

Učinci implantiranog bakra na zdravlje ljudi

Prpić, Lorena

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Metallurgy / Sveučilište u Zagrebu, Metalurški fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:115:988362>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Metallurgy University of Zagreb - Repository of Faculty of Metallurgy University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
METALURŠKI FAKULTET

LORENA PRPIĆ

ZAVRŠNI RAD

Sisak, rujan 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
METALURŠKI FAKULTET

LORENA PRPIĆ

UČINCI IMPLANTIRANOG BAKRA NA ZDRAVLJE LJUDI

ZAVRŠNI RAD

Voditelj: Prof. dr. sc. Ljerka Slokar Benić

Stručna voditeljica: Magdalena Jajčinović, mag.ing.met.

Članovi Povjerenstva za ocjenu i obranu završnog rada, uključujući i zamjenskog člana:

1. prof.dr.sc. Stjepan Kožuh, Sveučilište u Zagrebu Metalurški fakultet – predsjednik
2. prof.dr.sc. Ljerka Slokar Benić, Sveučilište u Zagrebu Metalurški fakultet – članica
3. izv.prof.dr.sc. Martina Lovrenić-Jugović, Sveučilište u Zagrebu Metalurški fakultet – članica
4. doc.dr.sc. Tin Brlić, Sveučilište u Zagrebu Metalurški fakultet – zamjenski član

Sisak, rujan 2024.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
METALURŠKI FAKULTET
UNIVERSITY OF ZAGREB
FACULTY OF METALLURGY

◆ FAKULTETSKO VIJEĆE ◆

KLASA: 602-03/24-05/04

URBROJ: 2176-78-24-01- 176

Sisak, 11. rujna 2024.

Temeljem točke IX. Naputka o završnom radu i završnom ispitu Pravilnika o studiranju na preddiplomskim studijima i diplomskom studiju Metalurškog fakulteta i članka 20. Statuta Metalurškog fakulteta, Fakultetsko vijeće na svojoj 11. redovitoj sjednici u akad. god. 2023./2024. od 11. rujna 2024. godine (t. 3), a na prijedlog Povjerenstva za nastavno područje djelovanja, donosi sljedeću

ODLUKU

o odobravanju teme, imenovanju voditelja i Povjerenstva za ocjenu i obranu završnog rada

I.

Studentici sveučilišnog prijediplomskog studija *Sigurnost, zdravlje na radu i radni okoliš* u redovitom statusu **LORENI PRPIĆ** (0124125457) za voditeljicu završnog rada pod naslovom "Učinci implantiranog bakra na zdravlje ljudi" ("The effects of implanted copper on human health") imenuje se **prof. dr. sc. Ljerka Slokar Benić**, a za stručnu voditeljicu **Magdalena Jajčinović, mag. ing.met.**

II.

Studentici iz točke I. ove Odluke imenuje se Povjerenstvo za ocjenu i obranu završnog rada u sastavu:

1. prof. dr. sc. Stjepan Kožuh, Sveučilište u Zagrebu Metalurški fakultet – predsjednik,
2. prof. dr. sc. Ljerka Slokar Benić, Sveučilište u Zagrebu Metalurški fakultet – članica,
3. izv. prof. dr. sc. Martina Lovrenić-Jugović, Sveučilište u Zagrebu Metalurški fakultet – članica.

Za zamjenskog člana imenuje se doc. dr. sc. Tin Brlić, Sveučilište u Zagrebu Metalurški fakultet.

III.

Ova Odluka stupa na snagu danom donošenja.

IV.

Protiv ove Odluke može se uložiti prigovor Fakultetskom vijeću Metalurškog fakulteta u roku 8 dana od dana primitka iste.

Dostavljeno:

- 1 x Lorena Prpić
- 4 x voditeljica, stručna voditeljica, članovi Povjerenstva
- 1 x Studentska referada
- 1 x Tajništvo
- 1 x pismohrana Fakultetskog vijeća
- 1 x pismohrana

Vršiteljica dužnosti dekanice
Metalurškog fakulteta



Izv. prof. dr. sc. Ivana Ivanić

Ivanić

IME: Lorena
PREZIME: Prpić
MATIČNI BROJ: BS-98/21

Na temelju članka 19. stavak 2. Etičkog kodeksa Sveučilišta u Zagrebu dajem sljedeću


IZJAVU O IZVORNOSTI

Izjavljujem da je moj završni / diplomski / doktorski rad pod naslovom:

Učinci implantiranog bakra na
zdravlje ljudi

izvorni rezultat mojeg rada te da se u izradi istoga nisam koristio drugim izvorima osim onih koji su u njemu navedeni.

Sisak, 04.09.2024.



(vlastoručni potpis)

Izrazi koji se koriste u ovoj Izjavi, a imaju rodno značenje, koriste se neutralno i odnose se jednako i na ženski i na muški rod.

Zahvala

Na samom početku želim izraziti svoju duboku zahvalnost svima koji su na bilo koji način doprinijeli realizaciji ovog završnog rada.

Prije svega, zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Ljerki Slokar Benić, na nesebičnoj podršci, stručnim savjetima, strpljenju kroz cijeli proces izrade rada i susretljivosti u teškim okolnostima tijekom izrade ovog završnog rada.

Također želim se zahvaliti i stručnoj voditeljici Magdaleni Jajčinović mag.ing.met. na smjernicama i povratnim informacijama koje su bile od neprocjenjive vrijednosti.

Zahvaljujem i svojim profesorima i kolegama s fakulteta na ohrabrenju i korisnim sugestijama koje su mi pomogle da proširim svoje znanje i unaprijedim rad.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj obitelji, mami Đurđici na svakoj obrisanoj suzi i osmijehu podrške, tati Dubravku na svakom savjetu i motivaciji da ustrajem u onome što želim postići, bratu Matiji na bezuvjetnoj ljubavi i razumijevanju i svojoj voljenoj baki Mariji na svakoj molitvi i želji da završim fakultet i budem ponosna na sebe, bez Vas ništa od ovoga ne bi bilo moguće, bili ste uz mene u najtežim i najljepšim trenutcima u protekle 3 godine.

Želim se zahvaliti i mojoj malenoj drugoj obitelji, najboljim prijateljicama Patricii i Valentini koje su uvijek bile tu u svakoj situaciji i učinile mi sve ove godine studiranja lakšim i nezaboravnim. Zahvaljujem vam na prijateljstvu, radosti, podršci, ohrabrivanju, motivaciji, a posebno na velikoj pomoći pri izradi ovog završnog rada.

Zahvala ide naravno i mojoj šogorici Blanki, prijateljici Klaudiji, prijatelju Juraju, mojim radnim kolegicama i dečku Josipu koji su imali vjeru u mene, davali mi podršku i poticali čak i kada sam ja gubila vjeru u sebe.

Za kraj željela bih se zahvaliti svim ljudima koji više nisu dio moga života, a bili su mi velika podrška u ovom putovanju. Posebno bih ovdje izdvojila najboljeg prijatelja Bojana, za kojeg vjerujem da me sada gura naprijed i podržava u svemu iz raja. Njegova vjera u mene i podrška koju mi je pružio zauvijek će ostati u mojem srcu. Nadam se da si ponosan na mene.

Hvala vam svima od srca, jer bez vas ne bi bilo niti ove diplome u mojim rukama!

UČINCI IMPLANTIRANOG BAKRA NA ZDRAVLJE LJUDI

SAŽETAK

Bakar je esencijalni element koji se u ljudskom organizmu nalazi u mikro koncentraciji, a neophodan je za normalno funkcioniranje ljudskog organizma. Povišena ili smanjena koncentracija bakra u organizmu dovodi do raznih poremećaja koji posljedično mogu uzrokovati teške bolesti i otkazivanje organa, a ponekad i smrt. Bakar je jedan od najkorištenijih metala koje čovjek upotrebljava u svim sferama svoga života. Zbog važnosti uloge bakra u tijelu sve veći broj istraživača posljednjih godina pokušava iskoristiti povoljne učinke bakra za razvoj novih biomedicinskih materijala za dobrobit ljudskog tijela.

U ovom završnom radu opisana su svojstva bakra te postupci njegovog dobivanja. Također su navedeni ekološki aspekti proizvodnje kao i utjecaj implantiranog bakra na zdravlje ljudi. Isto tako opisana su antimikrobna svojstva bakra u medicinskim implantatima, a na samom kraju navedena je sama upotreba i trajnost implantiranog bakra.

Ključne riječi: bakar, implantati, antibakterijsko djelovanje, Wilsonova bolest, Menkesov sindrom

THE EFFECTS OF IMPLANTED COPPER ON HUMAN HEALTH

ABSTRACT

Copper is an essential element found in the human body in microconcentration, and is necessary for the normal functioning of the human body. An increased or decreased concentration of copper in the body leads to various disorders that can consequently cause serious diseases and organ failure, and sometimes death. Copper is one of the most used metals that man uses in all spheres of his life. Due to the importance of the role of copper in the body, an increasing number of researchers have been trying to use the beneficial effects of copper in recent years to develop new biomedical materials for the benefit of the human body.

In this final paper, the properties of copper and the procedures for obtaining it are described. Environmental aspects of production as well as the impact of implanted copper on human health are also listed. The antimicrobial properties of copper in medical implants are also described, and at the very end, the use and durability of implanted copper is stated.

Keywords: copper, implants, antibacterial activity, Wilson's disease, Menkes syndrome

POPIS SLIKA:

Slika 1. Zastupljenost svih metala u Zemljinoj kori u usporedbi sa kisikom i silicijem [3]

Slika 2. Bakar [4]

Slika 3. Najveći svjetski proizvođači bakra 2019. godine [7]

Slika 4. Pirometalurški i hidrometalurški postupci dobivanja bakra [10]

Slika 5. Upotreba bakra [13]

Slika 6. Deforestacija u Papui Novoj Gvineji [15]

Slika 7. Metabolizam bakra u ljudskom tijelu [23]

Slika 8. Primjer upotrebe implantata [31]

Slika 9. Prikaz strukture zubnog implantata [32]

Slika 10. Kayser-Fleischerov prsten [51]

Slika 11. Menkesov sindrom [53]

Slika 12. Rahitis kod djece [54]

POPIS TABLICA:

Tablica 1. Referentne vrijednosti bakra u organizmu [21]

Tablica 2. Vremenski prikaz događaja i otkrića vezanih uz upotrebu bakra u medicinske svrhe [24]

Tablica 3. Pregled glavnih vrsta bakterija i vrsta implantata na kojem stvaraju biofilm [38]

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Metali i osobine metala	2
2.2. Bakar	3
2.2.1. Općenito o bakru	3
2.2.2. Dobivanje bakra	4
2.2.3. Upotreba bakra	6
2.2.4. Ekološki aspekti proizvodnje bakra	7
2.3. Utjecaj implantiranog bakra na zdravlje ljudi	8
2.3.1. Bakar kao element u ljudskom tijelu	8
2.3.2. Antimikrobna svojstva bakra u medicinskim implantatima	10
2.3.3. Upotreba i trajnost implantiranog bakra	11
2.3.4. Posljedice implantiranog bakra na zdravlje ljudi	17
3. ZAKLJUČAK	21
4. LITERATURA	22
ŽIVOTOPIS:	26

1. UVOD

U vremenu ubrzanog tehnološkog razvoja i neprekidnih inovacija u medicinskom području, istraživanje i primjena novih materijala za medicinske implantate predstavljaju ključni element unaprjeđenja zdravstvene skrbi i sprječavanja raznih bolničkih infekcija. Među novijim materijalima, bakar je jedan od onih koji se ističu svojim izvanrednim svojstvima i potencijalom za različite primjene u medicini. U radu je objašnjena interakcija odnosno veza između bakra i ljudskog organizma, te su analizirani dugotrajni učinci upotrebe bakra na zdravlje ljudi.

S obzirom na prednosti i neke nedostatke koje donosi korištenje bakra u medicinskim implantatima, ovaj rad stavlja naglasak na različita pitanja vezana uz upotrebu ovog materijala, od njegove biokompatibilnosti i antimikrobnih svojstava do pitanja trajnosti i potencijalnih posljedica uzrokovanih istim. Pregledom dostupnih informacija i odgovarajuće literature kroz rad je prikazan cjeloviti pregled dosadašnjih saznanja o ulozi i učincima implantiranog bakra pri upotrebi u modernoj medicini.

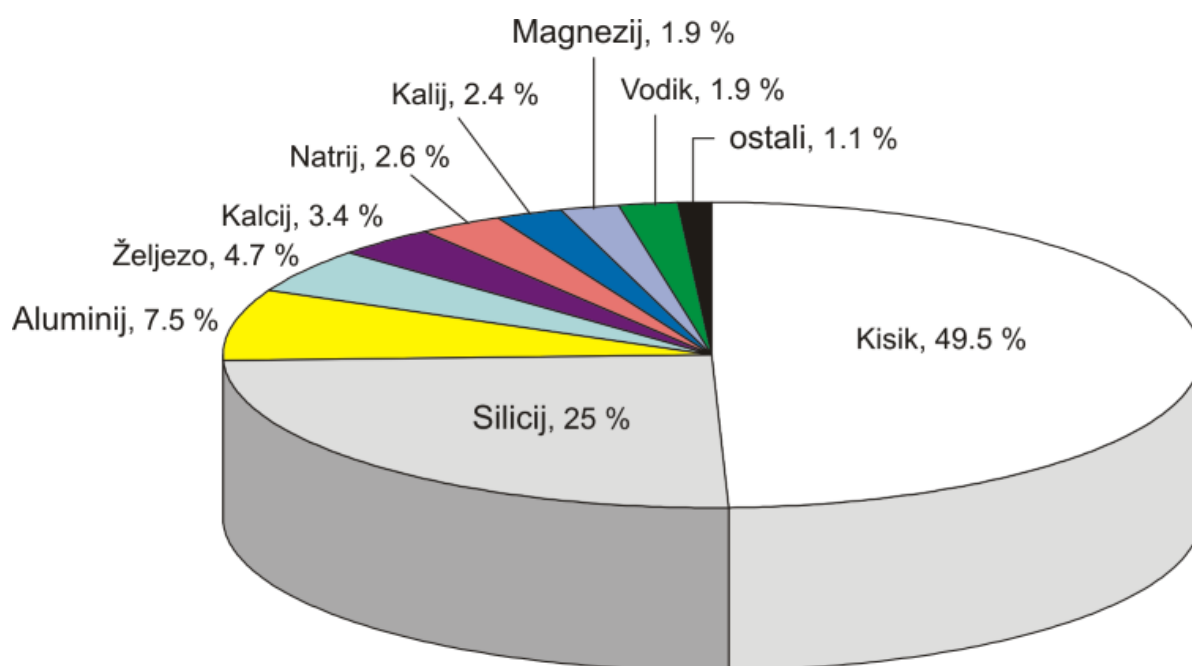
Cilj rada je pridonijeti što boljem razumijevanju kako bakar može unaprijediti zdravlje ili izazvati promjene u ljudskom organizmu, te kako se može iskoristiti u modernoj medicini a pritom doprinoseći potencijalu za daljnja istraživanja i potencijalno poboljšanje ljudskog zdravlja.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Metali i osobine metala

Naziv metali dolazi od latinske riječi *metallum* ili grčke riječi *μέταλλον* što znači rudnik ili ruda. Metali ili kovine predstavljaju skupinu elementarnih tvari koje karakterizira niz svojstava poput karakterističnog metalnog sjaja, neprozirnost, sposobnost termoelektronske ili termionske emisije i fotoemisije, izvrsna električna i toplinska vodljivost, svojstvo kovkosti, odnosno sposobnost promjene oblika materijala pod djelovanjem sile, te svojstvo duktilnosti, odnosno sposobnost plastične deformacije materijala bez loma [1].

Periodni sustav elemenata čini 118 elemenata od kojih su 89 elemenata metali, što nam govori da 75% svih poznatih prirodno i umjetno stvorenih kemijskih elemenata pripada upravo metalima, iako su u Zemljinoj kori zastupljeni u iznosu od samo 25,5% (slika 1) [2].



Slika 1. Zastupljenost svih metala u Zemljinoj kori u usporedbi sa kisikom i silicijem [3]

U prirodi se metali većinom mogu pronaći vezani u minerale, ali se neki poput zlata, srebra, bizmuta, bakra (slika 2), paladija i tako dalje pojavljuju i u elementarnom obliku.

Čovjek koristi i poznaje metale od davnina, a o njihovoj važnosti govori i činjenica da razvojne epohe nose imena upravo nekih od metala poput željeznog, brončanog i najstarijeg bakrenog doba, a metali danas predstavljaju jedan od glavnih materijala za funkcioniranje čovjeka [2].



Slika 2. Bakar [4]

2.2. Bakar

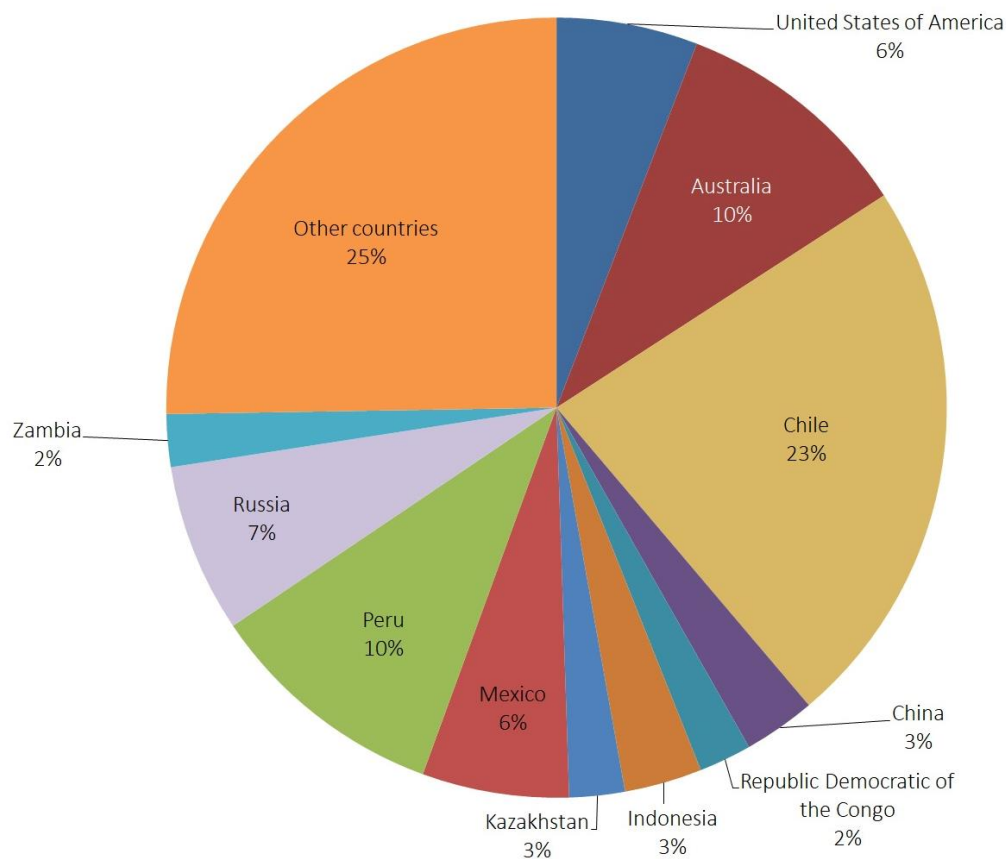
2.2.1. Općenito o bakru

Bakar (Cu) je mekani kemijski element crvenkaste boje, atomskog broja 29 i relativne atomske mase 63,546 (*tur. Bakır, eng. Copper, lat. Cuprum*). Zbog gustoće od $8,96 \text{ g/cm}^3$ pripada u skupinu teških metala, a prema obojenosti u obojene metale. Talište mu je na $1084,62^\circ\text{C}$, a vrelište na 2567°C , te je uz srebro najbolji vodič elektriciteta i topline. Pripada u skupinu poluplemenitih metala radi sposobnosti stvaranja patine, te je zato otporan na koroziju. Zbog utjecaja atmosferilija, bakar u reakciji oksidacije potamni, tj. mijenja boju i teksturu odnosno razvija zaštitnu patinu zelene boje koja je po kemijskom sastavu najčešće bazični bakrov karbonat, ali patina može biti i bakrov oksid, klorid, sulfat i sulfid. Iako ne korodira i ne otapa se u razrijeđenim kiselinama, nagriza ga dušična kiselina. Jedna od glavnih karakteristika bakra je i ta da stvara slitine ili legure sa raznim metalima poput cinka, aluminija, kositra, mangana, silicija i nikla, koje karakterizira veća čvrstoća, lakše lijevanje i zavarivanje, ali slabija vodljivost topline i elektriciteta od čistog bakra. Najpoznatije slitine bakra su bronca i mjed, ali povijesno najvažnija slitina je bronca, koju čine bakar i kositar. Slitina bakra sa cinkom se naziva mjed, a novo srebro je legura bakra sa niklom i malim udjelom cinka [5,6].

Bakar je jedan od prvih metala koje je čovjek upotrebljavao i otkrio još u prapovijesno vrijeme, te je pridonio opstanku i poboljšanju ljudske vrste još od početaka civilizacije. Prva upotreba bakra spominje se oko 8000 godina prije Krista kada se bakar koristio za izradu prvih kovanica i ornamenata, a oko 5500 godina prije Krista bakreno oruđe i oružje je osiguralo napredak civilizacije iz kamenog doma. Oko 3000 godina prije Krista, otkrićem bronce počelo je brončano doba. Bakar je u antičkom dobu dolazio jedino s Cipra, gdje je bio poznat pod

nazivom *as. cyprium* odnosno ciparska ruda, skraćeno cyprum, te je od tog naziva dobio latinsko ime *cuprum*. Hrvatski naziv bakar je dobio od turske riječi *bakir* [5,6].

U prirodi se bakar javlja rijetko u elementarnom stanju, već je najveći prirodni izvor bakra iz ruda i minerala gdje se nalazi u obliku bakrenih sulfida, karbonata ili oksida. Najpoznatiji bakreni sulfidi su halkopirit (CuFeS_2), bornit (Cu_5FeS_4), kovelin (CuS), halkozin (Cu_2S); najpoznatiji bakreni karbonati su azurit ($\text{Cu}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$) i malahnit ($\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$) dok je najpoznatiji bakreni oksidi kuprit (Cu_2O). Glavni proizvođači bakra su Čile, Peru i Kina [6,7]. Na slici 3 prikazana je godišnja proizvodnja bakra u 2019. godini u postotcima [7].



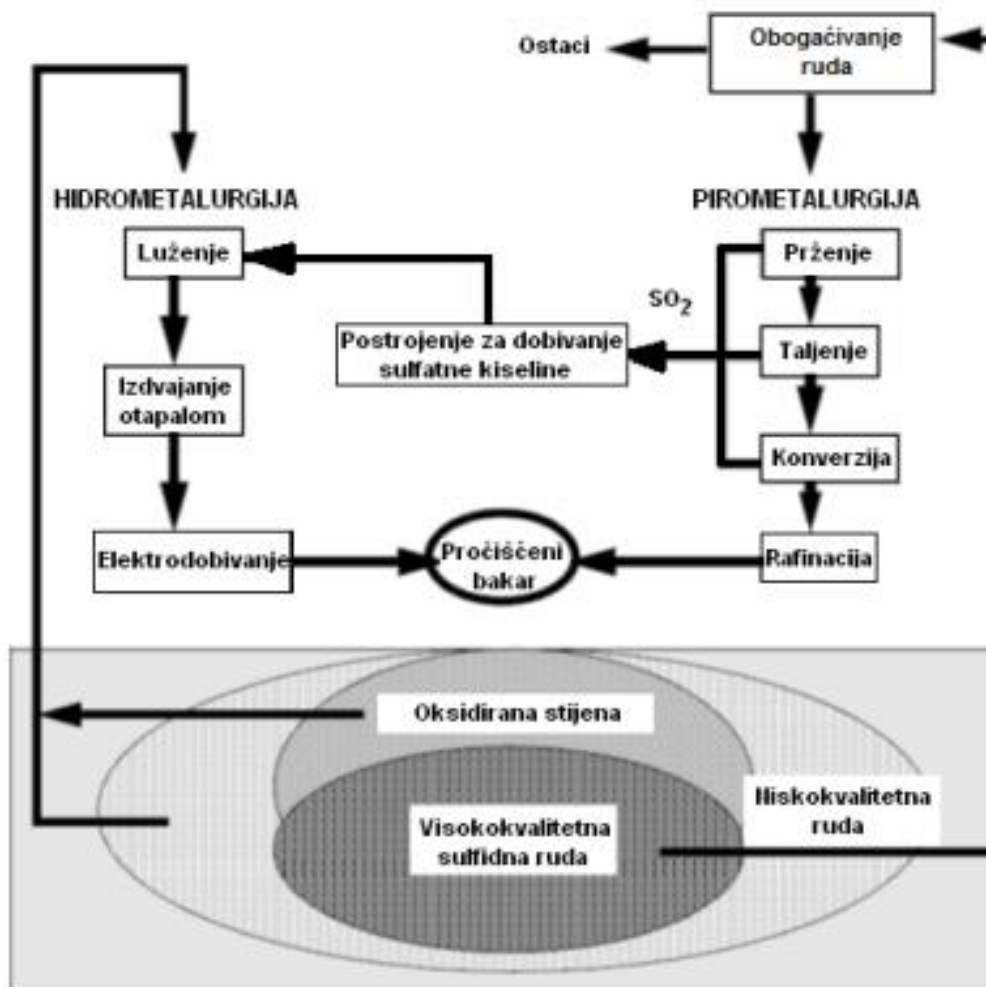
Slika 3. Najveći svjetski proizvođači bakra 2019. godine [7]

2.2.2. Dobivanje bakra

Budući da se bakar u prirodi većinom nalazi vezan u spojevima u rudama, metoda koja se koristi za ekstrakciju bakra ovisi o prirodi rude. Bakar je u rudama zastupljen u malom postotku, većinom do 10%, te ga je potrebno prije ekstrahiranja oplemeniti postupkom flotacije. Nakon flotacije započinje postupak ekstrakcije ovisno o vrsti bakrene rude, odnosno bakreni sulfidi se izdvajaju pirometalurškim postupcima dok se bakreni oksidi i bakreni karbonati izdvajaju hidrometalurškim postupcima (slika 4).

U pirometalurškim postupcima koristi se koncentrat koji predstavlja mješavinu oplemenjenog bakra i kvarcnog odnosno kremenog pijeska iz kojeg se postupkom prženja uz prisutstvo zraka pri temperaturi od 500 do 700°C dobiva prženac. Iz prženca se dalje u plamenoj ili jamnoj peći taljenjem uklanja dio sumpora i željeza, te se dobije međuprodukt koji sadrži oko 30-40 % bakra, a naziva se bakreni kamen ili bakrenac. Iz bakrenca se postupkom konvertiranja ili oksidacije uz dodatak kremenog pijeska uklanja gotovo svo željezo, te nastaje blister ili sirovi bakar koji sadrži oko 97 % bakra. Blister uz bakar sadrži primjese poput arsena, željeza i drugih koje se zbog svog štetnog utjecaja ili velike vrijednosti moraju ukloniti pa se primjese uklanjaju postupkom plamene ili pirometalurške rafinacije te postupkom elektrolitske rafinacije. Konačan proizvod naziva se elektrolitski bakar koji sadrži udio bakra do 99,99 % dok ostale primjese udjela do 0,01% ostanu u anodnom mulju [8, 9, 10, 11].

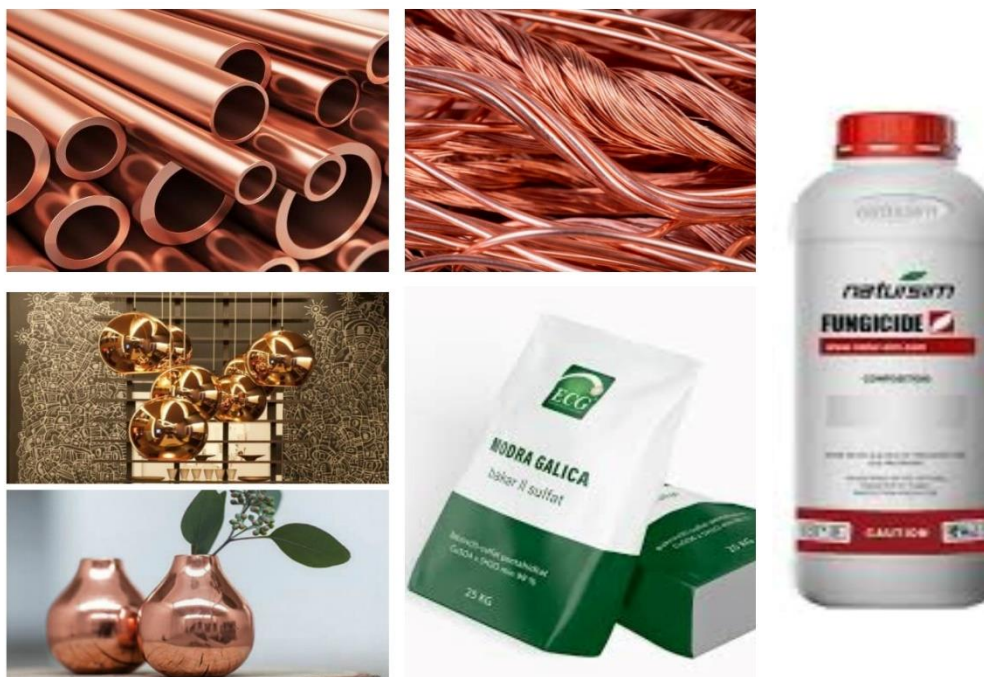
Hidrometalurški postupak izdvajanja bakra započinje tako da se oksidne i karbonatne rude izlužuju otopinama željezovog (III) sulfata i sumporne kiseline, a rijetko se primjenjuje i proces ekstrahiranja ili stvaranja topivih kompleksnih soli, pri čemu bakar prelazi u otopinu. Bakar se iz otopine može ekstrahirati uz pomoć željeza u procesu cementacije ili se može dobiti i direktno elektrolizom. Ukoliko se bakar izdvoji cementacijom potrebno ga je elektrolitički rafinirati [8, 9, 11].



Slika 4. Pirometalurški i hidrometalurški postupci dobivanja bakra [10]

2.2.3. Upotreba bakra

Bakar se u povijesti zajedno sa srebrom i zlatom koristio za izradu novca i oružja. Zbog svojih iznimnih svojstava, danas je bakar prisutan u svim sferama čovjekova života (slika 5). Obzirom na svoju veliku plastičnost zbog koje se bakar iznimno lako izvlači u tanke žice, ali i dobru toplinsku i električnu provodljivost, najviše se koristi u elektronici za žice za dalekovode, generatore, transformatore i motore. Bakar se u graditeljstvu koristi kod izrade krovišta kao jedan od vrsta pokrova i u izradi oluka za krovišta stambenih i poslovnih objekata. Bakrene cijevi se često koriste i pri izradi grijanja u objektima zbog dobre toplinske provodljivosti bakra. U kemiji se upotrebljava kao Fehlingov reagens, pomoću kojeg se utvrđuje prisutstvo monosaharida [5]. Među najvažnijim industrijskim spojevima bakra su bakrov oksid (Cu_2O), bakrov klorid (Cu_2Cl_2), bakrov sulfid (Cu_2S), bakrov sulfat (CuSO_4) i bakrov (II) sulfat pentahidrat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). Bakrov oksid je crveni do crvenkasto smeđi kristal ili prah koji se koristi većinom kao pigment pri izradi čaša, keramike, te kao fungicid za usjeve. Bakrov klorid je bjelkaste do sivkaste boje koji se upotrebljava kao katalizator u brojnim organskim reakcijama, posebno u sintezi akrilonitrila iz acetilena i cijanovodika; kao sredstvo za obezbojavanje i odsumporivanje naftnih proizvoda, te kao sredstvo za kondenzaciju sapuna, masti i ulja. Bakrov sulfid je crni prah koji se pak upotrebljava pri izradi solarnih ćelija, u neonskim bojama, elektrodama i nekim vrstama maziva. Bakrov (II) sulfat pentahidrat ili modra galica ili plavi vitriol je sol koja nastaje otapanjem bakrovog oksida u 70%-tnoj sumpornoj kiselini uz prisutstvo zraka, pri čemu nastaju veliki svjetloplavi kristali koji sadrže 5 molekula vode. Modra galica se većinom koristi u poljoprivredne svrhe kao pesticid, germicid, u vinogradarstvu za suzbijanje biljnih bolesti; kao dodatak stočnoj hrani i umjetnim gnojivima; za zaštitu drveta, u galvanotehnici, kao elektrolit za baterije, u proizvodnji boja i lakova, kožarstvu, tekstilnoj industriji; kao reagens u analitičkoj kemiji. U medicini bakrov (II) sulfat pentahidrat ima lokalnu primjenu kao fungicid, baktericid i astringent [12].



Slika 5. Upotreba bakra [13]

2.2.4. Ekološki aspekti proizvodnje bakra

Bakar u okoliš može doći prirodni putem ili kao posljedica antropogenog djelovanja. Prirodnim putem bakar u okoliš dolazi raznim prirodnim procesima poput: vulkanskih erupcija, raspadanjem vegetacije, šumskim požarima ili primjerice vjetrom. Kao posljedica antropogenog djelovanja bakar se u okoliš ispušta rudarenjem, poljoprivredom, proizvodnim djelatnostima ili kao otpad. Npr. obzirom da se bakar koristi za izradu kanalizacijskih cijevi, otpadne vode iz kemijskih postrojenja u kojima se nalazi i dušična kiselina nagrizaju kanalizacijske cijevi, te ovim putem ulaze direktno u okoliš. Uništavanje staništa jedan je od glavnih problema povezanih sa rudarenjem bakra. Velike površine prirodnog staništa se uništavaju i deforestiraju tijekom izgradnje i eksploatacije rudnika čime direktno izazivaju prisilne migracije životinjskog svijeta uništavajući pritom i biljni ekosustav (slika 6). Osim migracija, eksploatacija bakra miniranjem dovodi do bioakumulacije bakra u biljkama.

Površinskim ispiranjem miniranih stijena obilje sitnih čestica bakra i drugih teških metala dolazi u vodeni ekosustav pri čemu dolazi do trovanja biljaka i životinja. Onečišćene površinske vode sa visokom koncentracijom bakra naposljetku dolaze kroz tlo do podzemnih voda [14]. Pozitivna strana upotrebe bakra je mogućnost recikliranja bakra bez da promijeni fizikalna ili kemijska svojstva, odnosno bakar se može nakon korištenja ponovno taliti i prerađivati pa se samim time smanjuje količina potencijalnog otpada. Bakar je jedan od najrecikliranih metala, otprilike jedna trećina bakra koji se koristi širom svijeta je već barem jednom bilo reciklirana [7].



Slika 6. Deforestacija u Papui Novoj Gvineji [15]

2.3. Utjecaj implantiranog bakra na zdravlje ljudi

2.3.1. Bakar kao element u ljudskom tijelu

Bakar (Cu), element u tragovima koji je nezamjenjiv u organizmu, ne može se proizvesti i sintetizirati u tijelu pa ga je potrebno unositi hranom. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) preporučuje gornju granicu od 2-3 mg Cu svaki dan za odrasle ljude [5,6]. Bakar ima važnu ulogu u rastu i razvoju tijela, kao i u sazrijevanju živčanog, koštanog i drugih sustava [3,7]. Bakar je također važna komponenta enzima uključenih u metabolizam glukoze, aminokiselina i kolesterola te ima jedinstvenu ulogu u raznim katalitičkim reakcijama [4,16]. Kao i kod drugih elemenata u tragovima, potrebno je da se i bakar u tijelu održava u ravnoteži.

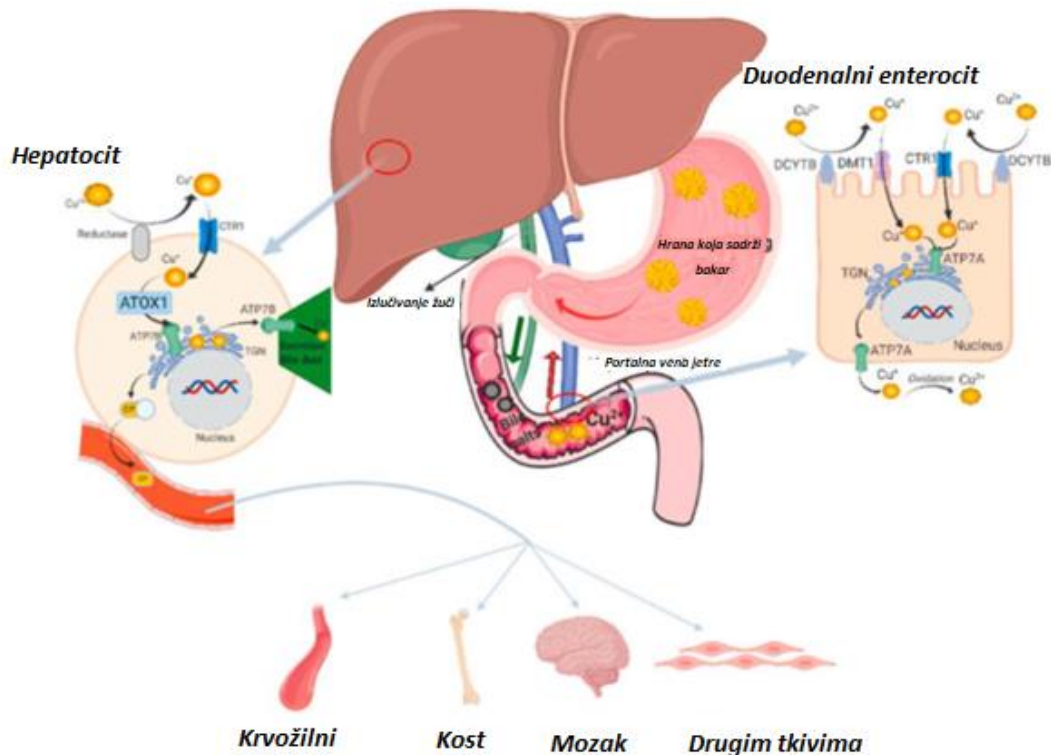
Bakar je jedan od devet esencijalnih elemenata u tragovima, važan za funkciju mnogih staničnih enzima, za osteogenezu, odnosno stvaranje koštanog tkiva i hematopoezu, odnosno stvaranje krvnih stanica i pločica. U tijelu je gotovo sav bakar vezan u spojevima s proteinima. Također, bakar je i kofaktor za nekoliko enzima, kuproenzima, koji su uključeni u proizvodnju energije, metabolizam željeza, aktivaciju neuropeptida, sintezu vezivnog tkiva i sintezu neurotransmitera. Više od 90 različitih vrsta enzima i proteina u sebi sadrži različite koncentracije bakra. Jedan od kuproenzima je i ceruloplazmin (CP), protein koji veže oko 95% bakra u krvnom serumu, a ima ulogu i u metabolizmu željeza. Bakar je također važan i kod stvaranja krvnih žila, razvoju mozga, homeostazi neurohormona, regulaciji ekspresije gena, funkcioniranju imunološkog sustava, te je sastavni dio superoksida dismutaze koja regulira, odnosno uklanja višak kisikovih radikala da ne bi došlo do oksidativnog stresa.

Bakar se u tijelu ne može sintetizirati i proizvoditi samostalno, stoga je unos bakra ograničen isključivo na unos putem hrane. Iako su njegove razine u tijelu vrlo niske, imaju važne biološke učinke [17, 18]. Prirodnim putem se može dobiti iz orašastog plodova i suhog voća, gljiva, graška, kaka, rajčice, cjelovitih žitarica, suhih mahunarki, morskih školjki i drugih namirnica [19,20]. Iz hrane se bakar u tijelo apsorbira preko sluznica želuca i tankoga crijeva, a dalje se krvlju prenosi do jetre. Normalna serumska koncentracija bakra kod odraslog čovjeka je 63,5-158,9 µg/dcl, ali ona može varirati ovisno o mnogim čimbenicima poput trudnoće, infekcija, upala, te nekih vrsta raka (tablica 1).

Tablica 1. Referentne vrijednosti bakra u organizmu [21]

Žene	< od 60 godina : 800 – 1550 mg/L u trudnoći i pri uzimanju estrogena vrijednosti su povišene
	> od 60 godina: 850 – 1900 mg/L
Muškarci	< od 60 godina: 700 – 1400 mg/L
	> od 60 god: 850 – 1700 mg/L
Dojenčad do 6 mj.	200 – 700 mg/L
Djeca do 6 god.	900 – 1900 mg/L
Djeca 7 - 12 god.	800 – 1600 mg/L

50 do 70% ukupne koncentracije bakra raspoređeno je u kostima i mišićima, oko 20% se nalazi u jetri dok se u krvnoj plazmi nalazi od 5-10% ukupne koncentracije bakra [22]. Bakar isto tako ima važnu ulogu u rastu i razvoju tijela, kao i u sazrijevanju živčanog, hematopoetskog, koštanog i drugih sustava. Također je važna komponenta enzima uključenih u metabolizam glukoze, aminokiselina i kolesterola te ima jedinstvenu ulogu u raznim katalitičkim reakcijama. Kao i kod drugih elemenata u tragovima, potrebno je da se bakar u tijelu održava u ravnoteži. U ljudskom tijelu postoji složen sustav transporta i regulacije Cu (slika 7) [23].



Slika 7. Metabolizam bakra u ljudskom tijelu [23]

Ukupna količina Cu kod odraslih osoba je 50-150 mg, od čega se 50-70% distribuira u mišićima i kostima a 20% u jetri i 5-10% u krvi. Bakar se u prehrani uglavnom apsorbira u želucu i tankom crijevu, posebice u dvanaesniku, koji apsorbira oko 40% ukupne količine. Nakon apsorpcije, Cu se krvlju prenosi u jetru i po tijelu. Osim toga, neki proteini koji sadrže Cu pohranjuju se u jetri, a ostali se sintetiziraju u jetri ili drugim ljudskim tkivima. Utvrđeno je da više od 90 različitih enzima i proteina sadrži Cu u različitim količinama [23].

2.3.2. Antimikrobna svojstva bakra u medicinskim implantatima

Od upotrebe u drevnim civilizacijama, bakar ima utvrđenu povijest kao antimikrobno sredstvo. Antibakterijska svojstva bakra spominju se već u Hipokratovim knjigama iz 3000. godina prije Krista. 1962. godine je bakar dokumentiran u bazi podataka Scopus kao tvar koja se može koristiti kao antibakterijski premaz, a razvoj i upotreba bakra u medicinske svrhe prikazani su u tablici 2. Agencija za zaštitu okoliša Sjedinjenih Država (US EPA) priznala je 2008. godine bakar i njegove legure kao učinkovite antimikrobne površine, sposobne ubiti oko 99,9% bakterija u 2 sata [24]. Opsežna istraživanja utvrdila su učinkovitost i mehanizam antimikrobnog djelovanja bakra protiv mikroorganizama. Proces je višestruk, a primarni cilj antimikrobnog djelovanja bakra je stanična stijenka. Elektrostatske interakcije iona bakra (Cu^+ i Cu^{2+}) s elektronegativnim skupinama na membrani bakterijske stanice, kao što su tiol ili karboksil, uzrokuju pucanje membrane. Afinitet tiola prema Cu^+ i tendencija Cu^{2+} da stvara reaktivne kisikove spojeve (ROS) dodatno oštećuju stanične proteine i lipide, te na kraju uništavaju sav genetski materijal, što dovodi do smrti stanice [25]. Kod kontakta s virisima, ioni bakra oslobođeni s površine dovode do degradacije RNK i poremećaja membrane virusa.

Tablica 2. Vremenski prikaz događaja i otkrića vezanih uz upotrebu bakra u medicinske svrhe [24]

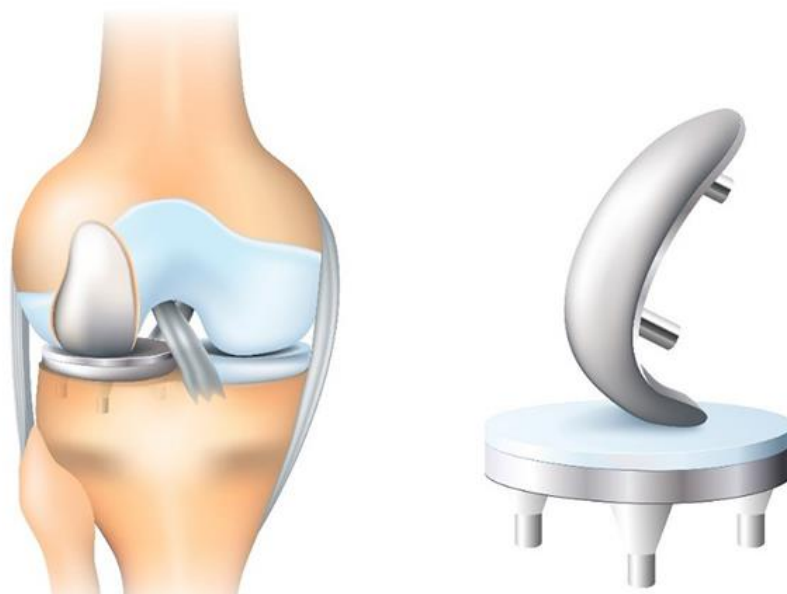
Godina	Događaj/otkriće
1930.	Prvi zapisi o antifungalnim svojstvima bakra
1958.	Prvo korištenje bakra kao antivirusnog sredstva
1970.	Prva upotreba bakrenih intrauterinih uložaka (IUD)
1975.	Prvi zapis o antibakterijskoj učinkovitosti bakra
1983.	Prvi klinički dokazi o biocidnosti bakra
2003.	Prvo in-vivo istraživanje o bakrenim implatatima korištenih kod zeca
2004.	Prvi bolnički zavoji sa bakrenim premazom
2006.	Dokazana antimikrobna svojstva u borbi sa bakterijama otpornima na antibiotike. Izum bolničkih plahta i čarapa sa bakrenim premazom
2008.	Agencija za zaštitu okoliša SAD-a izvjestila o antimikrobnoj učinkovitosti bakra
2021.	Agencija za zaštitu okoliša SAD-a izvjestila o antivirusnoj učinkovitosti bakra protiv SARS-CoV-2

2.3.3. Upotreba i trajnost implantiranog bakra

Biomaterijali su prirodni ili sintetički materijali koji dolaze u kontakt s krvlju, tkivom i tjelesnim tekućinama pacijenta. Zahvaljujući svojim izuzetnim strukturnim svojstvima i širokoj upotrebi u protetici, dijagnostici, terapiji, koriste se za unapređenje kvalitete života pacijenta [26]. Implantati ili sintetski koštani nadomjesci predstavljaju biomaterijale, a njihova uloga je zamijeniti prirodnu kost, obnoviti koštanu masu i uklopiti se u tkivo čovjeka bez štetnih utjecaja na njegovo zdravlje. Upotreba koštanih nadomjestaka ili implantata koristi se kod lokalnih bolesti kosti koje zahtijevaju uklanjanje koštanog tkiva, kod trauma, infekcija kosti i slično. Porastom životnog vijeka sve su češći problemi prijeloma i krhkosti kostiju, odnosno povećava se i potreba za ortopedskim operacijama, a samim time i implantatima [27].

Implantati imaju široku primjenu u neurokirurgiji, kardiovaskularnoj kirurgiji, ortopedskoj kirurgiji, urologiji, ginekologiji i stomatologiji. Uobičajeni primjeri implantata su: spinalni i neurološki stentovi, kardiovaskularni stentovi, kateteri, pacemakeri i srčani zalisci, protetski zglobovi, uroginekološki kirurški implantati i materijali za ispune zubi [28].

Implantati se ugrađuju u gotovo sva anatomska mjesta u tijelu za liječenje različitih medicinskih poremećaja i djeluju u interakciji s gotovo svim vrstama tkiva. Godišnje se u svijetu izvodi približno 10 milijuna zahvata zubnih implantata, dok se zahvati kuka i artroplastike koljena (slika 8) u Americi godišnje izvedu preko milijun puta [29]. Posljednjih godina, na temelju važne uloge bakra u tijelu, sve veći broj istraživača pokušava iskoristiti povoljne učinke bakra za razvoj novih biomedicinskih materijala za dobrobit ljudskog tijela. Sve više studija pokazalo je da metalni biomaterijali koji sadrže bakar pokazuju izvrsna svojstva u zaštiti kardiovaskularnog sustava, antibakterijske učinke i poticanju cijeljenja prijeloma kosti [23]. Bakar se također koristi u zavojima za rane za sprječavanje infekcija i poticanje zacjeljivanja rana, te kao antibakterijski premaz za površine implantata zbog svoje niske in vivo toksičnosti. Primjenom bakra u medicini smanjuju se infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi (HAI) [30].



Slika 8. Primjer upotrebe implantata [31]

Zubni implantati su titanski vijci koji se kirurški ugrađuju u čeljusnu kost na mjestu izgubljenog zuba, služeći kao umjetni korijen na koji se postavlja krunica, most ili proteza što je prikazano na slici 9 [32]. Implantati su najčešće izrađeni od titana ili legura poput Ti-Cu, zbog njihove biokompatibilnosti, otpornosti na koroziju i povoljnih mehaničkih svojstava. Proces oseointegracije, u implantat srasta s kosti, ključan je za stabilnost i dugotrajnost implantata. Zubni implantati nude niz prednosti u usporedbi s konvencionalnim protetskim rješenjima poput mostova i proteza; estetski izgled i funkcionalnost. Implantati omogućuju prirodan izgled zuba i obnavljaju funkciju žvakanja bez kompromisa za okolne zdrave zube, očuvanje čeljusne kosti. Za razliku od mostova i proteza, implantati stimuliraju čeljusnu kost, sprječavajući njezinu resorpciju i održavajući strukturu lica, dugotrajnost i pouzdanost. Uz pravilnu njegu i oralnu higijenu implantati imaju visok postotak dugoročnog uspjeha, često preko 95% u desetogodišnjem periodu. Uspjeh implantacije i oseointegracije ovisi o nizu čimbenika, uključujući lokalne i sistemske uvjete koji mogu utjecati na krajnji ishod terapije. Među najvažnijim lokalnim čimbenicima rizika su dob, spol, konzumacija alkohola, pušenje, oralna higijena, bruksizam te kirurške tehnike ugradnje implantata. Sistemski čimbenici rizika uključuju dijabetes, kardiovaskularne bolesti, zračenje i osteoporozu. Implantoprotetska terapija sve se češće koristi kao primarni izbor kod pacijenata srednje i starije dobi zbog visoke prednosti koje značajno poboljšavaju kvalitetu života. Ova terapija omogućuje estetsku i funkcionalnu rekonstrukciju žvačnog sustava, čime se uspješno nadomještaju izgubljeni zubi. Alkohol može negativno utjecati na procese obnove kosti jer inhibira osteoblaste, stanice odgovorne za formiranje kosti, što dovodi do smanjenog volumena kosti i povećanog rizika od parodontitisa. Iako alkohol nije apsolutna kontraindikacija za implantoprotetsku terapiju, pušenje predstavlja značajniji rizik jer nikotin usporava zacjeljivanje rana, povećava nakupljanje plaka i rizik od gingivitisa, parodontitisa i resorpcije alveolarnog grebena. Za uspješnu implantoprotetsku terapiju ključno je stanje kosti na mjestu implantacije. Veći volumen i gustoća kosti, osobito u mandibuli, značajno povećavaju šanse za zadržavanje implantata [33, 34].

Novi materijali poput legura titana s dodatkom bakra (Ti-Cu) razvijeni su kako bi se poboljšala antibakterijska svojstva i smanjio rizik od periimplantitisa, upalne bolesti oko implantata koja može uzrokovati gubitak kosti i implantata.

Bakar, kao sastavni dio legure, poznat je po svojim antimikrobnim svojstvima, a dodatak bakra titanskim implantatima ne narušava čvrstoću ni otpornost na koroziju titana, što ga čini idealnim za dentalne primjene. Implantati s Ti-Cu legurom predstavljaju značajan napredak u dentalnoj medicini i mogu se posebno preporučiti za pacijente s povećanim rizikom od infekcija ili onima s prethodnim problemima s periimplantitisom. Njihova otpornost na infekcije i poboljšana oseointegracija čine ih idealnim rješenjem za složnije implantoprotetske slučajeve [33, 34].



Slika 9. Prikaz strukture zubnog implantata [32]

Ugradnja zubnih implantata može dovesti do ozbiljnih infekcija koje zahvaćaju i tvrdo i meko tkivo koje okružuje zubni implantat. U kasnijoj postoperativnoj fazi glavni uzrok gubitka implantata je kolonizacija mikroba na površini implantata, koja dovodi do mukozitisa, te ako se ne liječi napreduje do periimplantitisa, a gram-negativna bakterija *Porphyromonas gingivalis* jedna je od glavnih uzročnika periimplantitisa [35]. Nakon što se stvori biofilm bakterija na površini implantata i upalna reakcija oko implantata, nijedan tretman ne može jamčiti potpuni uspjeh uklanjanja biofilma, te je u takvom slučaju potrebno ukloniti implantat. Stoga je veoma bitno da materijali od kojih se izrađuju dentalni implantati imaju premaz sa antimikrobnim svojstvima [35]. Provedena su istraživanja o primjeni bakra u procesu izrade materijala koji se koristi kao antibakterijski nehrđajući čelik u medicinske svrhe. U istraživanjima se navodi kako nehrđajući čelik tipa 304 koji sadrži bakar može ubiti bakteriju *Porphyromonas gingivalis* odgovornu za nastajanje paradentoze zubi. Dokazano je da legura Ti-Cu ima antimikrobno djelovanje i znatno smanjuje učestalost infekcije kostiju [36]. Odgovarajuća količina bakra dodana je u čisti titan, kako bi se proizvela legura Ti-Cu koja je imala antibakterijska svojstva, a koristila se kao materijal za implantante u stomatološke svrhe. Milan i sur. razvili su premaze koji su poboljšani dodatkom bakra na leguri titana za koštane implantate, koje su pokazale osteogeni i angiogeni odgovor. Nakon inkubacije bakterijskog soja *P. gingivalis* tijekom 72 sata, stvaranje biofilma je značajno smanjena, čime je poboljšana učinkovitost takvih implantata. Također, provedeno je istraživanje učinka Cu-TiO₂ premaza na titaniju. Istraživanje in vitro je pokazalo da premaz može stimulirati rast, pričvršćivanje i diferencijaciju stanica MC3T3-E1 (linija mišjih stanica porijeklom iz kostiju lubanje). In vivo testovi pokazali su da premaz može poboljšati osteogenezu i potaknuti stvaranje nove kosti [37]. Nadalje, Shahid i sur. uspoređivali su učinkovitost preventivnih metoda i mogućnosti različitih titanskih implantata obloženih bakrom u smanjenju infekcija povezanih s implantatima. Kod zubnih implantata, postoperativna infekcija dovodi do propadanja okolnih kostiju, a utječe i na trajnost implantata. Primjena Ti-Cu legure kao modernog dentalnog implantata za izbjegavanje stvaranja biofilma *Streptococcus mutans* i *Porphyromonas gingivalis* na površini dentalnih implantata je od velike pomoći. U usporedbi s titanom, mikroskopske slike tijekom 24 sata otkrile su znatno smanjenje održivosti biofilma *S. mutans* i *P. gingivalis* na površini Ti-Cu legure. Pod transmisijskim elektronskim mikroskopom (TEM), oba mikroba u kontaktu s površinom Ti-Cu legure pokazala su poremećene membrane,

te nepravilne i smanjene koncentracije iona u citoplazmi, dok su mikrobi u kontaktu s površinom titanske legure pokazali pravilnu morfologiju s očuvanom membranom [38, 39].

Iako su mnoga istraživanja pokazala da materijali koji sadrže bakar pokazala snažno antibakterijsko djelovanje kao i dobru biokompatibilnost srodni antibakterijski mehanizmi Cu^{2+} još uvijek nisu dovoljno istraženi [40].

Posljednjih godina istraživanja su većinom usmjerena na ispitivanje povezanosti nanočestica bakra i antimikrobnih svojstava. Nadalje, zbog velike učinkovitosti bakra u eliminaciji virusa SARS-CoV-2, antimikrobni premaz na bazi bakrenih nanočestica nanosio se na komplete medicinske osobne zaštitne opreme koju je koristilo medicinsko osoblje u borbi sa korona virusom [24].

Korištenje implantata kao što su kateteri, protetika i razni drugi uređaji promijenili su koncept medicine, posebice tijekom zadnjih dva desetljeća. Međutim, progresivna upotreba implantata povezana je s povećanim rizikom od infekcija dobivenih u bolnici koje su sve češće, a prate ih teške komplikacije. Infekcije koje su dobivene u bolnicama a povezane su s ugradnjom implanta u Americi čine približno 26% svih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi, a u tablici 3 su prikazani glavni uzročnici bakterijskih infekcija. Jedan od preventivnih pristupa sprečavanja ovakvih vrsta infekcija uzrokovanih implantiranjem implantata u novije vrijeme je izrada materijala za izradu implantata koji na sebi imaju premaz sa antimikrobnim djelovanjem a koje ima i bakar [40, 41].

Tablica 3. Pregled glavnih vrsta bakterija i vrsta implantata na kojem se stvara biofilm [38]

Vrsta bakterije koja stvara biofilm	Vrsta implantata
<i>Staphylococcus aureus</i>	umjetni kuk, umjetni zglobovi, grudni implantati, protetski srčani zalisci, srčani pacemakeri, zatvarači cerebrospinalne tekućine, endotrahealne cijevi, centralni venski kateteri, protetski uređaji za erektilnu disfunkciju
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	umjetne glasovne proteze, umjetna proteza kuka, umjetni zglobovi, grudni implantati, protetski srčani zalisci, zatvarači cerebrospinalne tekućine, endotrahealne cijevi, urinarni kateteri, centralni venski kateteri, protetske naprave za erektilnu disfunkciju
<i>Enterococci</i>	grudni implantati, ortopedski implantati, intrauterini kontracepcijski uređaji, centralni venski kateteri, urinarni kateteri, zatvarači cerebrospinalne tekućine, umjetna proteza kuka, protetski srčani zalisci
<i>Beta-hemolytic Streptococci</i>	umjetna proteza kuka, ortopedski implantati
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	umjetna proteza kuka, endotrahealne cijevi, centralni venski kateteri, kontaktne leće, ortopedski implantati
<i>Escherichia coli</i>	umjetna proteza kuka, ortopedski implantati

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	urinarni kateteri, centralni venski kateteri
<i>Proteus mirabilis</i>	umjetna proteza kuka, urinarni kateteri, ortopedski implantati
<i>Micrococcus species</i>	intrauterini kontracepcijski uređaji
<i>Bacteroides species</i>	umjetna proteza kuka, ortopedski implantati
<i>Streptococcus viridans</i>	protetski srčani zalisci
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	umjetne glasovne proteze
<i>Streptococcus sobrinus</i>	umjetne glasovne proteze
<i>Streptococcus mitis</i>	umjetne glasovne proteze
<i>Streptococcus salivarius</i>	umjetne glasovne proteze
<i>Rothia dentocariosa</i>	umjetne glasovne proteze

Primjena materijala u sprečavanju bolničkih infekcija nije još potpuno jasna niti dovoljno istraжена. Također, navedene infekcije često dovode do neuspjeha protetskog implantat što dovode do zamjene implantata. Navedene infekcije teško je dijagnosticirati, odnosno identificirati točnog uzročnika i profilirati njegovu osjetljivost na lijekove, te ih je često teško liječiti zbog antimikrobne otpornosti i postojanosti. Bakterijska kontaminacija kod infekcija povezanih s implantatima obično započinje tijekom kirurških zahvata. Kod ugradnje ortopedskog implantanta same infekcije se većinom razvijaju unutar 3 mjeseca od kirurškog zahvata i poznate su pod nazivom rane postoperativne infekcije.

Bakar se najčešće u implantantima koristi u obliku legura ili kao premaz na samim implantatima koji djeluju antibakterijski, te otpuštanjem antibakterijskih svojstava sprečavaju početnu kolonizaciju i stvaranje biofilma bakterija na implantiranim površinama [43]. Fotoaktivni premazi na bazi bakra temelje se na sposobnosti proizvodnje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) u prisutnosti vidljivog ili ultraljubičastog zračenja. Različite nanočestice bakrenih oksida inhibiraju mikrobe u pogledu njihovog fotogeneriranog oksidativnog stresa [44].

Pri izradi implantata od titana koristi se premaz od bakra zbog svojih iznimnih antimikrobnih svojstava i zbog sposobnosti angiogeneze. Na titanov dioksid se sol-gel tehnikom nanosi premaz koji sadrži bakar. Biomaterijal sa premazom od bakra koji je antimikrobnih svojstava sprječava prijanjanje bakterija tijekom ranih faza infekcije i inhibiraju povećanje broja bakterija u kasnijim fazama postoperativnih infekcija. Utvrđeno je da su ti premazi učinkoviti u smanjenju broja bakterija soja *S. epidermidis* koji ima potencijal stvaranja biofilma bakterija. Štoviše, rast bakterija također je smanjen u okolnom tkivu zbog otpuštanja bakrovih iona što je potvrđeno in vitro metodom na laboratorijskim životinjama [39, 45, 46]. Utvrđen je i pozitivan utjecaj bakrenih premaza na diferencijaciju matičnih stanica koštane srži u osteoblaste o čemu ovisi regeneracija kostiju. Nakon ugradnje, a tijekom osteointegracije odnosno procesa sraštavanja implantata sa okolnom kosti, organizam prepoznaje implantat kao strano tijelo, a stvaranje novih primarnih kostiju i pregradnja postojećih kosti igra ulogu u dugotrajnoj stabilnosti implantata. Na regeneraciju kosti uvelike utječe i proces angiogeneze, odnosno proces kroz koji se nove krvne žile formiraju iz već postojećih žila, jer stvaranje i dotok nove krvi pospešuje dopremu hranjivih tvari i regeneraciju kostiju posebno kod većih prijeloma kostiju [39].

Shadid i sur. su ispitivali nanocijevi od titanovog dioksida s različitim koncentracijama bakra u premazu koji se nanosi na nanocijevi. Zabilježili su da je kod nanocijevi koje su u premazu imale samo 1% bakra značajno smanjen broj prijanjajućih bakterija u usporedbi s netretiranim površinama od titanijeva dioksida bez bakrenog premaza. Osim toga, u nanocijevima sa

bakrenim premazom pojava prijanjanja bakterija je odgođena za dodatnih 48 sati. Također, ista studija je pokazala da su nanocijevi titanovog dioksida sa bakrenim premazom učinkovitije protiv vrste *Escherichie coli* nego protiv vrste *Staphylococcus aureus* [38, 45, 46]. Ispitivana je antimikrobna učinkovitost bakra na 25 različitih sojeva bakterija (16 *Enterobacteriaceae*, 5 *Staphylococci* i 4 *Pseudomonas*) izoliranih iz zdravstvenih ustanova u Alžiru. Korištena je koncentracija od 400 g/mL bakra, što je rezultiralo inhibiranjem ravnice soja *Staphylococci* za 60%, *Pseudomonas* za 25% i *Enterobacteriaceae* za 43,75%.

Jedna od upotreba implantiranog bakra su i intrauterini ulošci (IUD) ili takozvana „spirala“. Bakreni intrauterini uložak (Cu-IUD) prvi je put stavljen na tržište u ranih 1970-ih. Ima široku primjenu zbog velike učinkovitosti, niske cijene, te dugotrajnog djelovanja. Trećinu globalnih korisnika Cu-IUD čine žene koje žive na području Azije. Bakreni intrauterini ulošci su izrađeni od bakrene žice ili cijevi oko fleksibilnog polimernog materijala u obliku slova T ili U [47]. Spirala djeluje na principu stvaranja procesa lokalizirane sterilne upale u maternici koja se javlja kao odgovor tijela na strano tijelo. Bakreni intrauterini ulošci dovode do promjena u sastavu stanica i tekućine u tkivu maternice, što smanjuje ne samo održivost spermija, nego i receptivnost endometrija za implantaciju embrija. Model T380A se najčešće upotrebljava zbog svoje najbolje efikasnosti i najdužeg perioda korištenja već više od 10 godina [48]. Stanice u tkivima koje okružuju Cu-IUD su izložene ionima bakra koje uložak ispušta. Sveučilište iz Argentine je dokazalo da ioni bakra otpušteni iz umetnute Cu-IUD imaju citotoksične i genotoksične učinke na stanice sisavaca in vitro [22]. Uočeno je smanjenje aktivnosti mitohondrija kada je koncentracija Cu iona bila više od 7,42 mg/L, a značajno smanjenje vijabilnosti stanica uočeno je kod 10,85 mg/L. Genitalni trakt bio je izložen 25-80 µg/dan Cu iona, što je rezultiralo oštećenjem tkiva maternice. Nadalje, kontinuirana visoka koncentracija oslobođenih Cu iona može dovesti do nakupljanja Cu, a također dovodi do kronične sustavne izloženosti. Ono što je najvažnije, Cu ioni oslobođeni iz Cu-IUD-a dovode do citotoksičnosti stanice, ne samo na mjestu implantacije, već i u udaljenim tkivima kao što su jetra, bubrezi, slezena i pluća. Istraživanja i podaci o potencijalnoj sustavnoj toksičnosti Cu-IUD-a su rijetka.

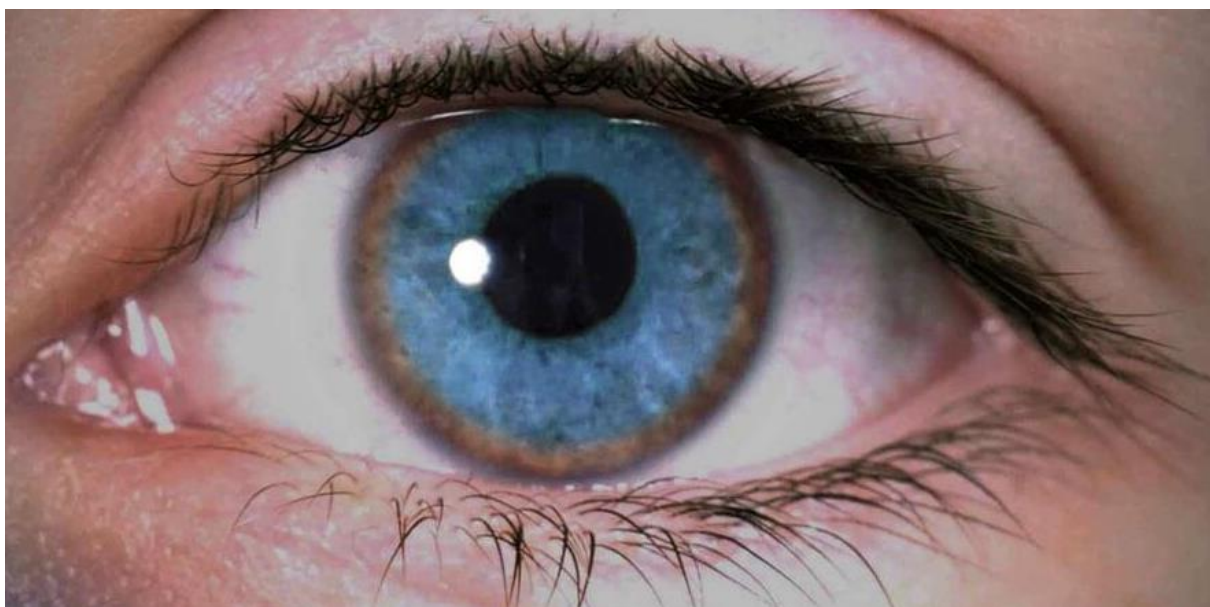
Izvanredna antimikrobna svojstva bakra čine ga idealnim premaznim materijalom za ručke na vratima, ograde na krevetima, zahodske površine, pladnjeve i druge predmete i površine koje se koriste u bolničkom liječenju. U 10-tjednom istraživanju u britanskoj bolnici plastične, kromirane i aluminijske površine zamijenjene su mesingom, od 60% ili 70% bakra. U usporedbi s dotad upotrebljivanim površinama, mesing je rezultirao 90-100% inaktivacijom MSSA, enterokoka rezistentnog na vankomicin, i *E. coli*. U drugom su istraživanju na sličan način zamijenjene bolničke površine legurama bakra, te su rezultati pokazali da je smanjena površinska kolonizacija bakterija i gljivica, što je smanjilo bolničke infekcije za čak 58% u tom periodu. Zbog inherentnog antimikrobnog djelovanja cinka u kombinaciji s bakrom, čak i pri niskim koncentracijama bakra, postoji značajno antivirusno djelovanje. Nikal s druge strane, nema intrinzična antimikrobna svojstva, tj. povećanje sadržaja bakra ima proporcionalan utjecaj na aktivnost. Usporedba mjedi i CuNi, oba sa 70% bakra, otkrila je da mjed brže inaktivira ljudski koronavirus (HuCoV-229E). Nakon 30 minuta, na mjedi je zapaženo smanjenje virusnih čestica od 4 logaritma u usporedbi sa smanjenjem od samo 1 logaritma na CuNi nakon 2 sata. Sinergija između bakra i cinka pokazala je da mjed može biti isplativa opcija za velike površine poput onih u bolnicama. Drugo istraživanje je proučavalo antibakterijsko djelovanje mesinga (80% bakra) protiv MRSA-e i izvijestilo o smanjenju broja bakterija od 4 logaritma unutar 3 sata u usporedbi s nikakvim značajnim smanjenjem na nehrđajućem čeliku nakon 6 sati. Mjed i bronca imaju izvrsnu antimikrobnu učinkovitost, a aktivnost legura raste proporcionalno s koncentracijom bakra. Antivirusni mehanizam kod mjedi i bronce djeluje po principu oslobađanje iona bakra koji podržavaju Fentonovu reakciju, a ona dovodi do proizvodnje hidroksilnih radikala. To je utvrđeno korištenjem kelatora iona

bakra, s mjedi i bakrom izloženim ljudskom koronavirusu (HuCoV-229E). Kelatori su zaštitili virus povećavajući vrijeme potrebno za inaktivaciju, što ukazuje da je oslobađanje iona bakra važno u mehanizmu inaktivacije [30].

2.3.4. Posljedice implantiranog bakra na zdravlje ljudi

Ukoliko je bakar u tijelu u obliku slobodnih (nevezanih) iona, putem genskih mehanizama se ugrađuju u apoproteine da bi se spriječilo nakupljanje bakra u tijelu u koncentracijama koje su toksične [19, 20]. Bakar koji je višak u metabolizmu izlučuje se iz tijela preko žuči, te mali dio preko urina [49]. Koncentracija bakra u tijelu može biti snižena i povišena. Manjak bakra u tijelu rezultira pojavom simptoma koji se razlikuju ovisno o tome koliko dugo je u organizmu prisutan nedostatak bakra. Rana faza nedostatka bakra praćena je simptomima poput bljedi la, hipopigmentacije kože, hipokromne anemije, neutropenije, osteoporoze, dok je u kasnijoj fazi moguća pojava neuroloških poremećaja. Posljedica dugotrajnog nedostatka bakra u organizmu su bolesti poput karcinoma kore nadbubrežne žlijezde, Cushingove bolesti, hemolitičke anemije, nefroze, hemokromatoze, celijačne bolesti, Wilsonove bolesti i Menkesova sindroma [24]. Wilsonova bolest je autosomno recesivni poremećaj koji nastaje kao posljedica mutacije u genu ATP7B koji kodira integralni protein ATP7B koji je odgovoran za prijenos bakra u stanicu, te za izlučivanje bakra iz stanice. Nalazi se u Golgijevom tijelu u stanicama jetre i mozga gdje uravnotežuje razinu bakra u tijelu izlučivanjem viška bakra u žuč i krvnu plazmu, a u manjim količinama ga ima u mozgu, bubrezima, te posteljici. Također, Wilsonova bolest predstavlja nasljeđenu toksičnost odnosno urođenu toksičnost.

Bakar se u čovjeku nakuplja postepeno od rođenja, te potiče stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva koji uzrokuje cirozu jetre. Koncentracija bakra iz seruma se smanjuje, te se bakar premješta u organe poput jetre, bubrega i očiju gdje se nakuplja, odnosno vrijednosti slobodnog bakra su povišene. Uzrokuje teška oštećenja reproduktivnih organa i bubrega, uništava mozak, te uzrokuje hemolitičnu anemiju, a česta je oslabljena i niža aktivnost osteogeneze. Čest simptom trovanja bakrom je i takozvani zlatni ili zelenkasti Kayser-Fleischerov prsten koji predstavlja bakar koji se nagomilao oko šarenice i rožnice (slika 10) [22, 49, 50]. I nedostatak i višak bakra uzrokuju poremećaj metabolizma koji dovodi do oštećenja kostiju, tako što smanjuje proliferaciju i diferencijaciju stanica koje rastvaraju koštano tkivo, a utječe i na sposobnost resorpcije i taloženja kosti [22].



Slika 10. Kayser-Fleischerov prsten [51]

Nedostatak bakra može dovesti do teških intelektualnih poteškoća, povraćanja, proljeva, poremećaja kalcifikacije kostiju, mijelopatije, neuropatije, neutropenije, hipokromne anemije itd. Višak odnosno trovanje bakom dovodi do gastroenteritisa s mučninom, proljevom i povraćanjem, te anurije i hemolitične anemije, koje mogu imati smrtonosan ishod. U ranoj trudnoći, nedostatak bakra uzrokuje velike deformacije organa kod fetusa, a može dovesti i do neuroloških i imunoloških abnormalnosti kod novorođenčadi [27].

Menkesov sindrom ili „sindrom neraščeljane, kovrčave kose“ je nasljedna, urođena metabolička bolest nedostatka bakra koju uzrokuje poremećeni unos i prijenos bakra u tijelu, a karakterizira ju progresivno neurološko oštećenje kao i oštećenje pluća i smrt u djetinjstvu. Bolest je uzrokovana genskom promjenom na X kromosomu, a najčešće se javlja kod muške djece [49]. Otkrio ju je i opisao 1962. godine pedijatar John Hans Menkes. Sindrom kovrčave odnosno neraščeljlane kose nosi ovaj naziv zbog posebne brončane boje i rijetke kovrčave kose. Bolest se najčešće javlja u dobi od 3 mjeseca djetetova života, a očituje se simptomima poput epileptičnih napadaja, nezadovoljstva, letargije odnosno umora i premora, te druga neurološka stanja (slika 11) [52].

Kod smanjenje koncentracije bakra u organizmu zabilježena je povećana lomljivost kostiju i smanjena mineralna gustoća kostiju. U prilog tome govori i niska koncentracija bakra u rezultatima testiranja krvog seruma kod bolesnika sa osteoporozom, lumbalnom osteopenijom, prijeloma bedrene kosti i unapredovalog trošenja zubiju [22].



Slika 11. Menkesov sindrom [53]

Povećana koncentracija bakra u organizmu (hiperkupremija) ili toksičnost bakra je češća i štetnija, a dovodi do otežanog vezanja drugih metalnih esencijalnih iona na mjesto njihova djelovanja. Nakon što ioni bakra prijeđu prag normalne koncentracije bakra u stanici, stanice postaju apoptotične i umiru. Javlja se kod anemije, akutne leukemije, zloćudnih tumora raznih vrsta, opstrukcije žučnih vodova, reumatske vrućice, sistemskog eritemnog lupusa, reumatoidnog artritisa, limfogranulomatoze, Addisonove bolesti, shizofrenije, reumatoidnoga artritisa, Hodgkinove bolesti, hipopituitarizma i tako dalje. Povećana koncentracija bakra u organizmu manifestira se u obliku simptoma poput: proljeva, grčeva, mučnine, povraćanja, tahikardije, bolova u želucu, nekroze jetre, hemolize, krvarenja gastrointestinalnog sustava, teških neuroloških defekata, a kod duljeg perioda toksičnosti bakra u organizmu čovjek pada u komu, te je velika mogućnost smrtnog ishoda ovakvoga stanja [24, 50].

Velika količina slobodnih radikala uzrokovana prevelikom koncentracijom bakra u organizmu uzrokuje lipidnu peroksidaciju i ometanje metabolizma kostiju što dovodi do smanjene čvrstoće kostiju i koštanog korteksa. Zabilježena je i korelacija između povećanja ukupnog broja prijeloma kostiju kod muškaraca i povećane koncentracije bakra u krvom serumu. Povećana koncentracija bakra u organizmu povezana je i sa drugim bolestima poput rahitisa i koštanih izraslina odnosno osteofita (slika 12) [22]. Dugotrajna izloženost povećanoj koncentraciji bakra uzrokuje suženje, fotofobiju, alergiju, rinitis, prekomjerno izlučivanje sline, razne poremećaje u središnjem živčanom i gastrointestinalnom sustavu, te poremećaje u bubrezima [27].



Slika 12. Rahitis kod djece [54]

Kako se posljednjih godina sve više upotrebljavaju premazi sa nanočesticama bakra, postoji opasnost od povećane toksičnosti bakrom upravo zbog nakupljanja nanočestica. Četiri glavna načina izlaganja ljudi nanočesticama su udisanje, dermalna penetracija, okularna izloženost i gutanje. Ovisno o veličini čestica, nanočestice mogu ostati u plućnom tkivu i mogu izazvati pojačani oksidativni stres i upalne reakcije zbog iritacije. Utvrđeno je da su nanočestice bakra (23,5 nm) toksičnije od mikročestica (17 μm), jer nanočestice lakše prodiru u tijelo [55]. Pojedinačne nanočestice bakra mogu se kretati između stanica ili prodirati kroz stanične membrane i na kraju ući u krvotok. Krvožilni sustav zatim igra važnu ulogu u širenju nanočestica od početnog mjesta izloženosti do različitih dijelova tijela i konačnog nakupljanja u organima [55].

3. ZAKLJUČAK

- Bakar se jedan od prvih metala koje je čovjek upotrebljavao, te je u 21. stoljeću jedan od najprisutnijih metala s kojima čovjek dolazi u doticaj. Unatoč velikog broja primjena bakra, najvažnija primjena za ljude je upotreba bakra u premazima pri izradi medicinskih implantata zbog postojanja izvanrednih antimikrobnih svojstava i odsutva toksičnosti, čime se nastoji poboljšati i produljiti ljudski život.
- Bakar je esencijalni element koji je neophodan za normalno funkcioniranje ljudskog organizma. Povišena ili smanjena koncentracija bakra u organizmu dovodi do raznih poremećaja koji posljedično mogu uzrokovati teške bolesti i otkazivanje organa, a ponekad i smrt.
- Korištenje bakrenih premaza pomaže u suzbijanju mikroorganizama i izbjegavanju nastanka infekcija povezanih s ugradnjom implantata koje predstavljaju ozbiljan medicinski problem, pa je i njihova prevencije vrlo važne.
- Istraživanjima je utvrđeno da bakar nije toksičan za ljude, odnosno da ispuštanje bakrenih iona koji svojim mehanizmima sprečavaju infekcije i klinička stanja pri upotrebi implantata ne prelaze koncentracije koje bi negativno utjecale normalno funkcioniranje ljudskog života.

4. LITERATURA

- [1] M. Mamić, D. Mrvoš-Sermek, V. Peradinović, N. Ribarić, *Kemija 7*, 2. izdanje, Alfa, str. 39 i 58., Zagreb 2020.
- [2] <https://enciklopedija.hr/clanak/metali> (Pristupljeno 29.04.2024.)
- [3] <https://chemnetschool.blogspot.com/2014/10/metali.html> (pristupljeno 29.04.2024.)
- [4] <https://bs.wikipedia.org/wiki/Bakar> (pristupljeno 29.04.2024.)
- [5] <https://www.enciklopedija.hr/clanak/5344> (Pristupljeno 29.04.2024.)
- [6] Royal society of chemistry chemistry <https://www.rsc.org/periodic-table/element/29/copper> (pristupljeno 30.04.2024.)
- [7] Copper in the energy transition: an essential, structural and geopolitical metal! | IFPEN (<https://www.ifpenergiesnouvelles.com/article/copper-energy-transition-essential-structural-and-geopolitical-metali>) (pristupljeno 01.05.2024.)
- [8] I. M. Najdenov, *Upravljanje procesima topljenja i rafinacije bakra u funkciji unapređenja energetske efikasnosti i ekonomske opravdanosti*, Univerzitet u Beogradu, Tehnološkometalurški fakultet, Beograd, 2013.
- [9] <http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/cu/index.html> (pristupljeno 11.05.2024.)
- [10] S. Tomašević, *Pirometalurški postupci dobivanja bakra*, Sveučilište u Zagrebu, Metalurški fakultet, Sisak, 2015.
- [11] <https://scienceinfo.com/extraction-of-copper-detailed-process/> (pristupljeno 11.05.2024.)
- [12] <https://www.britannica.com/science/copper> (pristupljeno 12.05.2024.)
- [13] <https://www.euroroal.hr/hr/article/36/bakar>; <https://www.europachemica.hr/bakar-ii-sulfat-modra-galica/>; <http://ba.natursimpesticide.com/fungicide/metalaxyl-copper-oxide.html>; <https://www.seebiz.eu/trzista/bakar-bi-u-buducnosti-mogao-biti-jos-trazeniji-evo-zasto/282922/>; <https://enterijer.ba/ideje-1/dekoracija/2822-sjaj-bakra-u-domu>. (Pristupljeno 13.05.2024.)
- [14] <https://www.greenspec.co.uk/building-design/copper-production-environmental-impact/> (pristupljeno 13.05.2024.)
- [15] <https://www.sciencephoto.com/media/458987/view/ok-tedi-mine-papua-new-guinea> (pristupljeno 13.05.2024.)
- [16] <https://edutorij-admin-api.carnet.hr/storage/extracted/e78bfca5-654d-4dcc-b431-7b505feb6fa4/kemija-1/m02/j04/index.html> (pristupljeno 14.05.2024.)
- [17] Y. Yuan, S. Jin, X. Qi, X. Chen, W. Zhang, K. Yang, H. Zhong, Osteogenesis stimulation by copper-containing 316L stainless steel via activation of akt cell signaling pathway and Runx2 upregulation, *J. Mater. Sci. Technol.* 35 (11), 2727–2733, 2019.
- [18] S. Jin, X. Qi, T. Wang, L. Ren, K. Yang, H. Zhong, In vitro study of stimulation effect on endothelialization by a copper bearing cobalt alloy, *J. Biomed. Mater. Res.* 106 (2), 561–569, 2018.
- [19] <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=12329> (pristupljeno 14.05.2024.)

- [20] <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Copper-HealthProfessional/> (pristupljeno 14.05.2024.)
- [21] <https://www.breyer.hr/hr/pretrage/sve-pretrage/bakar-u-serumu> (pristupljeno 16.05.2024.)
- [22] Z. Zhang, H. Tang, T. Du, D. Yang, The impact of copper on bone metabolism. *Journal of Orthopaedic Translation*, 47:125-131, 2024.
- [23] P. Wang, Y. Yuan, K. Xu, H. Zhong, Y. Yang, S. Jin, X. Qi, Biological applications of copper-containing materials. *Bioactive Materials*, 6(4), 916–927, 2021.
- [24] B. Štraus, L. Rumora, Elementi u tragu. U: Štrausova medicinska biokemija. D. Čvorišćec i I. Čepelak, urednice, *Medicinska naklada*, str. 402–405, Zagreb, 2009.
- [25] N. Bisht, N. Dwivedi, P. Kumar, M. Venkatesh, A. K. Yadav, D. Mishra, P. Solanki, N. K. Verma, R. Lakshminarayanan, S. Ramakrishna, D. P. Mondal, A. K. Srivastava, C. Dhand, Recent advances in copper and copper-derived materials for antimicrobial resistance and infection control, *Curr. Opin. Biomed.*, 24, 2022.
- [26] M. Z. Rubežić, A. B. Krstić, H. Z. Stanković, R. B. Ljupković, M. S. Randelović, A. R. Zarubica, Različite vrste biomaterija - struktura i primena - kratak pregledni rad, *Advanced Technologies*, 9(1), 69-79, 2020.
- [27] N. Karim, *Copper and Human Health- A Review*, Bahria University Medical & Dental College Karachi, 2018.
- [28] C. R. Arciola, D. Campoccia, L. Montanaro, Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion, *Nat Rev Microbiol*, 16: 397-409, 2018.
- [29] B. Fanelli, M. Marcasciano, S. Lovero i sur., Thoracic migration of silicone gel after breast implant rupture: a case report and literature review. *Eur J Plast Surg*. 2021.
- [30] J. O. Noyce, H. Michels, C. W. Keevil, Potential use of copper surfaces to reduce survival of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the healthcare environment, *Journal of Hospital Infection*, 63 (3) 289-297, 2006.
- [31] <https://www.svkatarina.hr/ortopedija-i-sportska-medicina/parcijalna-endoproteza-koljena> (pristupljeno 10.06.2024.)
- [32] <https://www.arenadental.hr/blog/sto-su-zubni-implantati/> (pristupljeno 17.06.2024.)
- [33] R. Liu, Y. Tang, L. Zeng, Y. Zhao, Z. Ma, Z. Sun, K. Yang, In vitro and in vivo studies of anti-bacterial copper-bearing titanium alloy for dental application. *Dental Materials*, 34(8), 1112–1126, 2018.
- [34] H. Schwabe, Utjecaj protetskih čimbenika na uspjeh implantoprotetske terapije, Završni specijalistički, Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, 2023.
- [35] M. Astasov-Frauenhoffer, S. Koegel, T. Waltimo, A. Zimmermann, C. Walker, I. Hauser-Gerspach, C. Jung, Antimicrobial efficacy of copper-doped titanium surfaces for dental implants, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 30, 84, 2019.
- [36] E. Zhang i sur., A new antibacterial titanium-copper sintered alloy: Preparation and antibacterial property. *Mater. Sci. Eng. C* 33, 4280–4287, 2013.

- [37] P. B. Milan, S. Khamseh, P. Zarrintaj, B. Ramezanzadeh, M. Badawi, S. Morisset, H. Vahabi, M. R. Saeb, M. Mozafari, Copper-enriched diamond-like carbon coatings promote regeneration at the bone-implant interface, *Heliyon*, 2020.
- [38] A. Shahid, B. Aslam, S. Muzammil, N. Aslam, M. Shahid, A. Almatroudi, K.S. Allemailem, M-Saqalein, M.A. Nisar, M.H. Rasool, M. Khurshid, The prospects of antimicrobial coated medical implants, *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.*, 21, 2021.
- [39] Y. Wu, H. Zhou, Y. Zeng, H. Xie, D. Ma, Z. Wang, H. Liang, Recent Advances in Copper-Doped Titanium Implants. *Materials* 15, 2342, 2022.
- [40] S. Jin, L. Ren, K. Yang, Bio-functional Cu containing biomaterials: a new way to enhance bio-adaption of biomaterials, *J. Mater. Sci. Technol.* 32 (9), 835–839, 2016.
- [41] L. Montanaro, P. Speziale, D. Campoccia i sur., Scenery of staphylococcus implant infections in orthopedics. *Future Microbiol*; 6: 1329–1349, 2011.
- [42] W. Zimmerli, Clinical presentation and treatment of ortho-paedic implant-associated infection. *J Intern Med*; 276: 111–119, 2014.
- [43] C. Adlhart, J. Verran, N. F. Azevedo i sur., Surface modifications for antimicrobial effects in the healthcare setting: a critical overview, *J Hosp Infect*, 99: 239–249, 2018.
- [44] Y. Li, W. Zhang, J. Niu, Y. Chen, Mechanism of photogenerated reactive oxygen species and correlation with the antibacterial properties of engineered metal-oxide nanoparticles. *ACS Nano*, 6: 5164–5173, 2012.
- [45] M. Haenle, A. Fritsche, C. Zietz i sur., An extended spectrum bactericidal titanium dioxide (TiO₂) coating for metallic implants: in vitro effectiveness against MRSA and mechanical properties, *J Mater Sci Mater Med*; 22: 381–387, 2011.
- [46] A. Mauerer, B. Lange, G.H. Welsch i sur., Release of Cu²⁺ from a copper-filled TiO₂ coating in a rabbit model for total knee arthroplasty, *J Mater Sci Mater Med*; 25: 813–821, 2014.
- [47] X. Zhao, Q. Liu, H. Sun, Y. Hu, Z. Wang, Chronic Systemic Toxicity Study of Copper Intrauterine Devices in Female Wistar Rats. *Medical Science Monitor*, 23, 3961–3970, 2017.
- [48] J. Gulija, "Odabir kontracepcije kod kroničnih bolesti", Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, 2023.
- [49] H. Tapiero, D. M. Townsend & K.D. Tew, Trace elements in human physiology and pathology. *Copper.*, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57(9), 386–398, 2003.
- [50] N. B. Roberts, A. Taylor, R. Sodi, Vitamins and Trace Elements. U: *Tietz Textbook Of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (6. izd.). Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT, Elsevier, str. 697–702, 2018.
- [51] <https://krenizdravo.dnevnik.hr/zdravlje/bolesti-zdravlje/wilsonova-bolest-uzroci-simptomi-i-lijecenje> (pristupljeno 28.07.2024.)
- [52] <https://rijetke-bolesti.com/rijetke-bolesti/biblioteka/meneksov-sindrom/> (pristupljeno 28.07.2024.)
- [53] https://en.wikipedia.org/wiki/Menkes_disease#/media/File:Neurodegenerative_Disease_with_Monilethrix_1.jpg (pristupljeno 28.07.2024.)

[54] <https://www.arz.hr/rahitis/>(pristupljeno 29.07.2024.)

[55] A. P. Ingle, N. Duran, M. Rai, Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: a review, *Applied microbiology and biotechnology* 98:1001-1009, 2014.

ŽIVOTOPIS:

OSOBNI PODACI

Ime: Lorena

Prezime: Prpić

Datum rođenja: 31.05.2002.

Mjesto rođenja: Zagreb

Adresa: Ivana Meštrovića 16

E-mail: lorena.prpic@gmail.com

OBRAZOVANJE

2009.- 2017. Osnovna škola 22. lipnja Sisak

2017. – 2021. Gimnazija Sisak

2021. – danas – Sveučilište u Zagrebu, Metalurški fakultet, preddiplomski sveučilišni studij

Sigurnost, zdravlje na radu i radni okoliš.

VJEŠTINE

Strani jezici: Engleski jezik B2

Rad na računalu: MS Office, Autocad

Vozački ispit: B kategorija