# Prisustvo sredstava ovisnosti u uzorcima urina u novorođene djece

**Stojanac, Andrea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:337798

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**
**I**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Andrea Stojanac**

# PRISUSTVO SREDSTAVA OVISNOSTI U UZORCIMA URINA NOVOROĐENE DJECE

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**
**2015. / 2016.**

**Mentorica:**
**prof. dr. sc. Davorka Sutlović**

**Split, listopad 2016.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**
**I**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Andrea Stojanac**

# PRISUSTVO SREDSTAVA OVISNOSTI U UZORCIMA URINA NOVOROĐENE DJECE

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**
**2015. / 2016.**

**Mentorica:**
**prof. dr. sc. Davorka Sutlović**

**Split, listopad 2016.**

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**

**DIPLOMSKI RAD**

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet**
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA**
**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti
**Znanstveno polje:** Farmacija
**Nastavni predmet:** **Farmaceutska toksikologija**
**Tema rada** je prihvaćena na . sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 4. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i . sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
**Mentor:** **prof. dr. sc. Davorka Sutlović**
**Pomoć pri izradi:** **-**

# PRISUSTVO SREDSTAVA OVISNOSTI U UZORCIMA URINA NOVOROĐENE DJECE

Andrea Stojanac, 36

**Sažetak:** Cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti povezanost stanja novorođene djece s prisutnošću sredstava ovisnosti, dokazanih u urinu primjenom GC-MS metode, na području Splitsko-dalmatinske županije u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2015. godine. Studija je organizirana kao presječno istraživanje. Analizirani su podatci o novorođenoj djeci, kojoj je u urinu dokazana prisutnost sredstava ovisnosti, prikupljeni iz pismohrane Kliničkog bolničkog centra Split. Parametri koji su korišteni za analizu novorođene djece su spol, porodna duljina, porodna masa, toksikološki nalaz urina, status majke te Apgar vrijednost u prvoj minuti. Najveći broj novorođene djece s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu bio je 2010. godine, a najmanji broj 2015. godine. Nije primijećena značajna razlika u broju novorođene djece u odnosu na spol. Ženska novorođena djeca imala su u prosjeku veću porodnu duljinu i masu u odnosu na mušku novorođenu djecu. Najveći broj novorođene djece imalo je srednju porodnu duljinu i masu. Hipnotici, odnosno depresori SŽS su pronađeni u najvećem broju u toksikološkim nalazima. Kod pronađenih hipnotika i ostalih sredstava ovisnosti i lijekova u urinu novorođene djece uočena je povezanost sa smanjenom porodnom duljinom. Status majke nije imao značajnu povezanost sa smanjenom porodnom duljinom i masom novorođene djece. Nije uočena značajna povezanost pronađenih sredstava ovisnosti u urinu novorođene djece s nižim Apgar1 vrijednostima.

**Ključne riječi:** sredstva ovisnosti, povezanost, stanje novorođene djece , neonatalni apstinencijski sindrom

**Rad sadrži:** 46 stranica, 7 slika, 9 tablica, 34 literaturna citata

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. izv. prof. dr. sc. prim. Mladen Smoljanović predsjednik
2. doc. dr. sc. Mirjana Vučinović član
3. prof. dr. sc. Davorka Sutlović član - mentor

**Datum obrane:** 3. listopada 2016.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u knjižnicama Kemijsko-tehnološkog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Split, Šoltanska 2.

**BASIC DOCUMENTATION CARD**

**GRADUATE THESIS**

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine**
**Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy**
**University of Split, Croatia**

| | |
|---|---|
| **Scientific area:** | Biomedical sciences |
| **Scientific field:** | Pharmacy |
| **Course title:** | Pharmaceutical toxicology |
| **Thesis subject** | was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 4 and Faculty Council of School of Medicine, session no. |
| **Mentor:** | **Davorka Sutlović, PhD, full prof.** |
| **Technical assistence:** | **-** |

# PRESENCE OF ADDICTIVE SUBSTANCES FOUND IN URINE OF NEWBORNS

Andrea Stojanac, 36

**Summary:** The objective of this study was to investigate if there is a relationship between the newborns` physical condition and the presence of addictive substances found in urine of newborns using the GC-MS method. The research was conducted in Split-Dalmatia County in the period from 1 January 2010 to 31 December 2015. A cross-sectional study was conducted. Analyzed data on newborns with proved presence of addictive substances in urine were collected at the archive of the Clinical Hospital Split. Parameters used for analysis of the newborns are sex, birth length, birth weight, toxicology screen of urine, mother`s physical condition and the one-minute Apgar score. The highest number of newborns with presence of addictive substances in the period from 1 January 2010 to 31 December 2015 were recorded in 2010, and the lowest in 2015. Significant difference in number of newborns in relation to sex was not noticed. In average, female newborns had greater birth length and birth weight compared to the male newborns. Most newborns were of average birth length and birth weight. Hypnotics, i.e. CNS depressors, were found in most toxicology reports. Hypnotics and other addictive substances and drugs found in urine of newborns have shown correlation with reduced birth length of the newborns. The mother`s condition had no significant correlation with birth length and birth weight of the newborn. There was no significant correlation between addictive substances found in the urine of newborns and lower Apgar1 scores.

**Key words:** addictive substances, correlation, the newborns` physical condition, neonatal abstinence syndrome

**Thesis contains:** 46 pages, 7 figures, 9 tables, 34 references

**Original in:** Croatian

**Defence committee:**

1. Mladen Smoljanović - PhD, assistant prof. chair person
2. Mirjana Vučinović – PhD, associate prof. member
3. Davorka Sutlović - PhD, full prof. supervisor

**Defence date:** 3 October 2016.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in** Library of Faculty of Chemistry and Technology University of Split, Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, University of Split, Split, Šoltanska 2

**SADRŽAJ**


1. UVOD ..... 1

1.1. Sredstva ovisnosti ..... 2

1.1.1. Narkotički lijekovi (Opijati) ..... 2

1.1.2. Benzodiazepini i barbiturati ..... 2

1.1.3. Kokain ..... 3

1.1.4. Amfetamini ..... 4

1.1.5. Alkohol ..... 5

1.1.6. Marihuana ..... 5

1.2. Zlouporaba sredstava ovisnosti ..... 6

1.2.1. Zlouporaba sredstava ovisnosti u trudnoći ..... 8

1.2.2. Djelovanje sredstava ovisnosti na plod ..... 9

1.2.3. Liječenje NAS-a ..... 11

1.2.3.1. Farmakološke metode ..... 11

1.2.3.2. Nefarmakološke metode ..... 13

1.3. Određivanje sredstava ovisnosti u biološkim uzorcima ..... 14

2. CILJ ISTRAŽIVANJA ..... 15

3. MATERIJAL I METODE ..... 17

3.1. Ustroj i organizacija studije ..... 18

3.2. Ispitanici ..... 18

3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka ..... 19

4. REZULTATI ..... 20

4.1. Opći podatci o novorođenoj djeci ..... 21

4.2. Povezanost pronađenih sredstava ovisnosti u urinus porodnom duljinom i masom novorođene djece ..... 25
4.3. Povezanost statusa majke s porodnom duljinom i masom novorođene djece..... 26
4.4. Povezanost pronađenih sredstava ovisnosti u urinu s Apgar1 vrijednošću..... 27
5. RASPRAVA..... 28
6. ZAKLJUČCI ..... 32
7. POPIS CITIRANE LITERATURE ..... 34
8. SAŽETAK ..... 39
9. SUMMARY..... 42
10. ŽIVOTOPIS ..... 45

*Zahvaljujem se profesorici Davorki Sutlović na stručnom vođenju i savjetima pri izradi i pisanju ovog diplomskog rada.*

# 1. UVOD

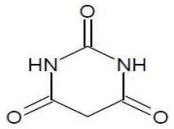
## 1.1. Sredstva ovisnosti

### 1.1.1. Narkotički lijekovi (Opijati)

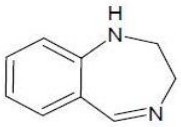
"Opijati su prirodni alkaloidi opijuma koji imaju analgetički učinak na središnji živčani sustav djelujući preko opioidnih receptora (**μ, κ, δ)**". Receptori se nalaze u stražnjim rogovima kralježničke moždine te na toj razini postižu svoj analgetički učinak. U opioidne lijekove ubrajamo blage opioide (kodein, tramadol) i jake opioide (morfin, oksikodon, metadon, fentanil, buprenorfin) (1). Opijatima pripada i heroin. Heroin je diacetilni ester morfina. Heroin se dvama stupnjevima hidrolize pretvara u morfin, uz katalitički učinak CES2 enzima (2). Metadon te u novije vrijeme i buprenorfin koriste se za liječenje ovisnosti o heroinu. Metadon je lijek izbora kod liječenja ovisnosti trudnica (1). Pri učestaloj primjeni opijati uzrokuju toleranciju te fizičku i psihičku ovisnost (3). S obzirom na malu molekulsku masu, opijati lako prolaze kroz posteljicu te uzrokuju različite probleme u trudnoći (AIDS, endokarditis, neuhranjenost, celulitis, hepatitis te površinski septički tromboflebitis) (4). Kronična primjena opioida u trudnoći može izazvati ovisnost u fetusa i novorođenog djeteta što se nakon porođaja očituje kao neonatalni apstinencijski sindrom (3).

### 1.1.2. Benzodiazepini i barbiturati

Benzodiazepini se koriste kao anksiolitici, sedativi (hipnotici), miorelaksansi te antiepileptici dok se barbiturati u novije vrijeme najviše koriste kao antiepileptici te anestetici, iako su nekad svoju primjenu imali i kao sedativi (hipnotici) (1). Benzodiazepini i barbiturati su dobro topljivi u lipidima i neionizirani stoga jako brzo i s lakoćom difundiraju kroz posteljicu (3, 5). Psihička i fizička ovisnost, te tolerancija, ozbiljne su komplikacije uzrokovane dugotrajnom primjenom. Težina simptoma ustezanja ovisi o dozi koja se primjenjivala prije prestanka uzimanja lijeka kao i o razlici među pojedinim lijekovima. Ukoliko se primijene neposredno prije rođenja, mogu doprinijeti depresiji vitalnih funkcija u novorođenog djeteta. Kronična primjena tijekom trudnoće (neovisno o trimestru) uzrokuje neonatalni apstinencijski sindrom (3).



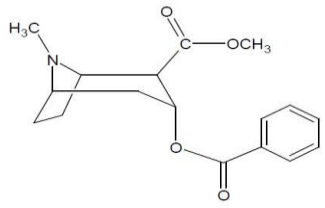

**Slika 1.** *Barbituratna kiselina* (6)




**Slika 2.** *Benzodiazepinski prsten* (6)

### 1.1.3. Kokain

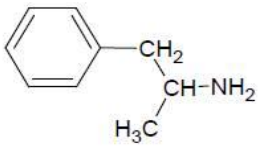
Kokain je alkaloid, podrijetlom iz Južne Amerike, koji se dobiva iz lišća biljke *Erytroxylon coca* (3, 7). Iako se nekad koristio kao lokalni anestetik te midrijatik u oftalmologiji, zbog zlouporabe euforičkog učinka, danas se više ne koristi u farmaciji (2). Kokain je snažan stimulator središnjeg živčanog sustava koji blokira povratni unos dopamina, noradrenalina i serotonina putem njihovih specifičnih transportera (3, 7). Ima jako brz početak djelovanja, ali i jako brz prestanak djelovanja. Već nakon jednog sata postiže se maksimalna koncentracija u krvi, a poluvrijeme eliminacije iznosi 1 - 1,5 h (2). Dugotrajnom primjenom kokain može uzrokovati trajne primjene na mozgu što posljedično dovodi do ovisnosti. Također se razvija i tolerancija pa su potrebne sve veće doze za postizanje jednakog učinka. Kokain uzrokuje promjene i na drugim organskim sustavima pa tako dovodi do vazokonstrikcije krvnih žila, midrijaze, povećane tjelesne temperature, ubrzanog pulsa te povećanog tlaka. Može izazvati i glavobolju te gastrointestinalne poremećaje (7). Insuficijencija placente te usporen rast fetusa mogu biti posljedica smanjenog protoka krvi u uteroplacentarnom području (4). Konzumacija kokaina kod trudnica može uzrokovati povećan rizik od spontanog pobačaja, abrupciju placente, prijevremeni porod te cerebralni infarkt novorođene djece (3). Također je moguća niža porođajna težina, visina te smanjen opseg glave novorođenog djeteta. Izloženost fetusa kokainu uzrokuje posljedice i u ostvarivanju punog potencijala u djetinjstvu utječući tako na smanjene kognitivne sposobnosti te poremećaje pažnje (8). Nagli prestanak uzimanja kokaina kod trudnica uzrokuje brz nastanak apstinencijskog sindroma (4).



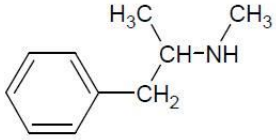

**Slika 3.** *Kokain* (6)

### 1.1.4. Amfetamini

Amfetamini su skupina sintetskih droga s neizravnim simpatomimetskim učinkom. Uzrokuju izlučivanje endogenih biogenih amina. Povećana razina dopamina očituje se kao euforično ponašanje, a može uzrokovati i nenormalne pokrete te psihotične ispade. Povišenjem katekolamina podiže se budnost i reducira spavanje. Halucinogeno i anoreksigeno djelovanje te hipertermija posljedica je serotoninske transmisije. Amfetamini su, za razliku od drugih zlouporabnih droga, neurotoksični. Povišenjem doza uzrokuju aritmije i tahikardiju. Primjenom amfetamina u trudnoći može doći do poremećaja razvoja te kasnije lošijeg uspjeha djeteta u školi (3). Naime nastaju još i brojne druge komplikacije kao što su: rascjep usne te mekog i tvrdog nepca, usporenje fetalnog rasta, intrauterina smrt, cerebralno krvarenje, anomalije razvoja srca te bilijarna atrezija. Najčešće korišten amfetamin tijekom trudnoće je metamfetamin (4). Uzimanje metamfetamina u trudnoći može dovesti do poremećaja normalnog razvoja frontalnog korteksa što se očituje kroz poremećaje pažnje i ponašanja (9). Usporedbom novorođene djece majki koje nisu konzumirale metamfetamin te onih koje jesu došlo se do podataka da novorođena djeca čije su majke bile pod utjecajem metamfetamina imaju nižu porođajnu težinu, najčešće su prijevremeno rođeni, pokazuju povećanu letargiju te znakove fiziološkog distresa tj. otežanog održavanja normalnog ritma disanja (10).




**Slika 4.** *Amfetamin* (6)



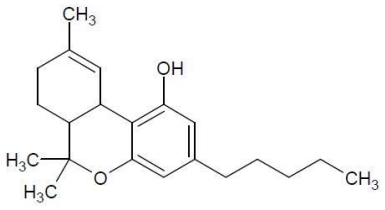

**Slika 5.** *Metamfetamin* (6)

### 1.1.5. Alkohol

Alkohol je snažan depresor središnjeg živčanog sustava koji ima veliku brzinu apsorpcije (11). Alkohol mijenja funkciju $GABA_A$ receptora, Kir3/GIRK kanala, povratnog unosa adenozina, NMDA receptora, glicinskog receptora te 5-$HT_3$ receptora što ukazuje na njegovu složenu farmakologiju (3). Štetno djelovanje alkohola ovisno je o koncentraciji u plazmi (4). Alkohol lako prolazi kroz placentu. Konzumacija alkohola u trudnoći može uzrokovati fetalni alkoholni sindrom (FAS) te neurorazvojne poremećaje (3). Dijagnoza FAS prvi put je opisana 1973. godine (12). Obilježja FAS-a su poremećaji rasta, specifične abnormalnosti lica, neurokognitivna i neurobihevioralna oštećenja (13). Obavljanje pregleda te kognitivno-bihevioralnih testova kod osnovnoškolske djece kao i obavljanje razgovora s majkama pomaže u otkrivanje prevalencije i obilježja fetalnog alkoholnog spektra poremećaja (FASD), što se provodi i u Hrvatskoj (12).

### 1.1.6. Marihuana

Marihuana se odnosi na osušeno lišće, cvjetove, stabljiku i sjemenke biljke *Cannabis Sativa* (14). Marihuana sadrži snažnu psihoaktivnu tvar delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) koji uzrokuje dezinhibiciju dopaminergičnih neurona (3). THC ima malu molekularnu masu i jako dobru topljivost u lipidima pa se vrlo brzo akumulira u masnom tkivu te otpušta u mozak (4). Svoje učinke postiže preko kanabinoidnih receptora CB1 i CB2 povezanih s G-proteinom. CB1 receptori su pronađeni u središnjem živčanom sustavu i perifernim neuronima, a CB2 receptori većinom u stanicama imunosnog sustava (15).




**Slika 6.** *Tetrahidrokanabinol* (6)

Istraživanja u SAD-u pokazuju da su gotovo 34% trudnica pozitivne na neku od nedopuštenih droga, a u najvećem postotku je marihuana (90%). Korištenje marihuane tokom trudnoće povezano je s oštećenjima mozga te bihevioralnim problemima kod novorođene djece pa tako može dovesti do poteškoća u razvoju mozga fetusa te problemi s memorijom, pažnjom te rješavanjem problema. Točni učinci na razvoj mozga nisu još u potpunosti otkriveni (14).

### 1.2. Zlouporaba sredstava ovisnosti

Zlouporaba sredstava ovisnosti danas postaje sve češći zdravstveni kao i društveni problem u Republici Hrvatskoj stoga je potreban ozbiljan pristup s ciljem prevencije upotrebe te smanjivanje štete uzrokovane takvim ponašanjem. Projekt ”Zlouporaba sredstava ovisnosti u općoj populaciji RH”, kojeg je proveo Institut društvenih znanosti Ivo Pilar, iz 2012. godine za cilj je imao istražiti učestalost, karakteristike i obrasce uporabe sredstava ovisnosti u općoj populaciji te stavove i percepcije različitih skupina u populaciji vezano za tu temu (17). Osnivanje nacionalnih centara za praćenje droga tj. nacionalnih informacijskih jedinica (focal points), kako se nazivaju u Europskoj Uniji, izrazito su bitni jer postavljaju temelj svakog sustava praćenja droga. Nacionalni centar za praćenje droga (NCPD) tijelo je koje svojoj matičnoj državi dostavlja činjenične, objektivne, pouzdane i usporedive podatke o drogama i ovisnosti o drogama te njihovim posljedicama. Svake godine NCPD izdaje nacionalno izvješće ili barem ažuriranje stanja droga u državi ako nije u mogućnosti izdati osnovnu publikaciju. Osnovne funkcije NCPD-a, koje obuhvaćaju: prikupljanje i praćenje podataka, analizu i interpretaciju prikupljenih podataka te izvještavanje i diseminaciju rezultata, obično vrši u suradnji s drugim nacionalnim institucijama i stručnjacima. Izrazito je bitno da te funkcije postignu znanstveni standard i najveću moguću razinu kvalitete budući da o njima ovisi ugled i vrijednost djelovanja NCPD-a. U Europskoj uniji to je funkcija EMCDDA-a (European monitoring centre for drugs and drugs addiction) i njegovih nacionalnih informacijskih jedinica, koje zajedno čine Europsku mrežu za prikupljanje podataka o drogama, zvanu Reitox (Réseau Européen d’Information sur les Toxicomanies). Razvijena je jedinstvena regionalna mreža za prikupljanje podataka putem koje se dostavlja zbirka nacionalnih izvješća koja pokrivaju 30 zemalja, a u skoroj budućnosti će ih pokrivati 36. Ovaj sustav praćenja obavezan je za sve države članice EU te je jedan od instrumenata Europske strategije suzbijanja droga pa ga sve države

članice te one koje će to postati, moraju usvojiti i primijeniti na nacionalnoj razini. EMCDDA je razvio Europsku mrežu praćenja koja je organizirana tako da pokriva dva velika područja: "praćenje stanja" čime je pokrivena epidemiologija, kriminal i tržište te "praćenje reakcija" čime su pokrivene intervencije, zakon i politika (18). ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) je najveći međunarodni projekt istraživanja zlouporabe sredstava ovisnosti u adolescentskoj dobi u svijetu te predstavlja mrežu neovisnih istraživačkih timova u više od 40 europskih zemalja. Suradnja EMCDDA-e i ESPAD-a za cilj ima proširiti pristup informacijama i znanjima o konzumaciji alkohola i ostalih sredstava ovisnosti među učenicima. 2011. godine istraživanje je provedeno u 37 zemalja (19).

Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo od 1978. godine do kraja 2014. godine zabilježeno je 35000 ljudi u Registru liječenih zbog uzimanja i/ili ovisnosti o psihoaktivnim drogama. U 2014. godini u zdravstvenom sustavu liječeno je ukupno 7.812 osoba, od kojih je 1.146 osoba bilo prvi put na liječenju (udio 13,4%) što je ujedno najmanji udio novoliječenih osoba u proteklih 14 godina. U 2014. kao i godinu prije, najveći udio osoba (79,9%) liječen je zbog zlouporabe opijata kao glavnog sredstva (prevladava ovisnost o heroinu), slijede osobe liječene zbog zlouporabe kanabinoida (14,1%) te hipnotika i sedativa (2,0%). Zlouporaba kokaina u tom razdoblju bila je u laganom porastu u odnosu na godine prije te je zabilježena kod 1.7% osoba. S obzirom na spol, većinom prevladavaju muškarci (82.4%) (20).

ESPAD istraživanje provedeno je u Hrvatskoj 1995., 2003., 2007., 2011. godine. Prema posljednjem istraživanju iz 2011. godine ustanovljeno je da je Hrvatska, po raširenosti uzimanja droge kod mladih, među europskim zemljama s uzlaznim trendom. U Hrvatskoj je, prema podatcima ESPAD-a, povećana uporaba alkohola i inhalanata. U odnosu na sva tri pokazatelja uporabe cigarete, alkohola i droga, Hrvatska je iznad europskog prosjeka (20).

Prema podatcima prvog nacionalnog istraživanja zlouporabe sredstava ovisnosti u RH na uzorku stanovništva u dobi između 15 i 64 godine bilo koju ilegalnu drogu u životu je probalo 16% svih ispitanika i to: kanabis 15,6%, ecstasy 2,5%, amfetamine 2,6%, kokain 2,3%, heroin 0,4% i LSD 1,4%. Što je dob ispitanika manja to je učestalost konzumiranja veća (20).

Hrvatski sabor usvojio je u listopadu 2012. godine Nacionalnu strategiju suzbijanja zlouporabe droga u Republici Hrvatskoj za razdoblje od 2012. godine do 2017. godine. To je

temeljni dokument za provođenje različitih aktivnosti, vezanih uz suzbijanje zlouporabe droga. Uključuje prevenciju ovisnosti do liječenja i skrbi o ovisnicima i povremenim uzimateljima droga. Najvažniji zakonski propis, temeljen na ovom dokumentu, je Zakon o suzbijanju zlouporabe droga (NN 107/01, 87/02, 163/03, 141/04, 40/07, 149/09, 84/11 i 80/13) (21).

### 1.2.1. Zlouporaba sredstava ovisnosti u trudnoći

Studije o potrošnji lijekova u trudnoći pokazuju da 80% - 99% trudnica uzima lijekove, u prosjeku 4 - 7 lijekova. S obzirom da veliki broj lijekova zbog svoje lipofilnosti prolazi posteljicu, može imati štetan učinak na embrij i fetus. Učestalost malformacija u trudnoći je oko 3%. Uzrok je u 70% slučajeva nepoznat dok se u 2% slučajeva pripisuje lijekovima, kemikalijama i zračenju. 50% trudnoća se događa neplanirano stoga postoji mogućnost izlaganja fetusa teratogenom lijeku. Tijekom prva tri mjeseca trudnoće potrebno je izbjegavati primjenu bilo kojeg lijeka, a poseban oprez je potreban u primjeni bezreceptnih lijekova (OTC) (22). Posljednjih desetljeća u Europi te 90-tih godina u Hrvatskoj višestruko je porastao broj trudnica te njihove novorođene djece koji su prenatalno izloženi djelovanju droga. To je postao vrlo osjetljiv globalni javnozdravstveni problem. 1997. godine, Vijeće Europe (Pompidou Group), organiziralo je poseban simpozij na tu temu, potaknuti 10 puta većom incidencijom neonatalnog apstinencijskog sindroma u Glasgowu u posljednjih 10 godina. Dok je u SAD-u češća pojava konzumacije kokaina, u Europi i Hrvatskoj opijatska ovisnost prevladava, pa se veća pozornost pridaje terapiji tog tipa poremećaja (23). Najčešća korištena tvar u trudnoći je duhan, nakon čega slijedi alkohol, marihuana i kokain te ostale nedopuštene tvari. Jako je česta i uporaba više nedopuštenih tvari tijekom trudnoće. Postoji nekoliko tretmana za prenatalnu zlouporabu droga koji se uglavnom odnose na ponašanje i psihosocijalne intervencije. U SAD-u žene zauzimaju 40% onih s poremećajem zlouporabe droga, a čak 26% žena imaju problem i sa zlouporabom alkohola i droga. Najveći rizik za razvoj poremećaja zlouporabe droge je kod žena u reproduktivnoj dobi (18 godina – 44 godine), a posebice u dobi (18 godina – 29 godina). To znači da postoji povećan rizik od rasta broja trudnoća ili mogućih trudnoća žena koje su pod utjecajem nedopuštenih tvari. Prema nacionalnom istraživanju koje je provedeno u SAD-u 2012. godine: 5,9% trudnica je koristilo ilegalne droge, 8,5% konzumiralo alkohol i 15,9% pušilo cigarete. To je rezultiralo time da je više od 380.000 potomaka bilo izloženo nedopuštenim

tvarima, više od 550.000 bilo izloženo alkoholu i više od milijun izloženo duhanu. Slični obrasci korištenja zabilježeni su u Europi i Australiji. Između 2000. godine i 2009. godine, u SAD-u je uočeno peterostruko povećanje konzumacije opijata u trudnoći što se podudara s epidemijom zloporabe propisanih opijata (24). U SAD-u je fenomen zlouporabe opojnih droga u trudnoći pobudio brojne kontroverze. Hoće li se takve majke promatrati kao zločinke ili kao osobe koje pate od bolesti i kojima je potrebno odgovarajuće liječenje? Širok je raspon odgovora na ovo pitanje u različitim državama SAD-a što otežava uspostavu jedinstvene politike za upravljanje ovim fenomenom (25).

### 1.2.2. Djelovanje sredstava ovisnosti na plod

Mnogi lijekovi prolaze kroz posteljicu te postižu farmakološke i teratogene učinke na embrij i fetus. Glavni čimbenici koji utječu na prolazak lijeka kroz posteljicu i njegov utjecaj na fetus su: fizikalno-kemijska svojstva lijekova, stopa prolaska lijeka kroz posteljicu i količina lijeka koja dolazi do fetusa, vrijeme trajanja izloženosti lijeku, značajke distribucije lijeka u fetalna tkiva, stupanj razvoja posteljice i fetusa u vrijeme izloženosti lijeku te učinak kombinacija lijekova. Prolazak lijeka ovisi o topljivosti u lipidima te stupnju ioniziranosti pa tako lipofilni lijekovi lakše prolaze kroz posteljicu dok je kod ioniziranosti bitan koncentracijski gradijent. Na brzinu i opseg u kojem lijek prolazi kroz posteljicu također utječe i molekularna masa lijeka. Posteljica sadržava i transportne sustave kojima su definirani učinci na prijenos lijekova te učinci na fetus pa u tom slučaju veličina molekule ne predstavlja problem prolaska kroz posteljicu. Stupanj vezivanja lijeka za proteine plazme isto tako može utjecati na prolazak kroz posteljicu, ali to kod liposolubilnih lijekova i nije toliko značajno s obzirom da oni difundiraju kroz posteljicu tako brzo da im brzina uspostave tj. gubitka ravnotežnog stanja ne ovisi o koncentraciji slobodnog lijeka. Posteljica ima dvostruku ulogu pa tako djeluje kao polupropusna membrana, ali je i mjesto metabolizma nekih lijekova. Putem umbilikalne vene lijekovi prolaze kroz posteljicu te 40% - 60% protoka ulazi u fetalna jetra, a ostatak zaobilazi i ulazi izravno u sistemnu cirkulaciju. Veliki udio lijeka iz umbilikalne arterije može se preusmjeriti ponovo u umbilikalnu venu preko posteljice ponovno u jetra. Metaboliti nekih lijekova postaju aktivniji što dovodi do štetnog utjecaja na fetus (3).

Korištenje određenih lijekova tijekom trudnoće može rezultirati simptomima ustezanja kod novorođene djece ili može uzrokovati akutnu toksičnost kao i dugotrajnije simptome povezane s trajnim učinkom lijekova (26). Neonatalni apstinencijski sindrom (NAS) posljedica je naglog prekida izlaganja fetusa tvarima koje su korištene (propisane) ili zlouporabljivane od strane majke tijekom trudnoće. Sustezanje od dopuštenih i nedopuštenih tvari postaje sve češći problem kod novorođene djece u razvijenim i nerazvijenim zemljama pa NAS dobiva sve važniju kliničku ulogu. NAS se sastoji od skupa znakova i simptoma koji uključuju više organskih sustava. Patofiziologija NAS-a nije još u potpunosti razjašnjena. U dijagnosticiranju NAS-a uvelike pomažu urin i mekonij novorođenog djeteta (27). Kod poznate izloženosti sredstvima ovisnosti u trudnoći očekivana je i donekle lako prepoznatljiva pojava NAS-a, no čak i kod majčinog negiranja konzumacije bilo kakvih tvari pojava sumnjivih znakova trebala bi navesti neonatologa da se radi o NAS-u (4). U razdoblju od 2000. godine do 2009. godine povećala se izloženost opijatima za vrijeme trudnoće s 1.19 na 5.63 na 1000 živorođene djece u SAD-u. Učestalost NAS-a također se povećao s 1.20 na 3.39 po 1000 živorođene djece pa su se tako i povećali troškovi hospitalizacije s 39.400 $ do 53.400 $ po djetetu s NAS-om. NAS karakterizira poremećaj gastrointestinalnog, dišnog, autonomnog te središnjeg živčanog sustava zbog sustezanja od primjene opioida što može imati posljedice na kasniju prilagodbu. 50% do 80% djece zahtijevaju farmakološku terapiju za NAS. Unatoč tom sve više rastućem problemu samo pola neonatalnih jedinica u SAD-u imaju protokol za upravljanje NAS-om pa je prisutna velika varijabilnost u procijeni i upravljanju opijatima izloženoj dojenčadi (28). Prema preporuci Američke akademije za pedijatriju, svaka ustanova koja zbrinjava novorođenu djecu, treba usvojiti jedan od sustava zbrajanja sumnjivih kliničkih pokazatelja (engl.scoring scales) koji olakšavaju objektivnu procjenu ozbiljnosti NAS-a te određivanje trajanja liječenja (4). Svi alati za procjenu NAS-a su bili razvijeni u SAD-u. Prvi je bila ljestvica neonatalnog apstinencijskog sindroma (Neonatal Abstinence Syndrome Score (NASS)) tj. ono što se naziva Finneganova ljestvica (Finnegan score - FS). Ova ljestvica ili njena modificirana verzija je najkorištenija u SAD-u. Imala je visok koeficijent pouzdanosti (0.82) kada je razvijena. Druga ljestvica koja je razvijena bila je Lipsitzova. Nije određena pouzdanost među procjenjiteljima, samo su novorođena djeca čiji je rezultat bio iznad određene granice bila izložena opioidima u maternici. Ta vrijednost je ustanovljena kao granični rezultat za NAS tretman (liječenje) (28). Te dvije ljestvice najčešće su korištene. Finneganova nudi bodovanje 21-og najčešćeg kliničkog

pokazatelja NAS-a koji se odnose na gastrointestinalni, središnji živčani, metabolički, dišni i autonomni sustav. Parametri se mjere u četverosatnim intervalima i bez obzira na to ljestvica se smatra jednostavnom i pouzdanom za svakodnevno rutinsko korištenje educiranog osoblja. Kada su tri uzastopna zbroja jednaka ili veća od 8, započinje se liječenje. Kod Lipsitzove ljestvice dovoljan je zbroj veći od 4 indikacija potrebnih za početak liječenja, a pouzdanost je 77% (4).

### 1.2.3. Liječenje NAS-a

#### 1.2.3.1. Farmakološke metode

Medicinske intervencije za kontrolu simptoma ustezanja potrebne su kod 27% - 91% novorođene djece s NAS-om. Zbog kompleksne prirode ustezanja i nepoznatih posljedica raznih legalnih i ilegalnih droga, trenutno nema jedinstveno prihvaćena intervencija ili standardizirani režim za upravljanje NAS-om. Mnogi dostupni lijekovi mogu omogućiti kratkoročno olakšanje stanja simptoma odvikavanja. Međutim, nema velikih studija koji su usporedili ove lijekove jer spektar ustezanja varira za različite lijekove (droge), doze, težine te gestacijska razdoblja. Lijekovi su potrebni kada suportivna (nefarmakološka) terapija ne uspijeva kontrolirati znakove i simptome te kada su rezultati ustezanja i dalje visoki. Promatraju se ozbiljni znakovi kao što su napadaji i ustezanje povezano s teškom dehidracijom zbog proljeva ili povraćanja. Kašnjenja u primjeni farmakološke terapije povezana su s većim oboljenjem te dužim boravkom u bolnici. Mnogi lijekovi su dostupni za liječenje tih znakova, ali niti jedan lijek nije prigodan za sve pacijente niti je svaki režim prihvatljiv za svakog pacijenta. Opioidni antagonisti, pr. nalokson, kontraindicirani su jer mogu uzrokovati napadaje u novorođene djece. Stariji lijekovi kao što su sredstva za ublažavanje ili tinktura opijuma ne koriste se više i nisu dostupni jer imaju toksične sastojke i visok sadržaj alkohola. Sedativi kao što su diazepam i klorpromazin također se ne koriste zbog produženih vremena polueliminacije ($t_{1/2}$) te povezanih komplikacija. Morfin se najviše preferira. Smanjuje učestalost napadaja, poboljšava hranjenje, uklanja proljev, smanjuje uznemirenost te može kontrolirati ozbiljne simptome. Međutim, tretman morfinom također produžuje duljinu boravka u bolnici. Povećanje ili smanjenje doze morfina ovisno o ozbiljnosti ustezanja je često uobičajna praksa. Morfin ima kratak $t_{1/2}$ pa se mora primjenjivati svaka 3 - 4 sata. Otopina morfina je stabilna i lako primjenjiva. Odvikavanje mora biti postupno.

Kada nije postignut optimalan odgovor u maksimalnoj dozi, mogu se uzeti u obzir dodatni lijekovi. Algoritamski pristup upravljanju NAS-om nije samo koristan za dosljedno upravljanje, ali je posebno korisno za zajednicu bolnica gdje se upravlja većinom slučajeva NAS-a. Metadon je alternativa morfinu za liječenje NAS-a. On se najviše koristi u SAD-u. Može se davati samo dva puta dnevno. Zbog dugog vremena polueliminacije ($t_{1/2}$) metadona, teško se titrira doza metadona. Doza može biti povećana ili smanjena ovisno o ozbiljnosti. Oprez mora biti prisutan kada se koristi metadon s drugim lijekovima, kao što su fenobarbital ili antiretrovirusni lijekovi. Buprenorfin je nova opcija liječenja NAS-a i mora se davati sublingvalno. Međutim nema velikih studija koje podržavaju korištenje ovih lijekova. Metadon i buprenorfin su logičan izbor ako su majke primale ove lijekove prenatalno. Fenobarbital je lijek izbora za neopioidima uzrokovan NAS. Iako se povremeno koristi kao jedno od terapijskih opcija za opioidima uzrokovan NAS, fenobarbital se češće koristi kao dodatak morfinu ili metadonu. Fenobarbital ne sprječava napade u dozama primjenjenim za ustezanje niti poboljšava gastrointestinalne simptome. Međutim, može se koristiti kao pomoćno sredstvo, naročito kod djece koja pate od ustezanja uzrokovanog od više vrsta droga. Klonidin, centralno djelujući alfa-andrenergički agonist receptora, promatran je kao zamjena ili dopuna terapiji. Mada teoretski rizik od hipotenzije i bradikardije može uvijek spriječiti povećanje doze. Nema velikih studija koje su dokazale učinkovitost klonidina za NAS. Razine klonidina i fenobarbitala mogu se kontrolirati i oboje su djelotvorni za skraćenje trajanja tretmana te ograničavanje uporabe visokih doza morfina ili metadona (27).

MOTHER (The Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research) projekt usporedio je ishod dojenčadi izložene buprenorfinu u odnosu na metadon. Uočeno je da dojenčad izložena metadonu treba veću količinu morfina za NAS te im je duži boravak u bolnici, ali nije uočena razlika u učestalosti NAS-a, opsegu glave djeteta te NAS bodovnoj ljestvici. Ciljevi liječenja uključuju prevenciju komplikacija povezanih s NAS-om te vraćanje normalne novorođenačke aktivnosti (spavanje, unos hrane, debljanje, socijalizacija). Prednosti liječenja su ublažavanje simptoma i prevencija komplikacija dok su nedostaci produljena izloženost drogama i hospitalizacija (29).

#### 1.2.3.2. Nefarmakološke metode

Nefarmakološke metode izrazito su bitne kod NAS-a. Adekvatni san i prehrana neophodni za dobivanje na težini i socijalizaciju. Također povijanje, ljuljanje, smanjivanje osjetilnih i okolišnih stimulacija kao i održavanje stalne temperature povećava učestalost hranjenja te postizanje unosa kalorija od 150 kcal/kg do 250 kcal/kg dnevno (29). Dojenje kao nefarmakološka metoda pokazalo se kao izrazito bitnom stavkom u upravljanju NAS-om čak i kod majki koje su na terapiji metadonom ili buprenorfinom. Prijenos metadona i buprenorfina u majčino mlijeko je minimalan te nije povezan s majčinom dozom. Pokazalo se da djeluje kao analgetik te je koristan za umirenje uznemirene djece. Sedam studija je provedeno kako bi se ispitala uloga dojenja u NAS ishodima. Studije nisu dosljedno radile usporedbu dojenja majčinim mlijekom i zamjenskim formulama kao ni trajanje dojenja. Unatoč tome, primarni rezultati tih studija pokazuju da dojenje smanjuje potrebu za farmakološkim tretmanom, smanjuje NAS scoring rezultate, smanjuje duljinu farmakološke terapije te hospitalizacije dojenčadi koja su dojena na bilo koji način. Jedna studija čak pokazuje da se kod djece dojene majčinim mlijekom simptomi NAS-a razvijaju kasnije nego kod djece dojene nadomjesnim mlijekom (28). Dojenčad koja su dojena imaju niže Finnegan rezultate tijekom prvih 9 dana života. Održavanje dojenja doprinosi i boljoj vezi majke i djeteta (30). Dojenje se jedino ne preporuča kod heroinskih ovisnica te nastoji uskratiti kod zapuštenih i nekontroliranih ovisnica, bez obzira na vrstu ovisnosti, s neodgovarajućom antenatalnom skrbi kako bi se zaštitilo zdravlje novorođenog djeteta (4).

Unatoč rastućem problemu, velika je varijabilnost u procijeni i upravljanu dojenčadi sa NAS-om, a samo pola neonatalnih jedinica intenzivnog liječenja imaju protokol za NAS. Osim toga, nema ni lijekova odobrenih od strane FDA za liječenje NAS-a. Buprenorfin i metadon trenutno su označeni kao FDA kategorija C: studije na životinjama pokazale su negativan učinak na fetus, a nema adekvatnih i dobro kontroliranih ispitivanja na ljudima. S obzirom na odnos koristi i rizika može se opravdati upotreba lijeka u trudnoći (28). S obzirom na razliku u težini kontrole simptoma bolesti razlikuje se i duljina liječenja. U nekim slučajevima dovoljno je samo nekoliko dana da bi došlo do kliničkog poboljšanja, dok u nekim slučajevima liječenje može potrajati i do 3 mjeseca. Novorođenu djecu koja su izložena metadonu i benzodiazepinima treba nadzirati tijekom prvog tjedna života zbog mogućeg kasnijeg javljanja simptoma NAS-a (4).

### 1.3. Određivanje sredstava ovisnosti u biološkim uzorcima

Iako je NAS klinička dijagnoza potrebna je toksikološka analiza kako bi se utvrdila točna vrsta tvari koje je majka koristila ili zlouporabljivala te da bi potvrdili ili isključili upotrebu dopuštenih ili nedopuštenih tvari tijekom trudnoće. Analiza urina ili mekonija, što je matrica izbora za otkrivanje izloženosti drogama, je neinvazivan, jeftin, ponovljiv te automatizirani postupak. Sakupljanje uzoraka relativno je lako kod novorođene djece. Analiza se može izvesti imunološkim (imunoassay) tehnikama u laboratorijima koristeći specifičnu nižu graničnu vrijednost koncentracije za svaku tvar. Budući da su to samo metode provjere potrebno je sekundarno ispitivanje kromatografijom te zatim masenom spektrometrijom, pogotovo ako je kvantitativan ili konačan rezultat potreban. Međutim, ovi su testovi skupi i dugotrajni te zahtijevaju stručnost. Ispitivanje mekonija je osjetljivije od ispitivanja urina te ima veći prostor detekcije (od 20-tog tjedna gestacijske dobi). Ekstrakcija lijeka ovisi o otapalu. Testiranje urina je popularnije, ima kraći prostor detekcije (nekoliko dana). Otkrivanje zlouporabe droge ovisi o količini i trajanju izloženosti, načinu primjene kod majke, individualnom metabolizmu te klirensu lijeka (droge) kod majke i fetusa. Prirodne opioide lako je detektirati u urinu i mekoniju dok je polusintetske i sintetske malo teže detektirati. Sintetički kanabinoidi te druge dizajnerske droge ne mogu se otkriti redovitim laboratorijskim ispitivanjima te mogu zahtijevati selektivnije metode. Lažno pozitivni rezultati često su vidljivi kod amfetamina. Lažno pozitivni rezultati opažaju se kod mekonija kontaminiranog s urinom te kod čišćenja s alkoholom ili sapunom prije uzimanja uzorka. Lažno negativni rezultati mogu se pojaviti s urinom zbog kašnjenja u prikupljanju. Također, urin je relativno razrijeđen pri rođenju. Analiza mekonija može dati lažne rezultate na marihuanu. Nepropisno skladištenje mekonija može ometati analizu jer je mekonij osjetljiv na svjetlo i temperaturu. Kombinacija majčinog urina i mekonija novorođenog djeteta obično daje najbolje rezultate. Korištenje opioida za analgeziju majke može ometati rezultate toksikologije novorođenog djeteta. Analiza kose i pupčane vrpce može otkriti i manje te „daleke izloženosti“ supstancama. Takvi testovi zahtijevaju pozivanje laboratorija. Rano otkrivanje izloženosti dovodi do rane procjene i upravljanja takvom novorođenom djecom. Netočno ili odgođeno otkrivanje može odgoditi tretman, ali isto tako može stvoriti sukobe s te unutar obitelji (27).

# 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je istražiti povezanost stanja novorođene djece s prisutnošću sredstava ovisnosti, dokazanih u uzorcima urina novorođene djece primjenom GC-MS metode. Promatraju se uzorci urina novorođene djece koji su obrađeni na Kliničkom odjelu za sudsku medicinu, Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, KBC-a Split, a obuhvaćaju uglavnom novorođenu djecu s područja Splitsko-dalmatinske županije. Studija je obuhvatila razdoblje od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2015. godine. U tu svrhu u radu su se:

1. analizirala sva novorođena djeca kod koje se toksikološkom analizom (GC-MS metodom) urina dokazala prisutnost nekog od sredstava ovisnosti
2. usporedili podatci o novorođenoj djeci s obzirom na vrstu sredstava ovisnosti te status majke
3. povezala vrsta sredstava ovisnosti s Apgar vrijednošću u prvoj minuti

# 3. MATERIJAL I METODE

### 3.1. Ustroj i organizacija studije

Studija je organizirana kao presječno istraživanje. Analizirani su podatci o novorođenoj djeci kojoj je u urinu dokazana prisutnost sredstava ovisnosti, prikupljeni iz pismohrane Kliničkog bolničkog centra Split. Podatci su vezani za područje Splitsko-dalmatinske županije za vremensko razdoblje od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2015. godine. Ukupno je pronađeno 44-ero novorođene djece, od kojih je 4-ero novorođene djece imalo nepotpune podatke pa ih nije bilo moguće uvrstititi u istraživanje.

### 3.2. Ispitanici

Ovo istraživanje obuhvatilo je analizu 40-ero novorođene djece kod koje su analizom urina, GC-MS metodom, pronađena sredstva ovisnosti. Svi su s područja Splitsko-dalmatinske županije, u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2015. godine.

Parametri koji su korišteni za analizu novorođene djece su: spol, porodna duljina, porodna masa, toksikološki nalaz urina, status majke te Apgar vrijednost u prvoj minuti. Porodna duljina i masa podijeljene su u 5 kategorija.

**Tablica 1**. *Prikaz porodne duljine i porodne mase podijeljene u 5 kategorija*

| | |
|---|---|
| **porodna duljina** | 1 (44cm - 46cm) |
| | 2 (46,1cm - 48cm) |
| | 3 (48,1cm - 50cm) |
| | 4 (50,1cm - 52cm) |
| | 5 (52,1cm - 54cm) |
| **porodna masa** | 1 (2000g - 2400g) |
| | 2 (2401g - 2800g) |
| | 3 (2801g - 3200g) |
| | 4 (3201g - 3600g) |
| | 5 (3601g - 4000g) |

S obzirom na toksikološki nalaz urina sredstva ovisnosti podijeljena su na: opijate, halucinogene, stimulanse, hipnotike odnosno depresore SŽS te ostala sredstva ovisnosti i lijekove (neopioidi, antikonvulzivi, anestetici te kotinin).

Status majke podijeljen je u 5 kategorija: hepatitis i drugi akutni virusni hepatitisi, alkoholizam, ovisnost, 3 ili više dijagnoza te ostalo.

### 3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podatci o ispitanicima su prikupljeni analizom pismohrane Kliničkog bolničkog centra Split. Nakon prikupljanja, podatci o ispitanicima su razvrstani prema navedenim parametrima. Tako razvrstani podatci unijeti su u Microsoft Office Excel program za Windows gdje su pripremljeni za daljnju statističku obradu. Za statističku obradu korišten je interaktivni alat za izračun hi-kvadrat testa (31). U obradi podataka primjenjene su uobičajene metode deskriptivne statistike. Korišten je $\chi^2$ test. Test je proveden uz razinu statističke značajnosti $p \leq 0,05$ i $p \leq 0,001$.

# 4. REZULTATI

U istraživanje su uključena novorođena djeca kod koje je toksikološkom analizom urina dokazana prisutnost sredstava ovisnosti u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2015. godine, na području Splitsko-dalmatinske županije. Toksikološka analiza izvršena je na Kliničkom odjelu za sudsku medicinu, Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, KBC-a Split.

### 4.1. Opći podatci o novorođenoj djeci

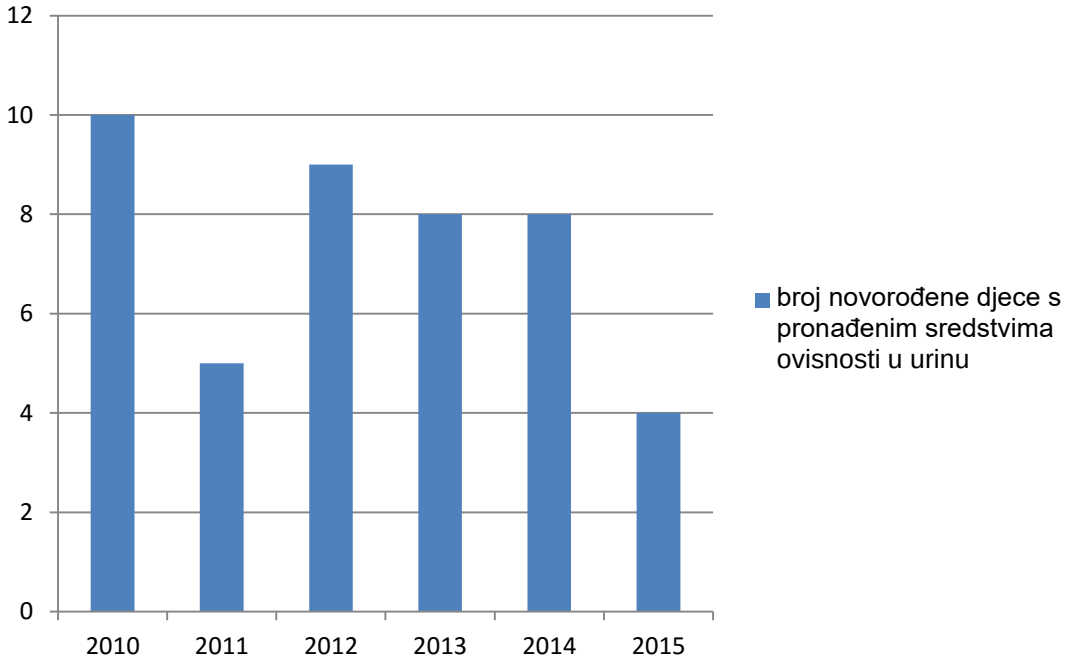
**Tablica 2.** *Broj novorođene djece kod koje su u uzrcima urina pronađena sredstva ovisnosti, broj novorođene djece rođene u SDŽ te učestalost novorođene djece s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu na 1000 živorođenih; razvrstani po ispitivanim godinama*

| godina | broj novorođene djece s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu | broj novorođene djece u SDŽ* | na 1.000 živorođenih |
|---|---|---|---|
| **2010** | 10 | 4.957 | 2,01 |
| **2011** | 5 | 4.614 | 1,08 |
| **2012** | 9 | 4.726 | 1,90 |
| **2013** | 8 | 4.313 | 1,85 |
| **2014** | 8 | 4.312 | 1,85 |
| **2015** | 4 | 4.110 | 0,97 |
| **ukupno** | 44 | 27.032 | 1,63 |
| **95% CI** | | | 1,13-2,09 |

*izvor broja novorođene djece – Državni zavod za statistiku

Najviše novorođene djece kod koje su pronađena sredstva ovisnosti u urinu zabilježeno je 2010. godine kada je bilo 10-ero novorođene djece. Najmanji broj zabilježen je 2015. godine kada su sredstva ovisnosti pronađena kod samo 4 novorođena djeteta. Ukupan broj novorođene djece s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu u navedenom vremenskom razdoblju je 44.

Godišnji broj novorođene djece je od 2010. godine s 4.957 pao na 4.110 u 2015. godini. Šestogodišnji prosjek novorođene djece u Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ) s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu je 1,63/1.000 živorođenih (95% CI 1,13 - 2,09).




**Slika 7.** *Broj novorođene djece s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu*

**Tablica 3**. *Prikaz broja novorođene djece razvrstane po porodnoj duljini i masi (tablica 1) s obzirom na spol djeteta*

| | | porodna duljina | broj novorođene djece | porodna masa | broj novorođene djece |
|---|---|---|---|---|---|
| **spol djeteta** | **Ž** | **1** | 4 | **1** | 1 |
| | | **2** | 6 | **2** | 4 |
| | | **3** | 7 | **3** | 8 |
| | | **4** | 2 | **4** | 7 |
| | | **5** | 1 | **5** | 0 |
| | **M** | **1** | 6 | **1** | 4 |
| | | **2** | 2 | **2** | 3 |
| | | **3** | 9 | **3** | 8 |
| | | **4** | 3 | **4** | 1 |
| | | **5** | 0 | **5** | 4 |

**Tablica 4.** *Prikaz novorođene djece razvrstane prema spolu, porodnoj masi i duljini s obzirom na minimalnu, maksimalnu vrijednost, aritmetičku sredinu i medijan*

| | | | **porodna masa(g)** | **porodna duljina(cm)** |
|---|---|---|---|---|
| **spol djeteta** | **M** | **minimalna** | 2080 | 44,0 |
| | | **maksimalna** | 3970 | 52,0 |
| | | **aritmetička sredina** | 3039 | 48,5 |
| | | **medijan** | 3055 | 50,8 |
| | **Ž** | **minimalna** | 2300 | 45,0 |
| | | **maksimalna** | 3600 | 53,0 |
| | | **aritmetička sredina** | 3050 | 51,2 |
| | | **medijan** | 3110 | 48,5 |

Minimalna porodna masa i duljina kod muške novorođene djece manja je u odnosu na žensku novorođenu djecu. Minimalna porodna masa i duljina kod muške novorođene djece iznosila je 2080 g i 44 cm, dok je kod ženske iznosila 2300 g i 45 cm. Što se tiče maksimalne porodne mase, muška novorođena djeca imala su veću u odnosu na žensku novorođenu djecu, pa je tako maksimalna porodna masa kod muške novorođene djece bila 3970 g, a kod ženske 3600 g. Maksimalna porodna duljina bila je veća kod ženske novorođene djece i iznosila je 53 cm. Kod muške novorođene djece maksimalna porodna duljina bila je 52 cm. U prosjeku, ženska novorođena djeca imala su veću porodnu duljinu i masu u odnosu na mušku novorođenu djecu s obzirom na izračunatu aritmetičku sredinu.

**Tablica 5.** *Prikaz broja novorođene djece razvrstane prema porodnoj duljini i masi (tablica 1) te u urinu pronađenim sredstvima ovisnosti*

| | | |
|---|---|---|
| **porodna duljina** | **1** | 10 |
| | **2** | 8 |
| | **3** | 16* |
| | **4** | 5 |
| | **5** | 1 |
| **porodna masa** | **1** | 5 |
| | **2** | 7 |
| | **3** | 16* |
| | **4** | 8 |
| | **5** | 4 |
| **sredstva ovisnosti** | **1 - opijati** | 20 |
| | **2 - halucinogeni** | 1 |
| | **3 - stimulansi** | 21 |
| | **4 - hipnotici (depresori SŽS)** | 23* |
| | **5 - ostala sredstva ovisnosti i lijekovi** | 19 |

*Najveći broj novorođene djece imalo je srednju porodnu duljinu (48,1 cm - 50 cm) i porodnu masu (2801 g – 3200 g). U toksikološkim nalazima najviše je pronađeno hipnotika.

Što se tiče porodne duljine, također je značajan broj novorođene djece (čak 10) s izmjerenom najmanjom porodnom duljinom (44 cm - 46 cm).

### 4.2. Povezanost pronađenih sredstava ovisnosti u urinu s porodnom duljinom i masom novorođene djece

**Tablica 6.** *Prikaz pronađenih sredstava ovisnosti u urinu razvrstan prema porodnoj duljini i masi novorođene djece (tablica 1)*

| | | **porodna duljina** | | | | | **porodna masa** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
| **sredstva ovisnosti** | **1** | 6 | 3 | 8 | 3 | 0 | 3 | 3 | 8 | 3 | 3 |
| | **2** | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | **3** | 5 | 4 | 11 | 1 | 0 | 3 | 3 | 12 | 3 | 0 |
| | **4** | 10***** | 6 | 6 | 0 | 1 | 5 | 5 | 10 | 2 | 1 |
| | **5** | 8***** | 2 | 9 | 0 | 0 | 3 | 5 | 6 | 5 | 0 |

Nije uočena statistički značajna razlika u porodnoj duljini novorođene djece u odnosu na sredstva ovisnosti: $\chi^2 = 16{,}153$; $p = 0{,}4423$. Također, nije uočena statistički značajna razlika ni kod porodne mase novorođene djece u odnosu na sredstva ovisnosti: $\chi^2 = 15{,}488$; $p = 0{,}4892$.

*Međutim, pronađen je nešto veći broj novorođene djece s najnižom porodnom duljinom (44 cm – 46 cm), kod koje je u uzorcima urina dokazano prisustvo hipnotika te ostalih sredstava ovisnosti i lijekova. Ostala novorođena djeca s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu imala su većinom prosječnu porodnu duljinu i masu.

### 4.3. Povezanost statusa majke s porodnom duljinom i masom novorođene djece

**Tablica 7.** *Prikaz broja novorođene djece razvrstan po porodnoj duljini i masi (tablica 1) s obzirom na status majke*

| | | porodna duljina | | | | | porodna masa | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
| **status majke** | **1 (hepatitis i drugi akutni virusni hepatitisi)** | 1 | 4 | 6 | 2 | 1 | 1 | 2 | 6 | 4 | 1 |
| | **2 (alkoholizam)** | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| | **3 (ovisnost)** | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | **4 (3 ili više dijagnoza)** | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | **5 (ostalo)** | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |

Nije uočena statistički značajna razlika u porodnoj duljini novorođene djece s obzirom na status majke: $\chi^2 = 11{,}048$; $p = 0{,}8065$. Kod porodne mase također nije uočena statistički značajna razlika s obzirom na status majke: $\chi^2 = 9{,}755$; $p = 0{,}8791$.

**Tablica 8.** *Prikaz povezanosti statusa majke s porodnom duljinom i masom novorođene djece (vrijednosti p i $\chi^2$)*

| | | porodna duljina | | porodna masa | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ***p*** | **$\chi^2$** | ***p*** | **$\chi^2$** |
| **status majke** | **1** | 0,1518 | 6,714 | 0,1518 | 6,714 |
| | **2** | 0,2254 | 5,667 | 0,9553 | 0,667 |
| | **3** | 0,5578 | 3,0 | 0,5578 | 3,0 |
| | **4** | 0,0916 | 8,0 | 0,5578 | 3,0 |
| | **5** | 0,5578 | 3,0 | 0,5578 | 3,0 |

- nivo značajnosti $p > 0{,}05$

Nije uočena statistički značajna razlika kod bilo kojeg od statusa majke u odnosu na porodnu duljinu i masu novorođene djece.

### 4.4. Povezanost pronađenih sredstava ovisnosti u urinu s Apgar1 vrijednošću

**Tablica 9.** *Prikaz Apgar vrijednosti u prvoj minuti s obzirom na pronađena sredstva ovisnosti u urinu*

| | | Apgar1 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** |
| **sredstva ovisnosti** | **1** | 2 | 0 | 1 | 2 | 2 | 13 |
| | **2** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | **3** | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 15 |
| | **4** | 2 | 0 | 1 | 2 | 6 | 12 |
| | **5** | 1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 11 |

Promatrajući Apgar1 vrijednost u odnosu na vrstu sredstva ovisnosti, nije uočena statistički značajna razlika: $\chi^2 = 6{,}45$; $p = 0{,}9825$.

# 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju analizirani su podatci 44-ero novorođene djece s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu GC-MS metodom na području Splitsko-dalmatinske županije, na Kliničkom odjelu za sudsku medicinu, Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, KBC-a Split. Od ukupno 44-ero novorođene djece, za 4-ero novorođene djece podatci nisu bili dostupni pa ta novorođena djeca nisu u potpunosti obrađena. Najviše novorođene djece s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu bilo je 2010. godine. Tada je pronađeno 10-ero novorođene djece, dok je najmanji broj zabilježen 2015. godine kada su sredstva ovisnosti u urinu pronađena kod samo 4 novorođena djeteta. Nije uočena značajna razlika u broju slučajeva u odnosu na spol novorođene djece.

U našem istraživanju utvrđeno je da su minimalna porodna masa i duljina kod muške novorođene djece (2080 g; 44 cm) manje u odnosu na žensku novorođenu djecu (2300 g; 45 cm). Kod muške novorođene djece zabilježena je veća maksimalna porodna masa (3970 g) u odnosu na žensku novorođenu djecu (3600 g). Što se tiče maksimalne porodne duljine, kod ženske novorođene djece, bila je 53 cm i bila je veća u odnosu na porodnu duljinu muške djece gdje je iznosila 52 cm. Ženska novorođena djeca su u prosjeku imala veću porodnu duljinu i masu u odnosu na mušku novorođenu djecu.

Također je utvrđeno da je najveći broj novorođene djece, čak njih 16, imalo srednju porodnu duljinu i masu (48,1 cm - 50 cm; 2801 g - 3200 g), iako nije zanemariv ni broj od 10-ero novorođene djece sa zabilježenom najmanjom porodnom duljinom (44 cm - 46cm). U toksikološkim nalazima najviše je pronađeno hipnotika, odnosno depresora SŽS.

U našem istraživanju uočen je nešto veći broj novorođene djece s najnižom porodnom duljinom (44 cm – 46 cm), kod koje je u uzorcima urina dokazano prisustvo hipnotika te ostalih sredstava ovisnosti i lijekova pa se može reći da je postojala povezanost između pronađenih hipnotika i ostalih sredstava ovisnosti i lijekova sa smanjenom porodnom duljinom. Ostala novorođena djeca s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu imala su većinom prosječnu porodnu duljinu i masu.

Što se tiče statusa majke, u našem istraživanju, nije uočena značajna povezanost sa smanjenom porodnom duljinom i masom novorođene djece. Smatra se da bi se taj aspekt trebao

dalje istraživati s obzirom na to da kod neke novorođene djece nije bilo moguće sakupiti podatke o statusu majke. U nekom sljedećem ispitivanju trebalo bi se više usredotočiti na taj parametar.

Proučavajući povezanost vrste sredstava ovisnosti koja su pronađena u toksikološkim nalazima s Apgar vrijednošću u prvoj minuti, u našem istraživanju utvrdili smo da nije bilo značajne povezanosti vrste sredstava ovisnosti s nižim Apgar1 vrijednostima. Tome u prilog govori i činjenica da nije zabilježeno nijedno novorođeno dijete s Apgar1 vrijednošću manjom od 5.

U istraživanju koje je provedeno u 6 regija u Ohiu (siječanj 2012. - srpanj 2013.), 26.1% majki bilo je hepatitis C pozitivno, 20,5% novorođene djece bilo je izloženo više opijata, 81,5% bilo je izloženo duhanu, 7,8% selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina te 43,7% neopioidnim sredstvima ovisnosti (amfetamini, barbiturati, benzodiazepini, kanabinoidi, kokain, ili fenilciklidin). Bez obzira na to novorođena djeca su imala porodnu masu i duljinu te opseg glave u skladu s gestacijskom dobi, kao i normalne Apgar1 vrijednosti (32). Ovo istraživanje se djelomično poklapa s našim istraživanjem. Status majke, kao i u našem istraživanju, nije pokazao utjecaj na porodnu duljinu i masu novorođene djece. Također, ako usporedimo rezultate vezane za Apgar1 vrijednosti, u našem istraživanju smo utvrdili da nije bilo značajne povezanosti vrste sredstava ovisnosti s nižim Apgar1 vrijednostima pa se i u ovom dijelu podudaraju ova dva istraživanja. Međutim, u našem istraživanju utvrdili smo da je postojala povezanost pronađenih hipnotika (gdje su svrstani benzodiazepini i barbiturati) sa smanjenom porodnom duljinom novorođene djece. U ovom dijelu našeg istraživanja rezultati se ne poklapaju s istraživanjem iz Ohia.

Kohortno istraživanje provedeno je u Washingtonu u dvjema bolnicama gdje se ispitivao utjecaj korištenja psihotropnih lijekova u trudnoći na neonatalni ishod. Došli su do zaključka da je upotreba benzodiazepina tijekom trudnoće povezana s povećanim rizikom od niske porođajne mase te niskom Apgar vrijednošću. To je potvrđeno i istraživanjem Wiknera i suradnika koji su svoje istraživanje proveli u Švedskoj (33). Usporedba ovog istraživanja s našim istraživanjem limitirana je činjenicom da smo u našem istraživanju benzodiazepine proučavali u kontekstu hipnotika pa se ne može napraviti izravna usporedba rezultata. Ipak, u našim rezultatima nije uočena značajna povezanost pronađenih hipnotika u urinu novorođene djece sa smanjenom porodnom masom te nižom Apgar1 vrijednošću.

U meta analizi koja se zasniva na pregledu literature koja je objavljena u PubMedu i Embaseu do ožujka 2014. godine proučavan je utjecaj korištenja kofeina u trudnoći na manju porodnu masu novorođene djece. Uključena su samo kohortna istraživanja i istraživanja parova. Došlo se do zaključka da konzumiranje 100 mg kofeina dnevno, što odgovara jednoj šalici kave ili dvjema šalicama čaja, može dovesti do malog, ali značajnog povećanja rizika za smanjenu porodnu masu (34). Usporedba ovog istraživanja s našim istraživanjem limitirana je činjenicom da smo u našem istraživanju kofein proučavali u kontekstu skupine stimulansa, stoga se ne može napraviti izravna usporedba rezultata utjecaja kofeina na tjelesnu težinu novorođene djece. Ipak, naši su rezultati pokazali kako stimulansi, uključujući i kofein, nisu imali značajnu povezanost sa smanjenom porodnom masom novorođene djece.

Neonatalni apstinencijski sindrom je sve veći zdravstveni i društveni problem. Ugrožena je najosjetljivija skupina društva, što ovaj problem čini "tabu temom". Društvo nije dovoljno svjesno ovog problema. Temelj njegova rješavanja je ublažavanje društvene stigmatizacije majki s ovim problemom koji ih dodatno udaljava od stručnjaka te onemogućuje pravovremeno djelovanje.

Bilo bi potrebno raditi na prevenciji, odnosno omogućiti edukaciju ugroženih skupina. Također, važna je i dodatna edukacija stručnjaka koji su u bliskom kontaktu s ženama u trudnoći, a koji mogu pravovremeno djelovati ako uoče problem. Također, nužno je provesti istraživanje na razini Republike Hrvatske kako bi imali potpuni uvid u stanje te na taj način omogućili poduzimanje odgovarajućih daljnjih koraka.

# 6. ZAKLJUČCI

Na temelju istraživanja provedenog na području Splitsko-dalmatinske županije, na Kliničkom odjelu za sudsku medicinu, Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split, u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2015. godine, može se zaključiti:

1. Najveći broj novorođene djece s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu bilo je 2010. godine, 10; a najmanji broj 2015. godine, 4. Nije uočena značajna razlika u broju novorođene djece u odnosu na spol.
2. Ženska novorođena djeca imala su u prosjeku veću porodnu duljinu i masu u odnosu na mušku novorođenu djecu.
3. Najveći broj novorođene djece imalo je srednju porodnu duljinu i masu. U toksikološkim nalazima najviše je pronađeno hipnotika, odnosno depresora SŽS.
4. Kod pronađenih hipnotika i ostalih sredstava ovisnosti i lijekova u urinu novorođene djece uočena je povezanost sa smanjenom porodnom duljinom.
5. Status majke nije imao značajnu povezanost sa smanjenom porodnom duljinom i masom novorođene djece.
6. Nije uočena značajna povezanost pronađenih sredstava ovisnosti u urinu novorođene djece s nižim Apgar1 vrijednostima.

## 7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Francetić I. i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.

2. Rendić S, Medić-Šarić M. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.

3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

4. Sutlović D. i suradnici. Osnove forenzične toksikologije. Split: Redak; 2011

5. Griffiths S., Campbell J. Placental structure, function and drug transfer. Dostupno na: http://ceaccp.oxfordjournals.org/content/early/2014/05/30/bjaceaccp.mku013.full

6. ACD/ChemSketch (Freeware) 2015. 2.5

7. DrugFacts: Cocaine. What is cocaine? National Institute on Drug Abuse. Dostupno na: http://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/cocaine

8. What are the effects of maternal cocaine use? National Institute on Drug Abuse. Dostupno na: http://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/cocaine/what-are-effects-maternal-cocaine-use

9. Prenatal Methamphetamine Exposure Linked With Problems. National Institute on Drug Abuse. Dostupno na: http://www.drugabuse.gov/news-events/nida-notes/2012/12/prenatal-methamphetamine-exposure-linked-problems

10. Methamphetamine Restricts Fetal Growth, Increases Lethargy in Newborns. National Institute on Drug Abuse. Dostupno na: http://www.drugabuse.gov/news-events/nida-notes/2008/06/methamphetamine-restricts-fetal-growth-increases-lethargy-in-newborns

11. Alcohol. National Institute on Drug Abuse. Dostupno na: http://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/alcohol

12. May PA, Baete A, Russo J, Elliott AJ, Blankenship J, Kalberg WO, i sur. Prevalence and Characteristics of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Pediatrics. 2014 Nov; 134(5): 855–866.

13. Penberthy JK, Hook J, Hettema J, Farrell-Carnahan L, Ingersoll K. Depressive Symptoms Moderate Treatment Response to Brief Intervention for Prevention of Alcohol Exposed Pregnancy. J Subst Abuse Treat. 2013 Oct; 45(4): 335–342.

14. DrugFacts: Marijuana. National Institute on Drug Abuse. Dostupno na: http://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/marijuana#mjextracts

15. Nocerino E, Amato M, Izzo AA. Cannabis and cannabinoid receptors. Fitoterapia. 2000 Aug;71 Suppl 1:S6-12.

16. Gaalema DE, Higgins ST, Pepin CS, Heil SH, Bernstein IM. Illicit Drug Use Among Pregnant Women Enrolled in Treatment for Cigarette Smoking Cessation. Nicotine Tob Res. 2013 May; 15(5): 987–991.

17. Zlouporaba sredstava ovisnosti u općoj populaciji Republike Hrvatske. Institut društvenih znanosti Ivo Pilar. Dostupno na: http://nijd.uredzadroge.hr/wpcontent/uploads/2012/05/Zlouporaba_sredstava_ovisnosti_zavrsno_izvjesce_Pilar.pdf

18. Osnivanje nacionalnog centra za praćenje droga: zajednički priručnik. Dostupno na: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/581/TD3110496HRC_252859.pdf

19. Izvješće ESPAD-a za 2011; Zlouporaba sredstava ovisnosti među učenicima u 36 europskih država. Dostupno na: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/927/TD3012613HRC_399948.PDF

20. Nacionalni program prevencije ovisnosti za djecu i mlade u odgojno-obrazovnom sustavu, te djecu i mlade u sustavu socijalne skrbi za razdoblje od 2015. do 2017. godine. Dostupno na: https://gov.hr/UserDocsImages//Moja%20uprava//Nacionalni%20program%20prevencije%20ovisnosti%20za%20djecu%20i%20mlade%202015.-2017.pdf -

21. Nacionalni program suzbijanja zlouporabe droge. Dostupno na: https://www.mup.hr/public/documents/Nacionalni%20programi/Nacionalni%20program%20-%20Suzbijanje%20zlouporabe%20droga.pdf

22. Francetić I., Huić M. Lijekovi u trudnoći. Dostupno na: http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/1826/Lijekovi-u-trudnoci.html

23. Ovisnost o opijatima i trudnoća. Dostupno na: http://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=470

24. Forray A. Substance use during pregnancy. Version 1. F1000Res. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-887.

25. Lester BM, Andreozzi L, Appiah L. Substance use during pregnancy: time for policy to catch up with research. Harm Reduct J. 2004 Apr; 1: 5.

26. Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. Pediatrics. 2012 Feb;129(2):e540-60.

27. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. Pediatrics. 2014 Aug;134(2):e547-61.

28. Bagley SM, Wachman EM, Holland E, Brogly SB. Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome. Addict Sci Clin Pract. 2014; 9(1): 19.

29. Siu A, Robinson CA. Neonatal Abstinence Syndrome: Essentials for the Practitioner. J Pediatr Pharmacol Ther. 2014 Jul-Sep; 19(3): 147–155.

30. Logan BA, Brown MS, Hayes MJ. Neonatal Abstinence Syndrome: Treatment and Pediatric Outcomes. Clin Obstet Gynecol. 2013 Mar; 56(1): 186–192.

31. Preacher, K. J. (2001). Interaktivni alat za izračun hi-kvadrat testa [Računalni softver]

32. Hall ES, Wexelblatt SL, Crowley M, Grow JL, Jasin LR, Klebanoff MA i sur. A Multicenter Cohort Study of Treatments and Hospital Outcomes in Neonatal Abstinence Syndrome. Pediatrics. 2014 Aug; 134(2): e527–e534.

33. Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick D, Williams MA. Risk of Preterm Delivery and Other Adverse Perinatal Outcomes in Relation to Maternal use of Psychotropic Medications during Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2009 Dec; 201(6): 579.e1–579.e8.

34. Rhee J, Kim R, Kim Y, Tam M, Lai Y, Keum N i sur. Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Risk of Low Birth Weight: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. PLoS One. 2015; 10(7): e0132334.

## 8. SAŽETAK

**Cilj:** Istražiti povezanost stanja novorođene djece s prisutnošću sredstava ovisnosti, dokazanih u urinu primjenom GC-MS metode, na području Splitsko-dalmatinske županije u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2015. godine. U tu svrhu su se analizirala sva novorođena djeca kod koje se toksikološkom analizom urina dokazala prisutnost nekog od sredstava ovisnosti. Usporedili su se podatci o novorođenoj djeci s obzirom na vrstu sredstava ovisnosti te status majke te povezala vrsta sredstava ovisnosti s Apgar vrijednošću u prvoj minuti.

**Materijal i metode:** Studija je organizirana kao presječno istraživanje. Analizirani su podatci o novorođenoj djeci, kojoj je u urinu dokazana prisutnost sredstava ovisnosti, prikupljeni iz pismohrane Kliničkog bolničkog centra Split. Podatci su vezani za područje Splitsko-dalmatinske županije u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2015. godine. Parametri koji su korišteni za analizu novorođene djece su: spol, porodna duljina, porodna masa, toksikološki nalaz urina, status majke te Apgar vrijednost u prvoj minuti.

**Rezultati:** U razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2015. godine najviše novorođene djece s pronađenim sredstvima ovisnosti bilo je 2010. godine, a najmanji broj 2015. godine. Nije uočena značajna razlika u broju novorođene djece u odnosu na spol. Minimalna porodna duljina i masa kod muške novorođene djece (2080 g i 44 cm) bila je manja u odnosu na žensku novorođenu djecu (2300 g i 45 cm). Maksimalna porodna masa kod muške novorođene djece (3970 g) bila je veća u odnosu na žensku (3600 g), dok je maksimalna porodna duljina bila veća kod ženske novorođene djece (53 cm) u odnosu na mušku novorođenu djecu (52 cm). U prosjeku, ženska novorođena djeca imala su veću porodnu duljinu i masu u odnosu na mušku novorođenu djecu. Najveći broj novorođene djece imalo je srednju porodnu duljinu (48,1 cm – 50 cm) i porodnu masu (2801 g – 3200 g). U toksikološkim nalazima najviše je pronađeno hipnotika, odnosno depresora SŽS. Nije uočena statistički značajna razlika u porodnoj duljini novorođene djece u odnosu na sredstva ovisnosti koja su pronađena: $\chi^2 = 16{,}153$; $p = 0{,}4423$. Također, nije uočena statistički značajna razlika ni kod porodne mase novorođene djece u odnosu na pronađena sredstva ovisnosti: $\chi^2 = 15{,}488$; $p = 0{,}4892$. Međutim, pronađen je nešto veći broj novorođene djece s najnižom porodnom duljinom (44 cm – 46 cm), kod koje je u uzorcima urina dokazano prisustvo hipnotika te ostalih sredstava ovisnosti i lijekova. Ostala novorođena djeca s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu imala su većinom prosječnu

porodnu duljinu i masu. Što se tiče statusa majke, nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na porodnu duljinu ($\chi^2$ = 11,048, $p$ = 0,8065) i porodnu masu ($\chi^2$ = 9,755; $p$ = 0,8791) novorođene djece. Promatrajući Apgar1 vrijednost u odnosu na vrstu sredstva ovisnosti, nije uočena statistički značajna razlika: $\chi^2$ = 6,45; $p$ = 0,9825., što znači da nije uočena značajna povezanost pronađenih sredstava ovisnosti u urinu novorođene djece s nižim Apgar1 vrijednostima.

**Zaključci:** Najveći broj novorođene djece s pronađenim sredstvima ovisnosti u urinu bilo je 2010. godine, a najmanji broj 2015. godine. Nije primijećena značajna razlika u broju novorođene djece u odnosu na spol. Ženska novorođena djeca imala su u prosjeku veću porodnu duljinu i masu u odnosu na mušku novorođenu djecu. Najveći broj novorođene djece imalo je srednju porodnu duljinu i masu. Hipnotici, odnosno depresori SŽS su pronađeni u najvećem broju u toksikološkim nalazima. Kod pronađenih hipnotika i ostalih sredstava ovisnosti i lijekova u urinu novorođene djece uočena je povezanost sa smanjenom porodnom duljinom. Status majke nije imao značajnu povezanost sa smanjenom porodnom duljinom i masom novorođene djece. Nije uočena značajna povezanost pronađenih sredstava ovisnosti u urinu novorođene djece s nižim Apgar1 vrijednostima.

## 9. SUMMARY

**Thesis title:**

**Presence of addictive substances found in urine of newborns**

**Objectives**: To investigate if there is a relationship between the newborns` physical condition and the presence of addictive substances found in urine of newborns using the GC-MS method. The research was conducted in Split-Dalmatia County in the period from 1 January 2010 to 31 December 2015. To this purpose, all the newborns in whom toxicology analysis has proved presence of addictive substances were analyzed. The collected data were compared, taking into consideration the type of the addictive substance and the physical condition of the mother, and the type of addictive substance was connected with the one-minute Apgar score.

**Material and Methods**: A cross-sectional study was conducted. Analyzed data on newborns with proved presence of addictive substances in urine were collected at the archive of the Clinical Hospital Split. The data apply to the area of Split-Dalmatia County in the period from 1 January 2010 to 31 December 2015. Parameters used for analysis of the newborns are sex, birth length, birth weight, toxicology screen of urine, mother`s physical condition and the one-minute Apgar score.

**Results**: The highest number of newborns with presence of addictive substances in the period from 1 January 2010 to 31 December 2015 was recorded in 2010, and the lowest number of newborns in 2015. There was no significant difference in number of newborns with respect to the newborns` sex. Minimum birth length and birth weight in male newborns (2080g and 44cm) was lower than females' minimum birth length and birth weight (2300g and 45cm). Maximum birth weight in male newborns (3970g) was higher than female newborns` (3600g), while the maximum birth length was higher in female newborns (53cm) compared to the males' (52cm). In average, female newborns had greater birth length and birth weight compared to the male newborns. Most newborns were of medium birth length (48,1cm - 50cm) and birth weight (2801g - 3200g). Hypnotics and CNS depressors were most frequently found substances in toxicology reports. As for addictive substances that were found, there was no significant difference in the birth length of newborns: $\chi^2 = 16{,}153$; $p = 0{,}4423$. Also, no significant differences were noticed in birth weight, with regard to the addictive substances found: $\chi^2 = 15{,}488$; $p = 0{,}4892$. However, a slightly higher number of newborns with the lowest birth length

was found (44 cm – 46 cm), in whose urine presence of hypnotics and other addiction substances and drugs was proved. Other newborns with addiction substances proved in urine predominantly had average birth weight and birth length As for the mother`s condition, there were no significant differences noticed regarding the birth length ($\chi^2$ = 11,048; $p$ = 0,8065) or birth weight ($\chi^2$ = 9,755; $p$ = 0,8791) of newborns. Observing the Apgar1 score in relation with type of addiction substance, there were no significant differences noticed: $\chi^2$ = 6,45; $p$ = 0,9825., which means that no significant correlation was found between addictive substances in the urine of newborns and lower Apgar1 score.

**Conclusion**: The highest number of newborns with presence of addictive substances in the period from 1 January 2010 to 31 December 2015 were recorded in 2010, and the lowest in 2015. Significant difference in number of newborns in relation to sex was not noticed. In average, female newborns had greater birth length and birth weight compared to the male newborns. Most newborns were of average birth length and birth weight. Hypnotics, i.e. CNS depressors, were found in most toxicology reports. Hypnotics and other addictive substances and drugs found in urine of newborns have shown correlation with reduced birth length of the newborns. The mother`s condition had no significant correlation with birth length and birth weight of the newborn. There was no significant correlation between addictive substances found in the urine of newborns and lower Apgar1 score.

## 10. ŽIVOTOPIS

## OSOBNI PODACI

**Ime i prezime:** Andrea Stojanac

**Datum i mjesto rođenja:** 26. kolovoza 1992. godine, Split, Republika Hrvatska

**Adresa:** Velebitska 99, 21000 Split

**Telefon:** +385 98 185 4409

**Elektronička pošta:** andrea.stojanac1@gmail.com

**Državljanstvo:** Republike Hrvatske

## OBRAZOVANJE

**2011. – 2016.** Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

**2007. – 2011.** IV.gimnazija ″Marko Marulić″, Split

## RADNO ISKUSTVO

**3. 2016. – 9. 2016.** Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, Ljekarna Spinut

## POSEBNE VJEŠTINE

**Rad na računalu:** Aktivno i svakodnevno korištenje MS Office paketa, Eskulap 2000

**Strani jezik:** Engleski jezik - aktivno u govoru i pismu

Francuski jezik - pasivno znanje

Talijanski jezik - pasivno znanje

**Vozačka dozvola:** B kategorija