin i na meticilin/oksacilin. Spo-

## TKO SU AUTORI OVOG ČLANKA?

Prof. dr. sc. Davor Juretić je professor emeritus na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Splitu te znanstveni savjetnik na Mediteranskom institutu za istraživanje života u Splitu. Glavne istraživačke aktivnosti vezane su mu za biofiziku, bioenergetiku, bioinformaticu te istraživanje i razvoj novih peptidnih antibiotika. Idejni je začetnik i prvi voditelj projekta BioAmpMode.

Dr. sc. Goran Gajski, dipl. ing. biol., znanstveni suradnik zaposlen u Jedinici za mutagenizu (IMI). Glavne aktivnosti vezane su mu za genetičku i okolišnu toksikologiju, prirodne spojeve te biomonitoring populacija. Jedan je od suradnika na projektu BioAmpMode zadužen za procjenu toksičnosti peptidnih antibiotika.

znaja da su takve bakterije postale otporne i na niz drugih, tzv. beta-laktamskih antibiotika dodatno je otežala situaciju. Međutim, dobra vijest je da postoje drugi antibiotici niske toksičnosti za lude na koje su sojevi MRSA-e još uvijek osjetljivi. Zlatni stafilokok spada u takozvane Gram-pozitivne bakterije za koje je prepoznat manji broj mehanizama obrane od antibiotika, nego što je to slučaj s Gram-negativnim bakterijama.

## ŠTO SU BAKTERIJE?

Bakterije su jednostanični prokariotski organizmi i najbrojnija skupina organizama na Zemlji. Neophodne su za održavanje života svih ostalih organizama na Zemlji pa tako i ljudi. Bakterije su osnova svakog hranidbenog lanca u prirodi. Prisutne su u tlu i vodi te ih možemo naći na svim kontinentima i u svim morima. Bakterije su također prisutne u ljudima i životinjama kao dio fiziološke flore. Mogu se naći na koži, usnoj i nosnoj sluznici te u crijevima i spolnim organima. Bakterije su korisne i u brojnim biotehnološkim procesima kao što su proizvodnja hrane i pića, pročišćavanje otpadnih voda te proizvodnja biogoriva. Od velikog broja danas poznatih bakterijskih vrsta samo je manji broj onih koje mogu uzrokovati bolesti u ljudi i životinja. Takve bakterije nazivamo *patogenima*. Grane biologije i medicine koje se bave proučavanjem bakterija i njihovog utjecaja na zdravlje zovu se *mikrobiologija* i *bakteriologija*.



**Slika 1.** Zlatni stafilocok ili MRSA (eng. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) poznat kao opasna superbakterija. Izvor: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, <http://www.flickr.com/>.

Pravu nevolju za pacijente (i frustraciju za liječnike) uzrokuje pojava tzv. panrezistentnih bakterija, odnosno Gram-negativnih bakterija koje su otporne na većinu ili čak na sve antibiotike iz kliničke prakse. Kako se onda boriti protiv takvih bakterija? Ohrabrujuće poruke u medijima naglašavaju da razloga za paniku nema budući da se u zemljama u kojima je zaraza potvrđena već testiraju novi lijekovi prilagođeni otpornoj bakteriji. No, znajući da je za razvoj novog antibiotika i dobivanje dozvole za njegovu kliničku uporabu potrebno oko 20 godina rada i više od 100 milijuna dolara, ova utjeha ne zvuči baš uvjerljivo.

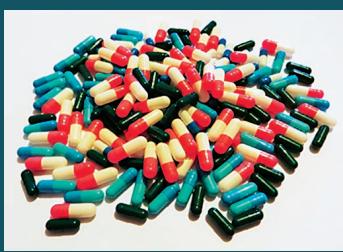
Zdravstveni turizam vrlo lako i brzo prenosi opasne bakterije. Primjerice, problemi sa superbakterijama u Velikoj Britaniji posljednjih godina povezani su sa širenjem superbakterija u

Indiji i s državljanima Velike Britanije koji su zbog povoljnijih cijena određene zdravstvene zahvate obavljali u Indiji. Tako je gen za otpornost bakterija prema antibioticima iz obitelji karbapenema nazvan New Delhi metalo-beta-laktamaza-1 ili NDM-1 (što, dakako, stanovnike New Delhija nimalo ne veseli). Gen NDM-1 kodira za sintezu laktamaze, enzima koji čitavu obitelj antibiotika karbapenema čini bezopasnom za bakterije s tim enzimom. No, niti to ne predstavlja razlog za paniku, ali zabrinjava jer su se karbapenemi do sada smatrali najjačim i najpouzdanim antibioticima za vrlo teške bakterijske infekcije. Liječnici su već tada odmah shvatili da je otpornost bakterija prema karbapenemima katastrofalno loša vijest, jer su lijekovi iz te obitelji antibiotika bili njihova zadnja linija obrane za kritično ugrožene pacijente, kada bi sve drugo zakazalo. Smrtnost je za takve pacijente zaista bila vrlo visoka (30–70%). Postoji li u ovom slučaju zadnja linija obrane? Gram-negativne bakterije nazvane CRE bakterije (eng. *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*) ipak su osjetljive na djelovanje dvaju antibiotika, tigeciklina i kolistina. Ovi vrlo slični prirodni spojevi, pronađeni ubrzo nakon Drugog svjetskog rata, pokazuju visoku antibakterijsku aktivnost, ali i toksičnost. Tako se tigeciklin ne smije davati djeci mlađoj od osam godina, a kolistin je nefrotoksičan i neurotoksičan spoj (ošteteće bubrege i živčani sustav). No, sreća se uzdrmala 2011. godine kada su u pacijenata na Nacionalnim institutima za zdravlje (NIH) u SAD-u izolirane CRE bakterije koje su više ili manje otporne na jedan od ova dva antibiotika.

Borba protiv širenja zaraze sa CRE bakterijama vrlo je teška i u najbolje opremljenim bolnicama s najvišim standardima higijene. Primjerice, nekoliko se pacijenata u NIH bolnici u SAD-u zarazilo sa CRE bakterijama korištenjem kontaminiranog ventilatora za upuhivanje dodatnog kisika pacijentima s plućnom insuficijencijom. Ventilatori su prije uporabe temeljito prani u izbjeljivaču te su još dvaput isprani razrijedenom otopinom amonijsaka. To se otkrilo detektivskim istraživanjem i dekodiranjem čitavog genoma CRE bakterija *Klebsiella pneumoniae* u 18 pacijenata, od kojih je šest pacijenata preminulo upravo zbog ovake superinfekcije. Autori tog istraživanja opisuju i radikalne mjere koje su poduzete u jedinici za intenzivnu njegu nakon epizode zaraze sa superbakterijom *K. pneumoniae*. Sve sobe i uređaji dekontaminirani su parama vodikovog peroksida, jednim od najjačih oksidansa koji uništava sve mikroorganizme. Poteškoća u ovakvih infekcija je činjenica da zaraženi pacijent može direktno ili indirektno prenijeti svoje bakterije uz razvoj simptoma infekcije tek nakon tri tjedna od zaraze, a dodatna komplikacija nazire se iz činjenice da prenošenje nekog CRE gena (NDM-1 je samo jedan od desetak takvih gena) nije ograničeno na *K. pneumoniae*. Naziv koji se unatrag nekoliko godina počeo širiti za Gram-negativne superbakterije je ESKAPE, što je kratica za multirezistentne bakterijske sojeve kakvi su: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter*. Stručnjaci u Hrvatskoj posebno su

## ŠTO SU ANTIBIOTICI?

Antibiotici su lijekovi koji uništavaju patogene organizme na način da zaustavljaju njihov rast i razmnožavanje, a pritom ne rade značajniju štetu organizmu domaćina (sl. 2.). Suvremena medicina snažno se oslanja na uporabu antibiotika u liječenju brojnih zaraznih bolesti. Danas pozajmemo različite vrste antibiotika koji na patogene djeluju putem nekoliko mehanizama, tako što inhibiraju sintezu stanične stjenke, proteina, nukleinskih kiselina ili pak metabolizam patogena. Važno je naglasiti da antibiotici djeluju isključivo na bakterije te nemaju nikakvog utjecaja na virus. Pretjerana uporaba antibiotika može dovesti do rezistencije određenih bakterija na takve lijekove koja u konačnici smanjuje mogućnost uspješnog liječenja.

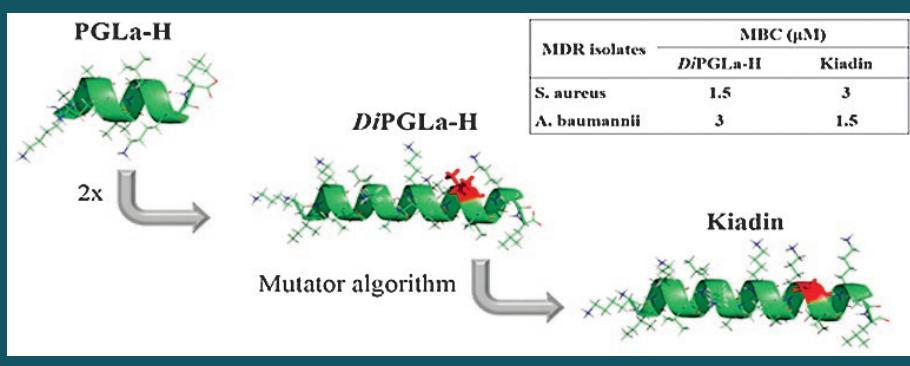


**Slika 2.** S uzimanjem antibiotika treba biti jako oprezan jer pretjerana uporaba može dovesti do rezistencije bakterija na ovu vrstu lijekova. Snimio: G. Gajski.

## PROJEKT BioAmpMode

BioAmpMode je istraživački projekt punog naziva »Biofizički dizajn antimikrobnih peptida i inovativni molekularni deskriptori« (voditelji: prof. dr. sc. Davor Juretić i prof. dr. sc. Damir Vukičević), kojemu je cilj pronaći nove peptidne antibiotike za brzu i učinkovitu eliminaciju bakterija u uvjetima *in vitro*. Polazišna točka ovog interdisciplinarnog projekta je prikupljanje bioinformatičkih i kemoinformatičkih podataka koji povezuju molekularnu strukturu s fizičko-kemijskim i biološkim svojstvima, u svrhu razvijanja nove generacije peptidnih antibiotika aktivnih protiv multirezistentnih bakterija (sl. 3.). Projekt je nastao

u suradnji hrvatskih znanstvenika iz Sveučilišta u Splitu (nositelj projekta), Sveučilišta u Zagrebu, Mediteranskog instituta za istraživanje života u Splitu, Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu te inozemnih znanstvenika iz Italije, Švicarske, Engleske i Australije. Projekt u razdoblju od 2014. do 2017. godine finansira Hrvatska zaklada za znanost pod brojem IP-2013-11-8481. Više informacija o projektu može se pronaći na mrežnoj stranici: <http://projekti.pmfst.unist.hr/bioampmode/>



**Slika 3.** Shema konstrukcije i minimalne baktericidne koncentracije (MBC) naših novih ne-toksičnih peptidnih antibiotika DiPGLa-H i Kiadina na višestruko rezistentnim kliničkim izolatima bakterija pronađenih kod pacijenata u Kliničkoj bolnici Split. Izvor: referencija 10 u popisu literature.

zabrinuti radi (mogućeg) širenja višestruko otpornih sojeva *A. baumannii* i *P. aeruginosa*.

Novi oblici rezistentnih sojeva bakterija nastaju konstantno te je stoga potrebno neprestano smisljavati nove oblike borbe protiv njih. Današnje se metode uglavnom svode na sprječavanje širenja superbakterija u vidu dezinfekcije i kontrole onih mesta na kojima najčešće nastaju, a to su uglavnom bolnice. Nadalje, neprestano uvođenje novih vrsta antibiotika također je jedan od načina borbe protiv superbakterija, iako su u posljednjih 40 godina razvijene samo dvije nove klase antimikrobnih agenasa. Razvoj nove generacije antibiotika tako je postala jedna od ključnih tema u znanstvenoj zajednici te je danas veliki broj istraživanja usmjeren na razvoj novih lijekova u borbi protiv rezistentnih bakterija. Međutim, farmaceutske kompanije ne pokazuju dovoljan interes za razvoj novih klasa antibiotika. U svibnju 2017. godine konačno je i međunarodna zajednica razvijenih zemalja G20 javno pozvala na borbu protiv sve veće opasnosti od rezistentnih bakterija. Stoga, postoji nuda da će i Hrvatska iskoristiti nove mogućnosti financiranja istraživanja sa svrhom testiranja novih peptidnih antibiotika koje smo pronašli za vrijeme rada na BioAmpMode projektu Hrvatske zaklade za znanost.

## Literatura

1. Aoki W. i sur. Next generation of antimicrobial peptides as molecular targeted medicines. *J Biosci Bioeng* 114;2012:365–370.
2. Bergen P.J. i sur. ‘Old’ antibiotics for emerging multidrug-resistant bacteria. *Curr Opin Infect Dis* 25;2012:626–633.
3. Cooper G.M., Hausman R.E. Stanica: molekularni pristup. Medicinska naklada, Zagreb (2010).
4. Dhariwal A.K., Tullu M.S. Colistin: re-emergence of the ‘forgotten’ antimicrobial agent. *J Postgrad Med* 59;2013:208–215.

5. Fjell C.D. i sur. Designing antimicrobial peptides: form follows function. *Nat Rev Drug Discov* 11;2011:37–51.
6. Gordon Y.J. i sur. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Curr Eye Res* 30;2005:505–515.
7. Juretić D. i sur. Knowledge-based computational methods for identifying or designing novel, non-homologous antimicrobial peptides. *Eur Biophys J* 40;2011:371–385.
8. Juretić D. i sur. Tools for designing amphipathic helical antimicrobial peptides. *Methods Mol Biol* 1548;2017:23–34.
9. Kalenić S. Medicinska mikrobiologija. Medicinska naklada, Zagreb (2013).
10. Rončević T. i sur. PGLa-H tandem-repeat peptides active against multidrug resistant clinical bacterial isolates. *Biochim Biophys Acta* 1859;2017:228–237.
11. Salcido R.S. Super bugs: survival of the fittest. *Adv Skin Wound Care* 23;2010:439.
12. Sender R. i sur. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 14;2016:e1002533.
13. Sergelidis D., Angelidis A.S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a controversial food-borne pathogen. *Lett Appl Microbiol* 64;2017:409–418.
14. Snitkin E.S. i sur. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med* 4;2012:148ra116.
15. Tanwar J. i sur. Multidrug resistance: an emerging crisis. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2014;2014:ID541340.

## Zahvala

Autori zahvaljuju prof. dr. sc. Larisi Zoranić na simulacijama strukture peptida i Hrvatskoj zakladi za znanost na financiranju projekata br. 8481 i br. 8514.

# Mineralni elementi

## U NAŠEM TIJELU: PUTOVI UNOSA I UČINCI NA ZDRAVLJE

Martina PIASEK, Zagreb

Kroz medijske reklame često se šalju preporuke za uzimanje pojedinoga mineralnog dodatka prehrani za poboljšanje zdravlja ili smanjenje raznih tegoba koje donosi stresna svakodnevica i neminovno starenje organizma. U javnosti se također povremeno diže uzbuna zbog izmjerene povišene koncentracije jednoga toksičnog elementa (ili više njih) u zraku, vodi, određenoj namirnici ili biološkom uzorku poput krvi. Za oba slučaja mogla bi se primijeniti izreka da »jedna lasta ne čini proljeće«, tj. da jedan mineral sam za sebe neće učiniti čuda, kao što ni rezultat jednoga mjerjenja nije dostatan za konačne zaključke. Za razumijevanje posljedica pomanjkanja ili suviška pojedinoga mineralnog elementa u organizmu potrebno je poslušati tumačenja stručnjaka temeljena na rezultatima sveobuhvatnih znanstvenih istraživanja. Stoga za pravilan izbor dodatka prehrani ili tumačenje opasnosti za zdravlje uvijek »upitajte svoga liječnika...« i poslušajte što o tome kažu stručnjaci za prehranu i toksične učinke, nutricionisti i toksikolozi.

### Što su to mineralni elementi, elementi ili minerali?

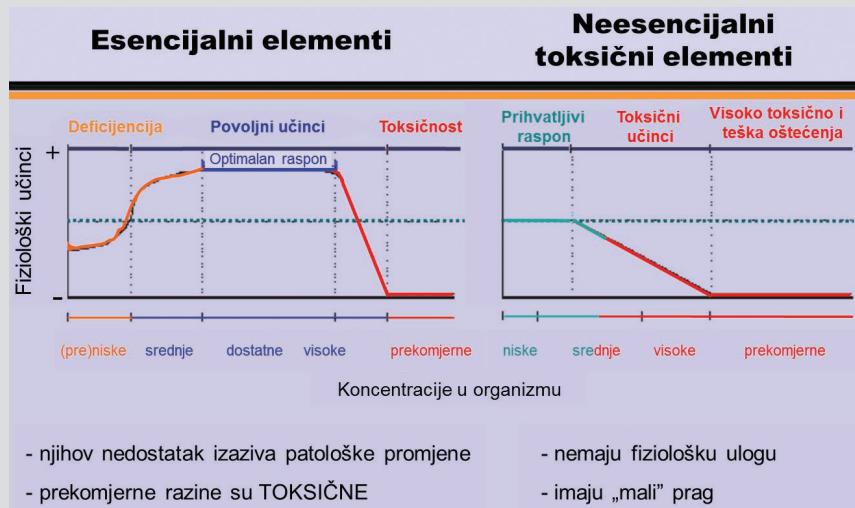
U prehrambenom i toksikološkom smislu mineralni elementi (kraće, minerali ili elementi), većinom metali i polometali, jesu jednostavnii anorganski sastojci koji ne sadržavaju ugljik. U tijelu se nalaze najčešće u obliku soli koje preostanu nakon potpunoga

### TKO JE AUTORICA OVOG ČLANKA?

Dr. sc. Martina Piasek, dr. med., znanstvena savjetnica u trajnom zvanju, radi u Jedinici za analitičku toksikologiju i mineralni metabolizam. Istražuje toksičnost, esencijalnost i medudjelovanja mineralnih elemenata, posebice reproduktivsku i perinatalnu toksičnost olova, kadmiјa i žive te učinke kadmiјa kao hormonskog otrova. Radi epidemiološke metode i pokusne modele *in vivo*. Voditeljica je i evaluatorica istraživačkih projekata, mentorica kvalifikacijskih radova i predavačica na Sveučilištu u Zagrebu.

sagorijevanja hrane do pepela te se ne mogu stvarati ni razgrađivati, a niti poslužiti kao izvor energije u organizmu.

Mineralni elementi su svuda oko nas. Unosimo ih neizbjježno svakim udisajem zraka (ali i posebno opasnoga duhanskoga dima), hranom i vodom, a kako malim dijelom apsorbiramo ih i kroz kožu (izuzev zbog profesionalne izloženosti u određenih zanimanja). Količine minerala mogu se izmjeriti u uzorcima iz okoliša i biološkim uzorcima, našim tjelesnim tekućinama i tkivima. Dio elemenata koji nam je nužno potreban, makar i u jako malenim količinama, naziva se esencijalnim elementima. Deficijencija (pomanjkanje) ovih elemenata u organizmu može narušiti zdravlje. Prevelike količine svih elemenata, kao i elementi koji organizmu nisu potrebni za fiziološke uloge i biokemijske procese, tzv. toksični elementi, također mogu imati štetne učinke na zdravlje. Razlike između esencijalnih i neesencijalnih, toksičnih elemenata mogu se slikovito prikazati različitim krivuljama njihovih koncentracija u organizmu pri kojima nastaju različiti biološki učinci (sl. 1.).



**Slika 1.** Svaki esencijalni element ima određeni raspon koncentracija u organizmu pri kojima ima fiziološke uloge (optimalan raspon), koji je uži ili širi; pri niskim ili preniskim koncentracijama (deficijenciji) moguće su patološke promjene, dok su pri koncentracijama iznad »gornjega praga« mogući toksični učinci. Neesencijalni elementi nemaju dokazanih fizioloških uloga u organizmu i nazivaju se toksičnim elementima, jer za njih postoji samo relativno uzak raspon prihvativljivih koncentracija i »nizak prag« nakon kojega nastaju toksični ili ozbiljni toksični učinci i moguća teška oštećenja organizma.

Nakon unosa brojnih elemenata, naš će organizam u najvećoj mogućoj mjeri iskoristiti samo esencijalne elemente, i to u količinama koliko mu je u tome trenutku potrebno, dok će se višak elemenata kao i najveći dio toksičnih elemenata odstraniti iz tijela zbog tzv. homeostaze. Stoga, kad u našoj uobičajenoj, svakodnevnoj prehrani pojedemo, primjerice, špinat, koji pored korisnih sastojaka kao što je željezo uvijek sadržava i određenu količinu toksičnoga kadmija, ili morsku ribu, koja uz nužne prehrambene sastojke kao što su nezasićene masne kiseline često sadržava i toksičnu živu, nećemo se otrovati.

Preciznim uređajima i metodama u našem se tijelu uvijek mogu izmjeriti određene količine svih elemenata. S obzirom na količine elemenata u tijelu, odnosno količine koje svakodnevno trebamo, elemente dijelimo na makroelemente i mikroelemente (sl. 2.). Svi elementi zajedno čine 4–6 % ukupne tjelesne mase. Polovinu tih elemenata čini kalcij, četvrtinu fosfor (u obliku soli fosfata), dok preostalu četvrtinu čine svi ostali elementi. Makroelementi (glavni elementi ili minerali u užem smislu) potrebni su nam u količinama u rasponu od 100 mg do nekoliko grama na dan. Takvi su elementi: kalcij, fosfor (u obliku fosfata), magnezij,

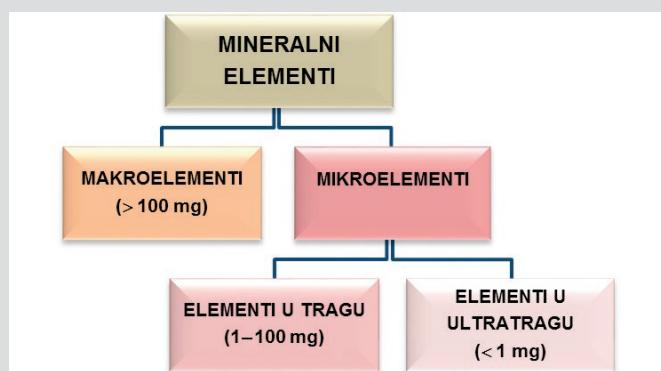
kalij, natrij i klor (klorid). U tijelu se prosječno nalazi 1000 g kalcija i fosfata, 250 g kalija i više od 50 g natrija. Mikroelemente dijelimo na elemente u tragu, potrebne u količinama od 1 do 100 mg na dan, i elemente u ultratragu, koje trebamo u količinama manjim od 1 mg na dan, a najčešće u mikrogramima ( $10^{-6}$  g) ili nanogramima ( $10^{-9}$  g). Tijelo odrasle osobe prosječno sadrži 3 mg kroma(III) i 2 mg selenija.

## Esencijalnost i toksičnost mineralnih elemenata

Prema biološkim učincima u ljudskome tijelu mineralne elemente dijelimo na: elemente kojima je dokazana esencijalnost, elemente koji imaju esencijalna, ali i toksična svojstva pri velikim koncentracijama u tijelu, toksične elemente te neutralne elemente koji su mjerljivi u ljudskom tijelu, ali bez izravnih dokaza o biološkim učincima (tablica 1).

Od ukupno 118 poznatih elemenata periodnoga sustava, za njih dvadesetak dokazano je da su esencijalni (sl. 3.). To su, pored vodika, ugljika, kisika, dušika i sumpora, makroelementi: kalcij, fosfor (fosfat), magnezij, kalij, natrij, klor (klorid); elementi u tragu: željezo, cink, bakar, mangan, kobalt i fluor (fluorid); elementi u ultratragu: jod, selenij, molibden, krom(III); elementi koji se smatraju moguće esencijalnim: arsen, bor, litij, nikal, silicij, vanadij; te elementi za koje postoje neizravni dokazi o mogućoj esencijalnosti za ljude: rubidij, aluminij, germanij, brom i kositar.

Esencijalni makroelementi kalcij, fosfor i magnezij imaju važnu ulogu u izgradnji kostiju i Zubâ, stanica i genetskoga materijala, kao i u raznim tjelesnim funkcijama. Ostali makroelementi, zvani još i elektroliti, kalij, natrij i klor (u obliku klorida) važni su u održavanju kiselo-lužnate ravnoteže, fiziološke ravnoteže iona, tonusa mišića i normalnog rada srca, zbog čega se rutinski određuju i u dijagnostici raznih poremećaja i bolesti. Esencijalni elementi u



**Slika 2.** Podjela mineralnih elemenata prema zastupljenosti (količinama) u ljudskome tijelu i potrebnim količinama na dan.

Esencijalni elementi		Elementi koji mogu imati esencijalna i toksična svojstva	Toksični elementi	Neutralni elementi
Makroelementi	Elementi u tragu			
kalcij (Ca)	cink (Zn)	željezo (Fe)	kadmij (Cd)	titan (Ti)
magnezij (Mg)	fluor (F; fluorid)	bakar (Cu)	olovo (Pb)	
fosfor (P; fosfat)		mangan (Mn)	živa (Hg)	skandij (Sc)
			aluminij (Al)	
kalij (K)	jod (I)	selen (Se)	krom [Cr(VI)]	
natrij (Na)	kobalt (Co)	molibden (Mo)	brom (Br)	
klor (Cl; klorid)	bor (B)*	krom [Cr(III)]	kositar (Sn)	litij (Li)*
	vanadij (V)*	nikal (Ni)*		
	silicij (Si)*	arsen (As)		

**Tablica 1.** Podjela mineralnih elemenata prema zastupljenosti u ljudskome organizmu i dosadašnjim saznanjima o njihovim biološkim učincima u ljudi. Mogući esencijalni elementi s neizravnim dokazima o nutritivnoj važnosti za ljudski organizam označeni su zvjezdicom (\*).

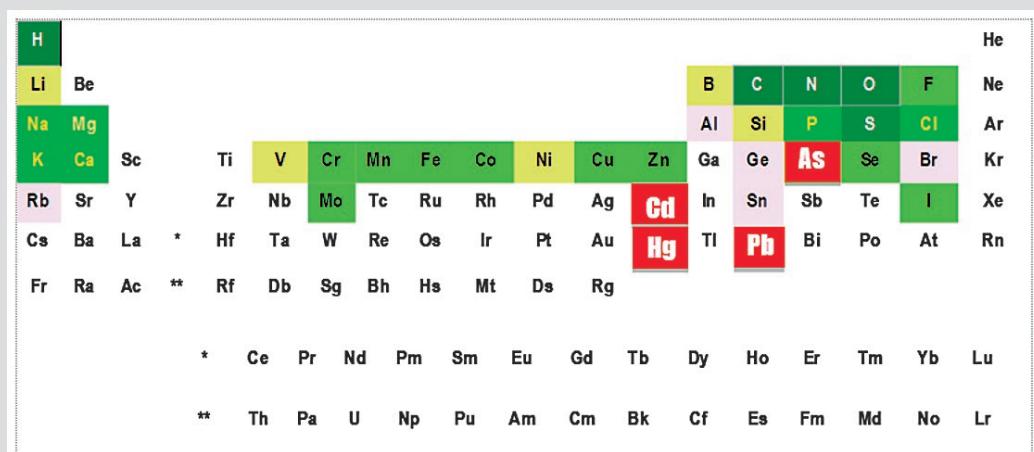
tragu; željezo, cink, mangan, bakar i fluor (u obliku fluorida) nužno sudjeluju u brojnim procesima u organizmu: stvaranju hemoglobina, mioglobin, krvnih stanica, vezivnoga tkiva, hormona inzulina i adrenalina te mnogih enzima, razvoju kostiju, zuba i fetusa te za održavanje zdrave kože i zacjeljivanje rana. Elementi u ultratragu; jod, selenij, molibden i krom(III) važne su antioksidačijske tvari i nužni za razvoj fetusa, stvaranje hormona štitnjače, aktivnost enzima i inzulina te za razne stanične funkcije.

Elementi koje smatramo toksičnima jesu oni koji ne ispunjavaju kriterije esencijalnosti, tj. nisu potrebni za važne uloge u tijelu, a pod određenim uvjetima mogu izazvati i razne štetne učinke

na zdravlje. Četiri glavna toksična elementa, kadmij, živa, olovo i arsen, spadaju u mikroelemente, a često se ih se naziva i »teškim metalima«. Pritom valja imati na umu da taj termin ne označava samo toksične ili otrovne metale, jer se, primjerice, esencijalni metal željezo zbog svojih fizikalnih svojstava također ubraja među »teške metale«. Najvažniji izvori izloženosti glavnim toksičnim elementima prikazani su u tablici 2. Vrijednosti toksičnih elemenata u hrani prema rezultatima naših istraživanja prikazane su na slici 4. Prevelika ili tzv. kritična unutarnja doza jednoga ili više toksičnih elemenata u tijelu, nakon jednokratne izloženosti velikoj dozi ili dugotrajne izloženosti malim dozama, može uzrokovati razne štetne učinke na zdravlje, među kojima su najvažniji: 1) hematotoksični ili štetni učinci na krv i metabolizam željeza; 2) neurotoksični ili štetni učinci na živčani sustav, spoznajne sposobnosti i ponašanje, što je posebice opasno u najmlađoj dobi; 3) nefrotoksični ili štetni učinci na funkcije i strukturu bubrega; 4) kancerogeni ili učinci koji mogu dovesti do raka (kože ili organa); 5) štetni učinci na reprodukciju i razvoj, uključujući remećenje funkcija spolnih žlijezda zbog međudjelovanja metala i hormona, tzv. endokrina disruptacija ili štetni učinci metala kao hormonskih otrova. (Izvor: referencije 4–8 u literaturi)

## Bioraspoloživost elemenata

Na unos i iskoristivost elementa u organizmu utječe njegov kemijski oblik i vrsta kemijskoga spoja, npr. Cr(III) je esencijalan, a Cr(VI) toksičan. Na bioraspoloživost elementa utječe i vrsta prehrane te sve genetske i negenetske značajke organizma (stanje uhranjenosti, dob, spol i fiziološko stanje koje određuje po-



### Esencijalni elementi – nutrijenti:

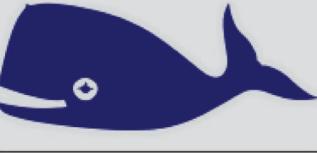
- organski elementi
- makroelementi
- mikroelementi
- mogući esencijalni elementi
- ostali mogući esencijalni elementi

### Glavni toksični elementi – »teški metali«:

- kadmij (Cd)
- živa (Hg)
- olovo (Pb)
- arsen (As; polumešal)

**Slika 3.** Esencijalni, mogući esencijalni i glavni toksični mineralni elementi.

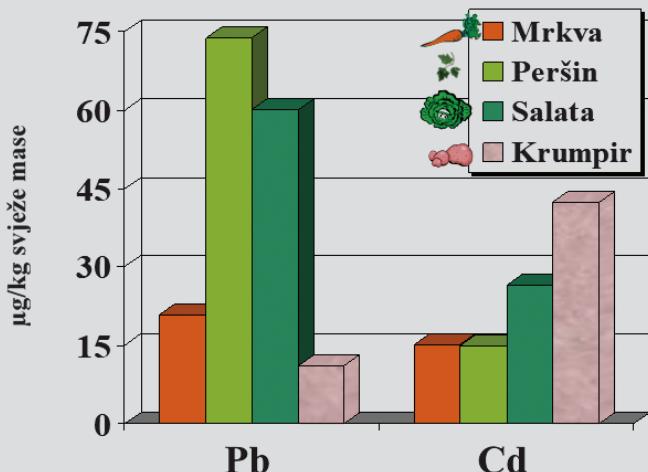
**Tablica 2.** Najčešći izvori izloženosti ljudi glavnim toksičnim elementima.

Izvor izloženosti	Cd	Pb	As	Hg
Duhanski dim		Tri toksična i kancerogena elementa iz lišća biljke duhana, Cd, Pb i anorganski As, a u manjoj mjeri i anorganski Hg, u organizam se unose aktivnim pušenjem cigareta i udisanjem duhanskoga dima pri čemu je njihova stopa apsorpcije iz dišnog sustava i do 50 puta viša nego nakon unosa prehranom (apsorpcija iz crijeva iznosi ≤10 % !)		
Svakodnevne namirnice	 Lisnato povrće   Žitarice   Krumpir   Hrana morskoga podrijetla   Meso   Jestive iznutrice   Jestive gljive		Svi toksični elementi prisutni su u određenim koncentracijama u morskoj hrani. As je u obliku organskih spojeva (kao arsenobetain) koji nisu toksični.	 Najtoksičniji oblik Hg je metil-Hg, koji se nalazi u ribama, najviše velikim grabežljivicama poput tune, te u velikim morskim sisavcima poput kita (apsorpcija metil-Hg u crijevima je skoro 100 %!) 
Onečišćena voda			Onečišćenje Pb u vodi iz starih cijevi (opasno u područjima s mekom vodom!).	
			Onečišćenje Pb u piću i hrani koji se drže u glinenom i keramičkom posudu ili posudu od kristalnog stakla bez nadzora.	U određenim dijelovima svijeta, zbog kemijskog sastava tla, podzemne vode prirodno sadrže povišene razine anorganskog As, primjerice na području Osječko-baranjske županije u Republici Hrvatskoj.

sebne potrebe organizma za pojedinim esencijalnim elementima). Mladi organizmi i žene u reproduktivskoj dobi imaju povećane fiziološke potrebe, pa zato i veću stopu apsorpcije esencijalnih elemenata čime se (zbog zajedničkih prijenosnika u crijevima) istodobno povećava i unos toksičnih elemenata prehranom.

### Keliranje elemenata

Svojstvo vezanja iona elemenata (metaala) tzv. kelirajućom tvari iskorištava se pri liječenju otrovanja, čime se suviše količine elemenata odstranjuju iz tijela. Međutim, pritom se istodobno vežu i



**Slika 4.** Maseni udjeli ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  svježe mase) toksičnih metala olova i kadmija izmjereni u povrću (mrkvi, peršinu, salati i krumpiru) podrijetlom sa sela kontinentalne Hrvatske i glavnih toksičnih elemenata u najčešće konzumiranim ribama i školjkama iz Jadranskog mora (hrvatska obala). Izvor: referencija 3. u literaturi. Prema mišljenju komisije stručnjaka za aditive u hrani (FAO/WHO JECFA, 2000.) sve izmjerene vrijednosti bile su niže od vrijednosti privremenih tolerantnih unosa pojedinih elemenata na tjedan (PTWI).

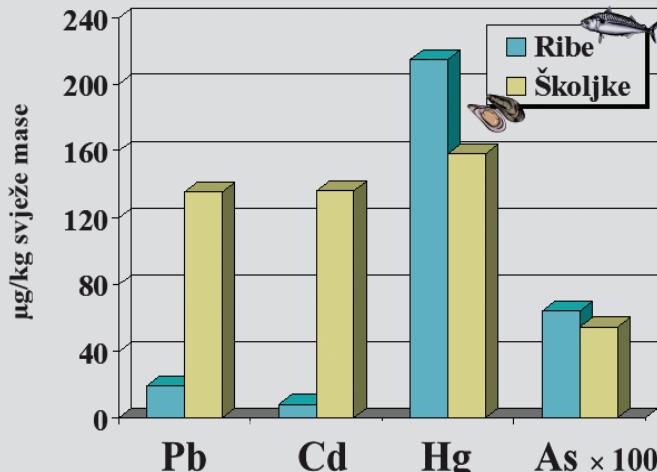
odstranjuju i mnogi esencijalni elementi. To je vrlo opasna nuspojava takve terapije u najranijoj životnoj dobi kada su esencijalni elementi potrebni za rast i razvoj organizma.

### Međudjelovanje (interakcija) elemenata

Svaki esencijalni element ima točno određenu fiziološku ulogu u tijelu, za što je nužni preduvjet ravnoteža elemenata u organizmu. Esencijalni elementi ne djeluju pojedinačno, već uvek međusobno, pa tako međudjeluju i s toksičnim elementima (sl. 5.). Rezultatima naših istraživanja u ljudi i modelima *in vivo* pokusnih životinja u IMI-ju i s vanjskim suradnicima dokazali smo ova važna međudjelovanja: a) snižene razine esencijalnih elemenata željeza, cinka i/ili bakra u unutarnjim organima i s njima povezane potrebe njihovoga povećanoga unosa mogu povećati istodoban unos toksičnoga kadmija i olova; b) međudjelovanjem toksičnog olova ili kadmija s esencijalnim elementima tijekom trudnoće može se smanjiti prijenos esencijalnih elemenata posteljicom od majke do fetusa i ugroziti rast i razvoj ploda; c) dodavanje selenija može smanjiti unos toksične žive odnosno kadmija u sišućih mladunaca štakora; d) dodatak velikih koncentracija kalija u mlijeko može smanjiti crijevnu apsorpciju i razine toksičnoga olova ili kadmija u unutarnjim organima pokusnih štakora tijekom sisanja (Izvor: referencije 4,5, 9–12 u literaturi.)

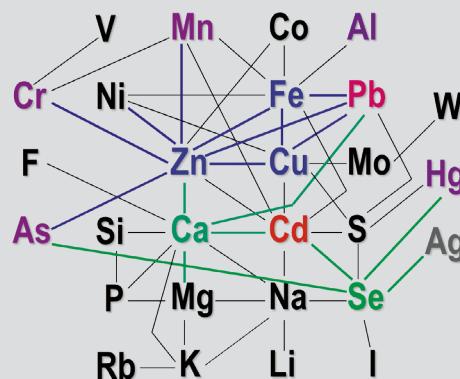
### Zaključak

Suplementacija mineralima u zdravim osobama koje se hrane raznovrsno, kažemo »zdravo«, u pravilu nije potrebna, a kada se provodi, onda treba biti uz nadzor stručnjaka (liječnika i nutricionista). Dodavanjem samo jednoga minerala može se narušiti ravnoteža esencijalnih elemenata u organizmu, pa i onda kada se on dodaje u svrhu smanjenja unosa određenoga toksičnog ele-



menta i zato se to, u pravilu, ne preporuča u liječenju otrovanja toksičnim metalom. Povećan i nekontrolirani unos mikroelementa (npr. željeza, bakra ili selenija) može dovesti do toksičnih učinaka u organizmu i za njih svakako vrijedi pravilo da »više nije bolje«. U slučajevima rijetkih prirođenih bolesti u tijelu se zadržava previše bakra odnosno željeza, koji imaju štetne učinke na unutarnje organe i ukoliko se oboljele osobe ne liječe (kelirajućim tvarima) to može dovesti i do smrti.

Izvori izloženosti ljudi mineralnim elementima iz okoliša i procjena njihovih učinaka na zdravlje predmet su brojnih multidisciplinarnih istraživanja koja se provode na IMI-ju od njegova osnutka, unutar tadašnjih odjela iz kojih je nastala današnja Jedinica za analitičku toksikologiju i mineralni metabolizam. Ovim člankom povezan je samo mali, reprezentativan dio rezultata toga rada u spomen na sve istraživače, tehničko i pomoćno tehničko osoblje i vanjske suradnike koji su mu pridonijeli.



**Slika 5.** Ilustracija samo nekih od niza dokazanih međudjelovanja esencijalnih i toksičnih elemenata.

## REPETITORIJ O VAŽNOSTI MINERALNIH ELEMENATA

Mineral	Najvažniji izvori u prehrani	Glavne funkcije u organizmu	Znakovi deficijencije	Znakovi toksičnosti zbog prekomjernog unosa
Kalcij	mlijeko i mlječni proizvodi, meso, riba s kostima (srdeća, losos), jaja, sjemenke, grah, zeleno lisnato povrće, voće	građa kostiju i zuba, zgrušavanje krvi, normalan rad mišića, srca i brojnih enzima	poremećaji mišića i živaca, grčevi mišića, poremećaj srčanog ritma smanjena koštana masa	zatvor, opasnost nastanka bubrežnih kamenaca, mučnina, povraćanje, smetenost, koma
Magnezij	lisnato povrće, orašasti plodovi, zrnje žitarica, grah, koncentrat rajčice	građa kostiju i zuba, rad živaca i mišića, aktivacija enzima	promjene srčanog ritma, poremećaji metabolizma šećera, proljev i grčevi	želučano-crijevni simptomi, oslabljeni mišići, sniženje krvnog tlaka
Natrij	sol, govedina, perad, srdele, sir, masline, zrnati kruh, krumpirov čups, kiseli kupus, konzervirana hrana	normalan rad živaca i mišića, održavanje ravnoteže elektrolita i tekućina u tijelu	grčevi u mišićima, umor, gubitak kose	povišen krvni tlak, zadržavanje tekućine u tijelu, oticanje (edemi)
Kalij	mlijeko, goveda jetra, riba, rajčice, banane, naranče, dinja, krumpir, šljive, grožđice, špinat, repa, kelj, grašak i grah, zamjena za sol	tjelesni rast, normalan rad živaca i mišića, održavanje ravnoteže elektrolita i regulacija krvnoga tlaka	opća slabost, gubitak apetita, grčevi mišića, poremećaji srčanog ritma	želučano-crijevni poremećaji, slabost mišića, umor, poremećaji srčanog ritma
Cink	meso, jetra, oštigre, hrana morskoga podrijetla, kikiriki, žitarice, čitava zrna (ovisno o tlu uzgoja)	sastojak mnogih enzima i inzulina, potreban za zdravu kožu i liječenje rana, rast	usporeni rast i sazrijevanje, oslabljeni osjet okusa, poremećaji na koži i u crijevima	poremećena veličina crvenih krvnih stanica, sniženi broj bijelih krvnih stanica oslabljeni imunitet
Željezo	"hem" željezo: govedina, perad, riba, bubrezi i jetra; "ne-hem" željezo: špinat, soja, grah, školjke, žitarice	sastojak u krvi (hemoglobin) i mišićima (mioglobin), enzima citokrom i željezno-sumpornih proteina	slabokrvnost zbog nedostatkom željeza, upala jezika i kuta usana (»žvale«)	povećana apsorpција željeza u hemokromatozi (nasljedni poremećaj), ciroza jetre, šećerna bolest, obojenje kože
Bakar	organska mesa, školjke, kokos, gljive, orašasti plodovi, sušene grahorice, sušeno voće, grašak, proizvodi od rajčice, žitarice punog zrna	enzimi potrebni za energiju, antioksidans, stvaranje adrenalina, krvnih elemenata, kostiju i vezivnog tkiva	slabokrvnost, smanjenje bijelih krvnih stanica (u pothranjene djece), Menkesova bolest (prirođena bolest)	otrovanje bakrom, Wilsonova bolest (prirođena bolest), oštećenje mozga, oštećenje jetre u djece (ciroza)
Selenij	razna mesa, morska hrana, orašasti plodovi, žitarice (ovisno o tlu uzgoja)	antioksidans zajedno s vitaminom E, hormoni štitnjače	Keshanova bolest (virusni srčani poremećaj), mišićna slabost	gubitak kose, nepravilni nokti, mučnina, upala kože, poremećaji živaca
Jod	morska hrana, jodirana sol, jaja, sir, voda za piće (ovisno o sadržaju jodida u tlu)	hormone štitnjače: (tiroksin, T4 i trijodtironin, T3), razvoj fetusa	oslabljena funkcija štitnjače (gušavost), gluhonijemost, usporeni rast i razvoj mozga	povećana funkcija štitnjače (Jod-Basedow fenomen) ili jedna guša

Izvor: referencija 1 u literaturi.

## Literatura

- Piasek M., Mikolić A., Minerals and physiology – From essentiality to toxicity: A review of important minerals and their major impact on the human body's physiology. U: Role of Minerals in Food Technology and Nutrition. Gašperlin L., Žlender B. (ur.), Univeza v Ljubljani, Slovenija (2009), str. 9–19.
- Katz S.A., The toxicity/essentiality of dietary minerals. A review on some micronutrients prepared in honor of the Award for life achievement to Doctor Krista Kostial. Arh Hig Rada Toksikol 46;1995: 333–44.
- Blanuša M., Jureša D., Lead, cadmium and mercury dietary intake in Croatia. Arh Hig Rada Toksikol 52;2001:229–37.
- Piasek M., Schönwald N., Blanuša M., Kostial K., Laskey J.W., Biomarkers of heavy metal reproductive effects and interaction with essential elements in experimental studies on female rats. Arh Hig Rada Toksikol 47;1996:245–59.
- Henson M.C., Piasek M., Chedrese P.J., Castracane V.D., Metal toxicity in mammalian reproduction. U: Endocrine Toxicology 3<sup>rd</sup> Edition, Eldridge J.C., Stevens J.T. (ur.), New York-London, Informa Healthcare Publishers (2010), str. 256–79.
- Telišman S., Cvitković P., Jurasović J., Pizent A., Gavella M., Ročić B., Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. Environ Health Perspect 108;2000:45–53.
- Blanuša M., Varnai V.M., Piasek M., Kostial K., Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. Curr Med Chem 12;2005:2413–46.
- Kostial K., Blanuša M., Kargačin B., Piasek M., Maljković T., Kello D., Sex-related differences in genetic susceptibility to toxic metals. U: Ecogenetics: Genetic predisposition to the toxic effects of chemicals, Grandjean E.C. (ur.), Copenhagen, WHO (1991), str. 111–22.
- Orct T., Lazarus M., Jurasović J., Blanuša M., Piasek M., Kostial K., Influence of selenium dose on mercury distribution and retention in suckling rats. J Appl Toxicol 29;2009:585–89.
- Lazarus M., Orct T., Jurasović J., Blanuša M., The effect of dietary selenium supplementation on cadmium absorption and retention in suckling rats. Biometals 22;2009: 973–83.
- Varnai V.M., Piasek M., Blanuša M., Matek Sarić M., Šimić D., Kostial K., Calcium supplementation efficiently reduces lead absorption in suckling rats. Pharmacol Toxicol 89;2001:326–30.
- Matek Sarić M., Blanuša M., Piasek M., Varnai V.M., Jureša D., Kostial K., Effect of dietary calcium on cadmium absorption and retention in suckling rats. Biometals 15;2002:175–82.

# Metabolizam

## KALCIJA, VRŠNA KOŠTANA MASA I OSTEOPOROZA

**Selma CVIJEĆIĆ AVDAGIĆ, Maja BLANUŠA i Martina PIASEK, Zagreb**

Osteoporoza je bolest kod koje dolazi do gubitka mineralnog sadržaja kostiju, koji se uglavnom sastoji od kalcija, zbog čega kosti postaju krhke te se povećava rizik prijeloma (sl. 1.).

Koštana gustoća se smanjuje sa životnom dobi, osobito u žena u postmenopauzi zbog gubitka estrogena. Postoje rizični faktori koji mogu ubrzati taj gubitak, poput nedovoljnog unosa kalcija, slabe tjelesne aktivnosti, različitih bolesti (prekomjerno lučenje hormona štitne ili doštitne žlijezde, kronične bolesti jetre i bubrega, anoreksija) te različitih lijekova, prije svega kortikosteroidea. Međutim, jedna od najvažnijih odrednica koštane gustoće i rizika nastanka osteoporoze jest tzv. *vršna koštana masa*. To je najveća koštana gustoća koju pojedinac ostvari tijekom razvoja. Mineralizacija kostiju najviše se zbiva u vrijeme adolescencije kada kosti rastu i u duljinu te na većem dijelu skeleta dostiže svoj vrhunac oko 20. godine, a na pojedinim dijelovima skeleta i oko 30. godine života (sl. 2.). Na vršnu koštanu masu utječu: nasljeđe, hormonski status, unos kalcija i tjelesna aktivnost. Zato je važno u mladosti voditi brigu o čimbenicima vršne koštane mase, kako bi stekli dovoljnu zalihu koštane gustoće koja će se u kasnijoj životnoj dobi neminovno gubiti.

Osteoporoza se niz godina dijagnosticirala na temelju rendgenskih snimaka kostiju. Takva metoda nije dovoljno pouzdana jer se zasniva na subjektivnoj procjeni koštane gustoće, odnosno vidljivosti koštanih gredica (trabekula), što ovisi o kvaliteti snimaka. Veliki napredak u dijagnostici osteoporoze dogodio se

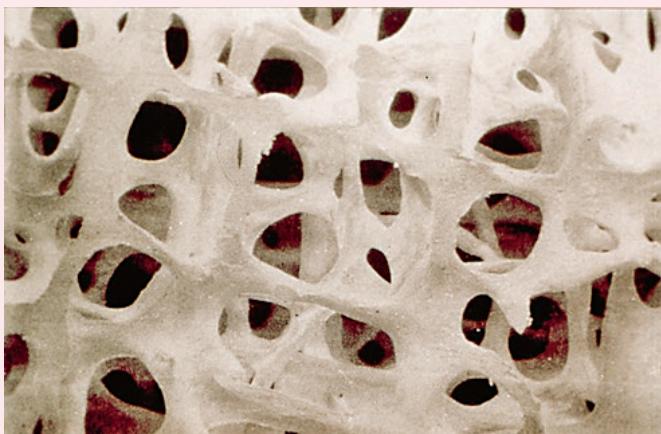
### TKO SU AUTORICE OVOG ČLANKA?

Prof. dr. sc. Selma Cvijetić Avdagić, dr. med., spec. epidem., znanstvena savjetnica u trajnom zvanju, radi u Jedinici za medicinu rada i okoliša (IMI). Vodila je nekoliko znanstvenih projekata u području epidemiologije osteoporoze i reumatskih bolesti. Predavačica je na diplomskom i doktorskom studiju Sveučilišta u Zagrebu (Prehrambeno-biotehnički fakultet).

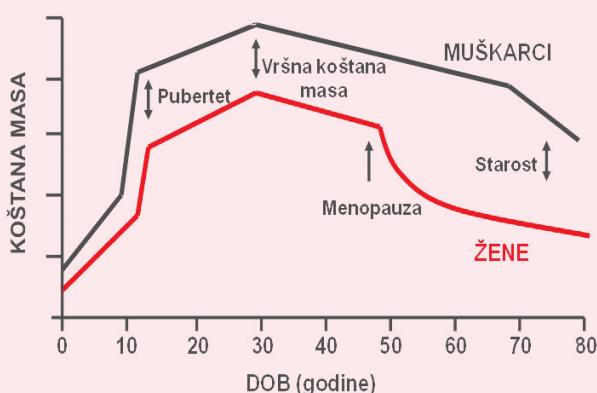
Dr. sc. Maja Blanuša, dipl. ing. kem. tehn., znanstvena savjetnica u trajnom zvanju, u mirovini od 2006. godine. Bila je dugogodišnja voditeljica Jedinice za fiziologiju mineralnog metabolizma (danas sastavnica Jedinice za analitičku toksikologiju i mineralni metabolizam), voditeljica znanstvenih projekata u kojima su istraživani izloženost i unos toksičnih metala i esencijalnih elemenata i njihovi učinci u ljudi i predavačica na poslijediplomskim studijima Sveučilišta u Zagrebu (Prirodoslovno-matematički fakultet, Biologija i Kemija). Dobitnica je Državne nagrade za znanost 2000. godine (područje biomedicina znanosti).

Dr. sc. Martina Piasek, dr. med., znanstvena savjetnica u trajnom zvanju, radi u Jedinici za analitičku toksikologiju i mineralni metabolizam (IMI). Istražuje toksičnost, esencijalnost i međudjelovanja mineralnih elemenata. Voditeljica je i evaluatorica istraživačkih projekata, mentorica kvalifikacijskih radova i predavačica na diplomskim, specijalističkim i doktorskim studijima Sveučilišta u Zagrebu (Prehrambeno-biotehnički fakultet i Medicinski fakultet).

uvođenjem metode kvantitativnog određivanja mineralnog sadržaja u kostima, tzv. *denzitometrije kostiju*. Metoda se počela razvijati 60-ih godina prošloga stoljeća, a 80-ih počinje široka primjena tzv. *DXA denzitometara* (sl. 3.), koji rade na temelju dvoenergetske apsorpciometrije rendgenskih zraka. Ta metoda predstavlja *zlatni standard* u dijagnostici osteoporoze i može se reći da je primjena denzitometra unatrag 30 godina označila prekretnicu u saznanjima o osteoporozi, jer je njime omogućena



**Slika 1.** Histološki prikaz normalne i osteoporotične kosti. Izvor: International Osteoporosis Foundation.

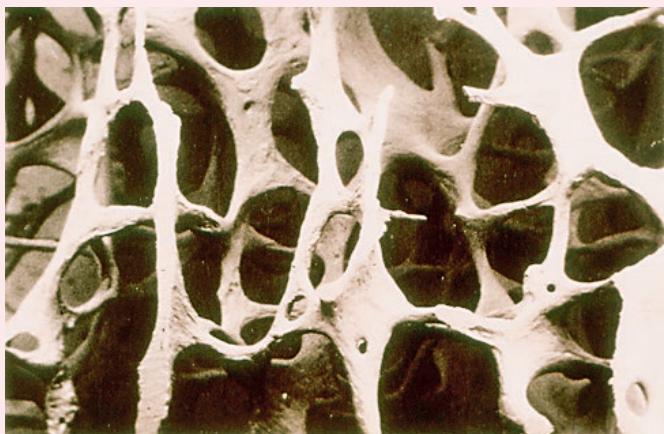


**Slika 2.** Krivulja koštane mase u životnom ciklusu. Izvor: Compston J. E., Clinical Endocrinology 33;1990:653–82 (prevedeno i prilagođeno).

točna i jednostavna dijagnostika, kao i praćenje liječenja te bolesti. Zahvaljujući denzitometriji danas raspolaćemo brojnim epidemiološkim podatcima o osteoporozi iz mnogih zemalja te se procjenjuje da u Europi 21 % žena i 6 % muškaraca u dobi od 50 do 84 godine ima osteoporozu. Razvojem lijekova s različitim mehanizmima djelovanja u posljednjih nekoliko desetljeća unaprijedilo se i liječenje osteoporoze.

### Doprinos znanstvenika IMI-ja

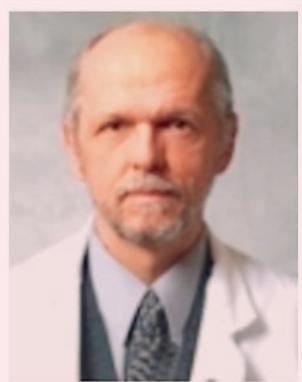
U razdoblju u kojem se zbog ograničenih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti o osteoporozi nedovoljno znalo, kako u stručno-medicinskim krugovima tako i u široj javnosti, na IMI-ju su se provodila znanstvena istraživanja metabolizma kalcija i osteoporoze u nesumnjivo svjetskim razmjerima. U Laboratoriju za fiziologiju mineralnog metabolizma, pod vodstvom dr. Kriste Kostial (sl. 4.), početna istraživanja provodila su se uglavnom na pokusnim modelima laboratorijskih životinja, a uključivala su kinetičke pokazatelje metabolizma kalcija i morfometriju kostiju te hormonski uvjetovane promjene koštane mase. Ta su istraživa-



nja provodile dr. Magda Harmut i dr. Maja Blanuša sa suradnicima. Potom su započela istraživanja koštane gustoće u ljudi, u kojima se koristila denzitometrija kostiju temeljena na gama-zračenju. Provedena je međunarodno priznata studija o utjecaju unosa kalcija na vršnu koštanu masu. U toj studiji, koju je vodio dr. Velimir Matković (sl. 4.), koštani status i stopa prijeloma kostiju analizirani su u populacijama iz Podravine i središnje Istre s dvostrukim različitim unosom kalcija, dok je unos ostalih nutrijenata bio vrlo sličan. Rezultati su pokazali da je u stanovništva središnje Istre s manjim unosom kalcija pokazatelj širine rubnog (kortikalnog) dijela kostiju zapešća, tzv. metakarpalni indeks bio značajno niži u svih dobnih skupina obaju spolova u odnosu na stanovništvo Podravine. Također je stopa prijeloma gornjeg (proksimalnog) dijela bedrene kosti bila značajno veća u stanovništva središnje Istre. To je istraživanje bilo jedno od prvih u svijetu koje je jasno pokazalo povezanost unosa kalcija i koštanog statusa, a znanstveni rad u kojem su objavljeni rezultati tog istraživanja iz 1979. godine bio je citiran oko 600 puta. Slijedom toga, skupini znanstvenika s IMI-ja koja se bavila osteoporozom (M. Blanuša, D. Dekanić Ožegović, M. Harmut, V. Jovanović, V. Matković) uručena je 1980. godine državna nagrada »Ruđer Boš-



**Slika 3.** DXA (engl. dual X-ray absorptiometry) denzitometar – uređaj za suvremeno dijagnosticiranje osteoporoze kostiju koji se temelji na dvoenergetskoj apsorpciometriji rendgenskih zraka.



**Slika 4.** Dojeni istraživanja metabolizma kalcija i osteoporoze u Hrvatskoj: dr. Krista Kostial i dr. Velimir Matković.

ković» za znanstveno-istraživački rad. Dr. Matković je svoju uspješnu karijeru znanstvenika u području metabolizma kalcija i osteoporoze nastavio u SAD-u, gdje je bio voditelj niza istraživačkih projekata i objavio veliki broj veoma citiranih radova, naročito o vršnoj koštanoj masi.

Znanstveni i stručni rad u području osteoporoze nastavila je voditi dr. Darinka Dekanić Ožegović, koja je 1990. godine utemeljila Centar za osteoporozu unutar IMI-ja. Važan događaj za uspješan nastavak rada bio je nabava DXA denzitometra na IMI-ju 1990. godine i to prvog na području bivše Jugoslavije, ali i šire u regiji. To je bio niz godina jedini takav uređaj u Hrvatskoj zbog čega su liječnici brojnih zdravstvenih ustanova u Zagrebu, ali i ostalih gradova, upućivali svoje bolesnike na pregled u IMI. U znanstvenom dijelu rada, D. Dekanić je sa suradnicima sudjelovala i u nekoliko velikih međunarodnih projekata s temama: o rizicima i prevenciji nastanka bubrežnih kamenaca (1988–1995., rezultati studije nisu pokazali značajnu razliku u parametrima metabolizma kalcija između osoba s bubrežnim kamencima i kontrolnih ispitanika) te o geografskim i rasnim razlikama u vršnoj koštanoj masi (1995–2000., ispitanici iz Hrvatske imali su značajno nižu koštanu gustoću u odnosu na ispitanike iz referentnog centra u Europi).

Istraživanja o vršnoj koštanoj masi u ljudi nastavljena su tijekom proteklih 20-ak godina na učenicima osnovnih i srednjih škola te na studentima. Rezultati su pokazali zanimljive podatke o našoj populaciji: vršna koštana masa na nekim se dijelovima skeleta (kralježnica i kuk) postiže prije 18. godine života i već u toj dobi počinje postepeni gubitak koštane gustoće, dok se na dugim kostima, odnosno na tzv. *kortikalnom dijelu skeleta* mineralizacija nastavlja i poslije 25. godine života. Optimistični

rezultati tih istraživanja pokazuju da je prosječna vršna koštana masa naših mladih osoba veća od njihovih vršnjaka u SAD-u te da je unos kalcija hranom u mladih zadovoljavajući, prosječno iznad 1000 mg na dan.

Istdobno su nastavljena i istraživanja na pokusnom modelu laboratorijskih štakora, u kojima nije potvrđena hipoteza po kojoj unos kalcija u najmlađoj dobi može utjecati na nastanak veće vršne koštane mase, kao ni da je osteoporozu i »pedijatrijski problem«, kako se to ponekad navodi u literaturi. Dodavanjem kalcija u mlijeko tijekom razdoblja sisanja prolazno se povećao sadržaj kalcija u kostima tijekom razdoblja sisanja, što se nije održalo do odrasle dobi. Pokazano je da povećani unos kuhijske soli i kisela prehrana (zastupljena s proteinima životinjskog podrijetla u suvremenoj prehrani) mogu štetiti metabolizmu kalcija i kostima u mladoj dobi dok se razvijaju, a lužnatom prehranom (zastupljenom u hrani biljnoga podrijetla) to se može barem djelomice ublažiti.

Danas se na IMI-ju istraživanja na ljudima odvijaju u Ambulanti za osteoporozu, koja sada djeluje unutar Jedinice za medicinu rada i okoliša. Osim istraživačkog rada, u Ambulanti se obavlja denzitometrija skeleta pacijenata i svih zainteresiranih osoba, na koju se bez posebne pripreme može doći uz predbilježbu, a nalazi uključuju i upute za daljnje postupke u vezi zdravlja kostiju.

## Literatura

1. Blanuša M. i sur., Kinetic parameters of calcium metabolism and femur morphometry in rats. Influence of sex and age. *Pflügers Archiv* 375;1978:233–8.
2. Cvijetić S. i sur., Peak bone density in Croatian women: variations at different skeletal sites. *J Clin Densitom* 27;2008:260–5.
3. Cvijetić S. i sur., Ultrasound bone measurement in children and adolescents; correlation with nutrition, puberty, anthropometry and physical activity. *J Clin Epidemiol* 56;2003:591–7.
4. Harmut M., Determination of calcium accretion rate in humans by means of slope of Ca-47 forearm retention curve after intravenous application. *Period Biol* 77;1975:74–5.
5. Harmut M. i sur., Gamma absorptiometry of the forearm bone. *Period Biol* 81;1979:19–25.
6. Harmut M. i sur., Bone mineral content in the forearm of healthy adults. *Arh Hig Rada Toksikol* 36;1985:3–10.
7. Matković V. i sur., Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr.* 32;1979:540–9.
8. Varnai V. M. i sur., The effect of dietary supplementation with calcium salts on skeletal calcium in suckling rats. *Arh Hig Rada Toksikol* 54;2003:119–25.
9. Šarić M., Utjecaj mineralnih sastojaka i kiselosti prehrane na koštanu masu mladih štakora. Doktorski rad. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (mentor: M. Piasek), 2007.

# Kratka povijest

## BOLESTI KAMENACA MOKRAĆNOG SUSTAVA

**Dean KARAICA, Ivana VRHOVAC MADUNIĆ i Davorka BRELJAK, Zagreb**

U natoč dugogodišnjim istraživanjima još uvijek ne možemo tvrditi da smo u potpunosti spoznali patofiziološke mehanizme nastanka bolesti kamenaca mokraćnog sustava u koje ubrajamo bubrežne i mokraćne kamence. Ipak, mnogo toga je dosad otkriveno o prirodi ove složene sistemskih bolesti s lokalnim simptomima. Primjerice, znamo da postoji više vrsta kamenaca različitog kristalnog sastava, poznajemo učestalost njihove pojave u različitim populacijama ljudi u svijetu te koji to čimbenici pridonose povećanoj učestalosti nastanka određenih kamenaca u mokraćnom sustavu, a poznato je i da određena patofiziološka stanja mogu pridonijeti stvaranju istih. Nekoliko desetljeća unatrag otkriveni su i proteini koji na staničnoj razini sudjeluju u sintezi i transportu pojedinih tvari nužnih za nastanak određene vrste kamenca. Međutim, svjesni smo da nam predstoji još mnogo znanstvenog rada kako bi u potpunosti istražili i razumjeli sve patofiziološke mehanizme ove bolesti koja

### TKO SU AUTORI OVOG ČLANKA?

Dr. sc. Dean Karaica, mag. biol. exp., poslijedoktorand; dr. sc. Ivana Vrhovac Madunić, dipl. ing. biol., znanstvena suradnica; dr. sc. Davorka Breljak, dipl. ing. biol., znanstvena savjetnica. Autori su suradnici u Jedinici za molekulsku toksikologiju (IMI). Njihovi znanstveno-istraživački interesi uključuju: a) prisutnost i regulaciju ekspresije mRNA i proteina različitih prijenosnika za organske anione i katione, glukuzu, vodikove ione i vodu, koji se nalaze u membrani epitelnih stanica sekrecijskih i (re)apsorpcijskih organa (bubrežna, jetra, gastrointestinalnog trakta) u pokusnih životinja (miševa i štakora) te u čovjeku, b) spolne, dobne i vrstne razlike u ekspresiji tih prijenosnika, c) odnos razine ekspresije tih prijenosnika i funkcije organa i d) učinkе antioksidansa melatoninima i resveratrola na ekspresiju tih prijenosnika u pokusnih životinja različitih spolova i dobi.

pogađa čovjeka još od davnina. Kako su se naši preci nosili s tegobama ove bolesti i kako je tekao razvoj medicinskih zahvata kojima su otklanjane njene posljedice, tj. kamenci, zanimljiva je povjesna priča koja je počela prije više tisuća godina.

Bolest kamenaca mokraćnog sustava čovjeka poznata je još iz doba starog Egipta. Najstariji mokračni kamenac, koji je na žalost nepovratno uništen tijekom bombardiranja u Drugom svjetskom ratu, otkrio je anatom i egiptolog Sir Grafton Elliot Smith 1901. godine u približno 7000 godina staroj egipatskoj mumiji šesnaestogodišnjeg dječaka pronađenoj u mjestu El Amrah. Prvi literarni podatci, u kojima se opisuju simptomi bolesti kamenaca mokraćnog sustava, kao i mogući preporučeni tretmani za njihovo otklanjanje, nalaze se u medicinskim tekstovima starog Egipta (1500. pr. n. e.) i Mezopotamije (3200. – 1200. pr. n. e.).

Prvi opisi kirurških zahvata u svrhu odstranjenja kamenaca te nastanka istih mogu se pronaći u drevnim indijskim i grčkim tekstovima. Sve to ukazuje da su kamenci mokraćnog sustava vjerojatno bili nerijetka pojавa u ljudskoj populaciji tog doba. Vrijedno je istaknuti da je već u to vrijeme poznati indijski kirurg Sushruta (oko 600. pr. n. e.) u svojoj knjizi *Sushruta Samhita* opisao više od 300 kirurških zahvata, među kojima i zahvat odstranjenja mokraćnih kamenaca (tzv. *perinealna litotomija*), koji će koristiti i usavršavati liječnici različitih kultura narednih par tisućljeća. Ipak, smatra se da je Hipokrat bio prvi koji je detaljno opisao simptome bolesti bubrega i mokraćnih kamenaca, a osobni stav o kirurškom uklanjanju kamenaca iz mokraćnog sustava naveo je u svojoj poznatoj zakletvi: »Neću operirati mokraćne kamence, nego ču to prepustiti onima koji se time bave«. Moguće da je Hipokrat dao tu zakletvu kao svojevrsnu uputu liječnicima da se takvi i slični rizični zahvati trebaju prepustiti ljudima sa znanjem i iskustvom, kao što se, primjerice, danas medicinski zahtjevnii



Slika 1. Umjetnički prikaz Albucasisa koji liječi pacijenta dok ga njegovi učenici promatraju. Izvor: <https://www.sciencemuseum.org.uk/>

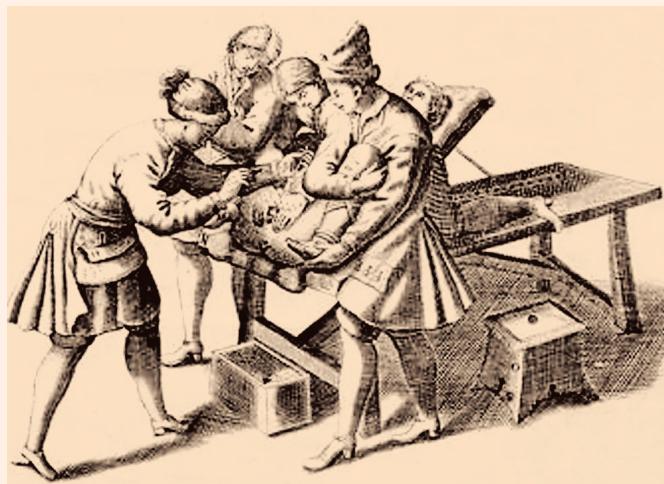
posebni slučajevi upućuju liječnicima specijalistima. Navedeni dio Hipokratove zakletve stoljećima je predstavljao svojevrsnu zabranu liječnicima da se upuštaju u izvođenje takve operacije. Iako se najraniji opisi ovog operativnog zahvata djelomice mogu naći čak i u starim indijskim, kineskim i babilonskim tekstovima, najbolji od njih nedvojbeno se nalaze u grčkim tekstovima *Bolesti bubrega i mješura* i *De Medicina*, koji datiraju iz prvog stoljeća nove ere i redom pripadaju grčkom liječniku Rufu (lat. *Rufus*) iz Efeza i poznatom grčkom liječniku enciklopedistu Aulu Korneliju Celzu (lat. *Aulus Cornelius Celsus*). Prema uputama u tim tekstovima, ovaj zahvat se bez većih promjena koristio slijedećih 1500 godina te je poslije postao poznat pod nazivom *Apparatus minor* (manji zahvat).

U srednjem vijeku dogodio se procvat arapske znanosti i medicine koja se velikim dijelom temeljila na grčkim i rimskim medicinskim otkrićima iz razdoblja antike. Arapski znanstvenici i liječnici istodobno su igrali veliku ulogu u prijevodu antičkih tekstova na latinski jezik, što je uvelike olakšalo prijenos zaboravljenih antičkih spoznaja europskim istraživačima. U to vrijeme, u Cordobi (Andaluzija, danas Španjolska) djelovao je arapski liječnik imenom Abul-Qasim Khalaf Ibn Abbas Alzahrawi, poznatiji kao Al-bucasis (sl. 1.). Njegova knjiga *Al-Tasreef* (punog naziva *Al-Tasreef Liman Aajaz Aan Al-Taaleef*) predstavlja značajan doprinos kirurgiji i danas se smatra jednim od prvi velikih dijela te vrste. Albu-casis je u njoj opisao značajna poboljšanja zahvata *Apparatus minor* te je detaljno opisao sve potrebne kirurške instrumente za izvođenje istog. Ovim opisom pridonio je smanjenju rizika ionako vrlo rizičnog i bolnog kirurškog zahvata, koji se uglavnom preporuči vao kao zadnja opcija. *Al-Tasreef* je prvo prevedena na latinski jezik u 13. stoljeću pod nazivom *Chirurgia*, a poslije i na druge europske jezike poput francuskog i engleskog, što je pridonijelo širenju spomenute kirurške tehnike i napretku medicinskih znanosti u kršćanskom zapadnom svijetu.

S druge strane, u to vrijeme Crkva nije bila sklona izvođenju kirurških zahvata na ljudskom tijelu te je 1215. godine na četvrtom

lateranskom saboru donesen edikt kojim se liječnicima (tada uglavnom iz redova svećenstva) zabranilo izvoditi kirurške zahvate uz objašnjenje da se bilo kakav kontakt s ljudskom krv i tjelesnim tekućinama smatra za čovjeka »nečistim«. Posljedično, izvođenje zahvata uklanjanja mokraćnih kamenaca palo je u ruke priučenih ljudi, tzv. *putujućih litotomista* (odstranjivača kamenaca; grč. *litos* = kamen; *tomos* = rez, rezanje) i kojekakvih šarlatana bez medicinske naobrazbe, koji su u tome vidjeli novčanu dobit. Ne rijetko se zahvat izvodio u javnosti, bez anestezije, u lošim higijenskim uvjetima i trajao je nekoliko minuta, a za loše rezultate operatori su bili novčano kažnjavani. Tek tijekom renesanse u Europi je došlo do procvata intelektualne kreativnosti što se, među ostalim, očitovalo i u napretku kirurškog zahvata odstranjenja mokraćnih kamenaca. Tako su, primjerice, u 15. stoljeću dva turska liječnika Serefeddin Sabuncuoglu i Ahi Ahmed Celebi neovisno jedan o drugome opisali novu tehniku transuretalne irigacije i fragmentacije mokraćnih kamenaca te su pacijentima prepisivali složene recepte za olakšano uriniranje i otapanje kamenaca. Ipak, najveći napredak u kirurgiji liječenja mokraćnih kamenaca još iz doba Albucasisa postigao je kirurg Francisco de Romanis 1520. godine koristeći nove instrumente za pretraživanje, nalaženje i vađenje mokraćnih kamenaca. Tehniku je dodatno popularizirao njegov student Marius Sanctus Barolitamus, a zbog korištenja različitih instrumenata, za razliku od prethodnog *Apparatus minor*, ovaj zahvat je postao poznat pod imenom *Apparatus major* (veći zahvat) (sl. 2.).

Nakon toga je uslijedilo vrijeme u kojem se počelo više pisati o tematiki mokraćnih kamenaca, ali i eksperimentirati s novim kirurškim zahvatima. Iz tog razdoblja dolazi prvi primjer zahvata u kojem je Pierre Franco 1561. godine uspješno iskoristio novi suprapubični pristup (iznad stidne kosti, za razliku od prethodnog perinealnog pristupa – kroz međicu) za uklanjanje mokraćnih kamenaca, kasnijeg naziva *Apparatus altus* (stari zahvat). Iz tog



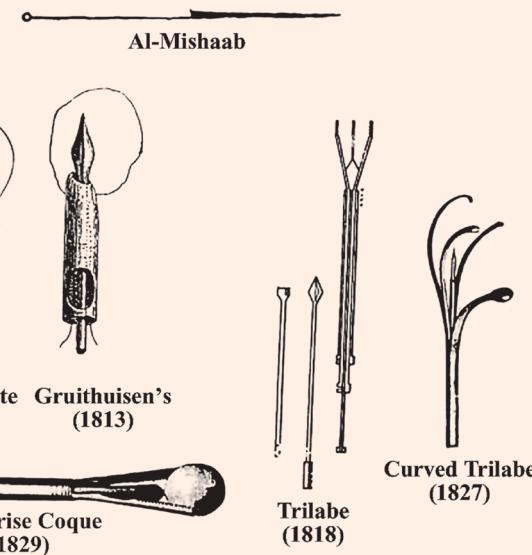
Slika 2. Prikaz zahvata *Apparatus major* iz knjige *Litotomia Ovvero de Cavar la Pietra* (Alghisi, 1717.). Izvor: referencija 9 s popisa literature.

vremena postoji i zapis prvog primjera operacije bubrega u kojoj je talijanski liječnik i znanstvenik Gerolamo Cardano otvarao lumbarni apses te pritom otkrio i izvadio 18 bubrežnih kamenaca. Unatoč tome, Hipokratova doktrina »nerezanja« ili izbjegavanja operacije bila je još duboko ukorijenjena i prisutna u praksi mnogih liječnika i litotomista tog doba, što je odgodilo razvoj novih kirurških pristupa u uklanjanju mokraćnih kamenaca.

Jacques de Beaulieu (*alias Frere Jacques*) bio je jedan od najpoznatijih putujućih litotomista u drugoj polovici 17. stoljeća (sl. 3.). Neki smatraju da se njegova slava čak može prepoznati po imenu koje se spominje u svjetski poznatoj francuskoj dječjoj pjesmici *Frere Jacques* (hrv. Bratec Martin). Vještinu perinealne litotomije (uklanjanja mokraćnih kamenaca perinealnim pristupom) naučio je od talijanskog litotomista Paulomija. U početku je smrtnost njegovih pacijenata bila velika, što ga je prisililo da prilagodi i usavrši zahvat koji je poslije postao poznat kao lateralna (postranična) litotomija. Smatra se da je Paulomi ovaj zahvat izveo na više od 5000 pacijenata, a i drugi kirurzi tog vremena su ga vrlo brzo počeli usvajati. S druge strane, povratak već spomenutog suprapubičnog pristupa (iz 16. st.) dogodio se tek u 18.



**Slika 3.** Frere Jacques (*alias Jacques de Beaulieu*) izvodi zahvat uklanjanja mokraćnog kamenca u prisustvu mnoštva ljudi. Izvor: referencija 9 s popisa literature.



**Slika 4.** Prikaz Albucasisova »al mishaaba« i različitim medicinskim instrumenata za uklanjanje mokraćnih kamenaca s početka 19. stoljeća. Jednostavni Albucasisov instrument može se usporediti s »trilabom« Jean-a Civialea. Izvor: referencija 7 s popisa literature

stoljeću, kada su John Douglas i William Cheselden shvatili da bi se ispunjenom mjehuru moglo sigurno pristupiti bez rizika od ulaska u peritonejsku (trbušnu) šupljinu. Istu tehniku, koja je u međuvremenu uz mnogo promjena postala cjenjenija od ostalih, u drugoj polovici 18. stoljeća usvojio je i posljednji putujući litotomist Jean Baseilhac (*alias Frere Come*) koji svoje usluge nije naplaćivao siromašnima.

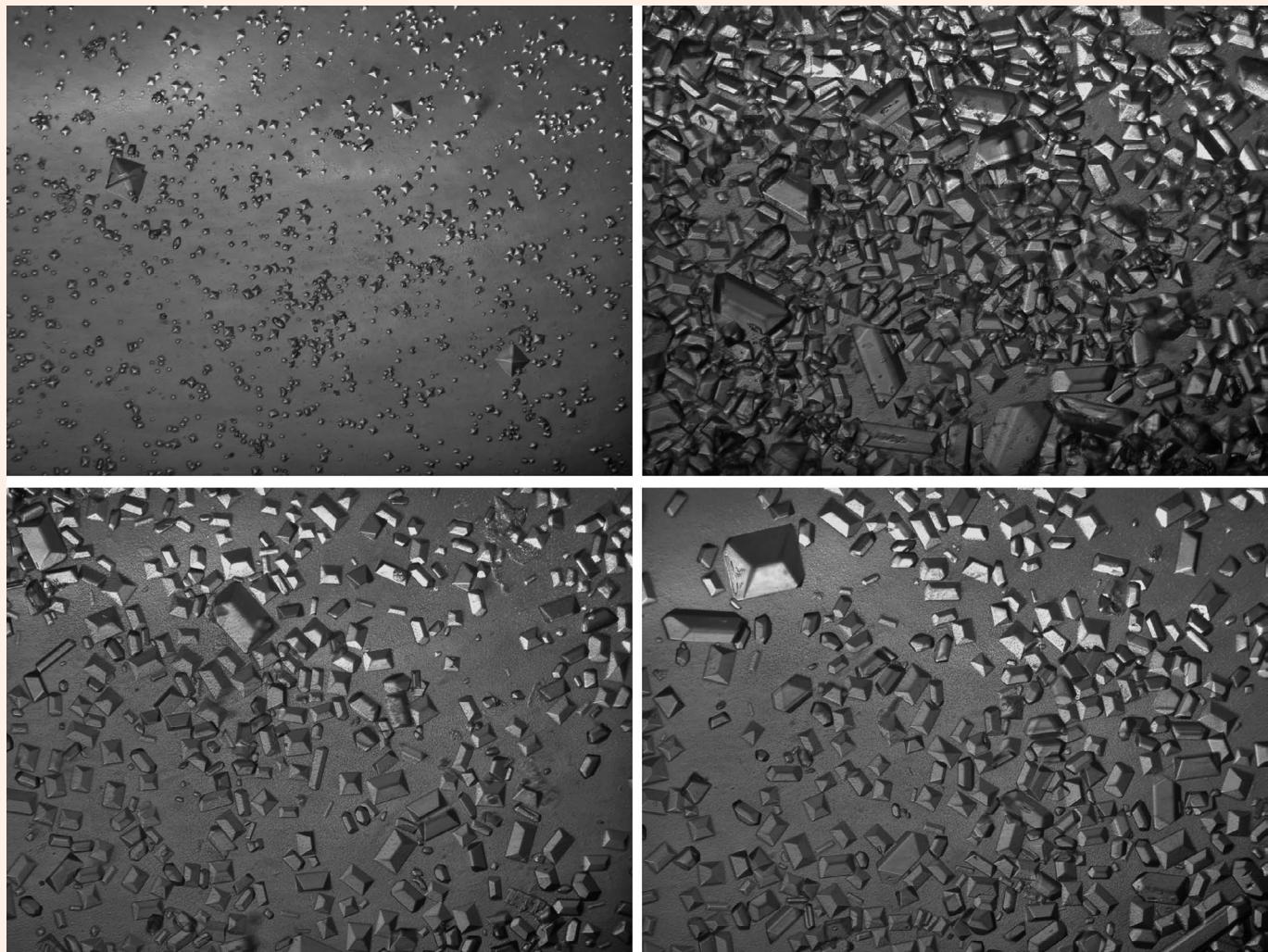
Početkom 19. stoljeća došlo je do razvoja i usvajanja instrumenata čijim su se korištenjem mokračni kamenci mogli razlomiti i usitniti u samom mjehuru te bez rezanja tkiva pacijenta izvaditi kroz mokraćovod. Ova ideja spominje se još u drevnim indijskim medicinskim tekstovima, ali i tekstovima Celzusa i Albucasisa. Potonji je, uostalom, napravio i prvi jednostavni instrument za tu svrhu (»al-mishaab«). Nastavljajući tu ideju među ostalim liječnicima 19. stoljeća, Jean Civiale je usavršio sličan instrument (»trilab«) kojim se moglo uhvatiti i fragmentirati mokračne kamente te je na taj način započeo korištenje minimalno invazivne kirurgije u svrhu uklanjanja mokraćnih kamenaca (sl. 4.).

Tek 1846. godine, s razvojem i početkom uporabe učinkovitih anestetika, spomenuti zahvati prestali su biti izrazito bolni. Tada je uslijedio razvoj cijelog spektra kirurških zahvata koji su čak u nekim slučajevima uključivali uklanjanje bubrega zajedno s dijelom mokraćovoda (nefrektomija). Razvoj naprednih kirurških pristupa za uklanjanje kamenaca iz mokraćnog sustava čovjeka ubrzan je u drugoj polovici 20. stoljeća tehnološkim inovacijama poput elektrohidraulične, ultrazvučne i laserske litotripsije (drobljenja kamenaca). Tehnološki najnoviji pristup liječenja kamenaca mokraćnog sustava iz 1980. godine predstavlja izvanjelesna litotripsijska, koja podrazumijeva primjenu udarnih valova visoke

energije generiranih iz nekog vanjskog izvora. Energija valova se u tom slučaju usmjerava ciljano do kamenca, koji se potom lomi i mrvi na sitne komadiće te se kao takav može spontano izbaciti iz tijela uriniranjem. Zbog nekih ograničenja (jer nisu svi kamenici podložni mrvljenju) ova metoda uklanjanja kamenaca iz mokraćnog sustava ponekad ipak ne može zamijeniti minimalno invazivne kirurške zahvate. Znanstveno-medicinska zajednica nastoji svojim radom pronaći alternativne, manje invazivne pristupe liječenju i takvih bubrežnih i mokraćnih kamenaca.

## Literatura

- Chakravorty R. C. Urinary stones their cause and treatment as described in the sushrutasmhit. *Hist Sci Med* 17;1982:328–332.
- Eknoyan G. History of urolithiasis. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2;2004:177–185.
- Elcioglu O. i sur. Urinary bladder stone extraction and instruments compared in textbooks of Abul-Qasim Khalaf. *J Endocrinol* 24;2010: 1463–1468.
- Ellis H. A history of bladder stone. *J R Soc Med* 72;1979:248–251.
- Ganem J. P., Carson C.C. Frere Jacques Beaulieu: From rogue lithotomist to nursery rhyme character. *J Urol* 161;1999:1067–1069.
- Michell A. R. Urolithiasis-historical, comparative and pathophysiological aspects: a review. *J R Soc Med* 82;1989:669–672.
- Shah J., Whitfield H. N. Urolithiasis through the ages. *BJU Int* 89;2002:801–810.
- Tefekli A., Cezayirli F. The history of urinary stones: In parallel with civilization. *Sci World J* 2013;2013:1–5.
- Urquhart-Hay D. The knife and the stone. *Aust and New Zeal J Surg* 69;1999:267–275.

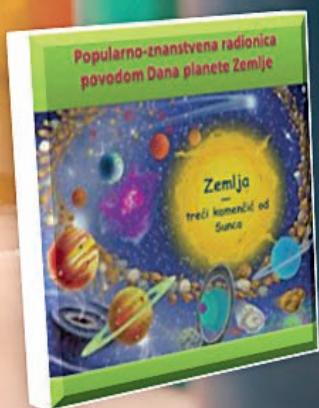


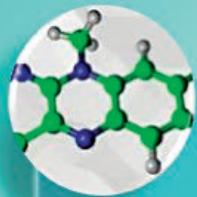
**Slika 5.** Prikaz kristala kalcijeva oksalata (monohidrata i dihidrata) različitih veličina i brojnosti u sedimentu urina štakora tretiranih etilen glikolom (pretečom oksalata). Kristali kalcijeva oksalata predstavljaju najučestaliji oblik kristala u mokraćnih kamenaca koje sačinjavaju kalcijeve soli. Povećanje mikroskopa je 250 puta.

RADIONICE - PREDAVANJA - PREDSTAVE - IZLOŽBE

*"Radije bih da ljudi nešto nauče dok ih zabavljam, nego da se zabavljaju dok ih pokušavam nečemu podučiti."*

Walt Disney





DANI OTVORENIH VRATA IMI 2014.  
INSTITUT ZA MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA I MEDICINU RADA

8. – 10. prosinca 2014.

Kućne  
kemikalije

Zlouporaba  
droga

Kvaliteta  
zraka

Monitoring  
pesticida

Mikotoksini

Urolitijaza

KVIZ - ŠTO JE OTROVNIJE?

O DROGAMA I NJHOVOJ ANALIZI U KOSI:  
KOLIKO IMA ISTINE U TV SERIJALIMA?

ONEČIŠĆENJA U ZRAKU  
I NJIHOV UTJECAJ NA LJUDSKO ZDRAVLJE

PESTICIDI U VODI I TLU

PLIJESNI - SIĆUŠNE, ALI MOĆNE

KAKO NASTAJU BUBREŽNI KAMENCI?





*"Ne idite tamo kamo vas vodi put,  
idite radije tamo gdje nema puta  
i ostavite trag."*



## DANI OTVORENIH VRATA IMI 2015.

### PETAK, 20. studenog 2015.

- upoznajte vrste i ulogu pljesni u prirodi
- informirajte se o kvaliteti zraka koji udišemo
- saznajte koliko smo izloženi pesticidima
- skupite najvažnije činjenice o izvorima i utjecaju zračenja oko nas
- upoznajte rad u laboratoriju



### PETAK, 27. studenog 2015.

- poslušajte zanimljiva i poučna predavanja o vrstama i analizi droga u kosi, ulozi enzima u organizmu, zdravoj morskoj prehrani te „zavirite“ u unutrašnjost organa
- zabavite se na radionici iz analitičke kemije
- sudjelujte u kvizu znanja o najčešćim vrstama otrovanjima



## DANI OTVORENIH VRATA IMI 2016.

INSTITUT ZA MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA I MEDICINU RADA

Ksaverska cesta 2, Zagreb

<http://dov.imi.hr>



# DANI OTVORENIH VRATA IMI 2018.

## *Kontakti*

INSTITUT ZA MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA I MEDICINU RADA

A: Ksaverska cesta 2, p.p. 291, HR-10001 Zagreb, HRVATSKA

GPS: 45.834890, 15.978234

T: +385 1 4682 550

F: +385 1 4673 303

URL: <https://www.imi.hr/dov2018/>

E: stipicevic@imi.hr (koordinator manifestacije: dr. sc. Sanja Stipičević)

## *Kako do nas?*

Institut se nalazi oko dva kilometra sjeverno od centra grada. Možete koristiti tramvaj – liniju br. 14 od Trga Bana Jelačića (5 stanica, oko 15 min vožnje) ili liniju br. 8 od Autobusnog kolodvora (9 stanica, oko 20 min vožnje).





VIŠE  
CVIJEĆA  
MANJE  
SMEĆA