

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirna Mataić

**Analgezija dušikovim (I) oksidom u
porodništvu**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Alenke Boban Blagaić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Alenka Boban Blagaić

Popis skraćenica

N_2O – dušikov (I) oksid

O_2 - kisik

NMDA - N-metil-D-aspartat

Mg^{2+} - magnezijev ion (kation)

Zn^{2+} - cinkov ion (kation)

Na^+ - natrijev ion (kation)

Ca^{2+} - kalcijev ion (kation)

NO – dušikov (II) oksid

K^+ - kalijev ion (kation)

MDK – maksimalna dopuštena koncentracija

Co^+ - kobaltov (I) kation

Co^{2+} - kobaltov (II) kation

KoA – koenzim A

cGMP – ciklički adenzin monofosfat

ATP – adenzin trifosfat

NO-sintaza – sintaza dušikova oksida

Sadržaj

Sažetak

Summary

1.	Uvod	1
2.	Povijest	2
3.	Osjet boli.....	4
3.1.	Patofiziologija boli	4
3.2.	Put endogene modulacije boli.....	5
3.3.	NO analgezija.....	5
4.	Mehanizam djelovanja N ₂ O.....	7
4.1.	Djelovanje N ₂ O na NMDA receptor	7
4.2.	Djelovanje N ₂ O na dopaminergičke neurone.....	10
4.3.	Djelovanje N ₂ O na opioidne receptore	10
4.4.	Utjecaj N ₂ O na vitamin B ₁₂	10
5.	Primjena N ₂ O u porodništvu.....	12
6.	Indikacije za primjenu N ₂ O analgezije u porodništvu.....	14
7.	Prednosti primjene N ₂ O u odnosu na epiduralnu anesteziju	15
8.	Postupak.....	16
9.	Ograničenja i nuspojave N ₂ O.....	18
10.	Kontraindikacije za primjenu N ₂ O	19
11.	Utjecaj N ₂ O na tijelo	20
11.1.	Na fetus (novorođenče).....	20
11.2.	Na osoblje.....	20
11.2.1.	Reproduktivni sustav	20
11.2.2.	Hematopoetski sustav	21
11.2.3.	Živčani sustav.....	21
12.	Zaključak.....	22
13.	Zahvale	23
14.	Literatura:.....	24
15.	Životopis	31

Sažetak

Analgezija dušikovim (I) oksidom u porodništvu

Mirna Mataić

Dušikov (I) oksid je plinoviti agens koji se koristi kao analgetik u medicini. Iako je otkriven još u 18. stoljeću, u širu uporabu u medicini ulazi tek sredinom 20. stoljeća konstrukcijom anesteziološkog aparata za samostalnu primjenu inhalacijskih anestetika. Iako mehanizam djelovanja N₂O nije u potpunosti jasan, danas se smatra da svoje analgetske i anksiolitičke učinke ostvaruje otpuštanjem endorfina u središnjem živčanom sustavu te modulacijom puteva boli djelovanjem na različite ionske kanale i receptore. Kao 50%-tna smjesa N₂O i O₂ pogodan je za korištenje u porodništvu zbog brzog nastupa djelovanja, brze eliminacije iz organizma nakon prestanka korištenja te niske razine toksičnosti za roditelja i dijete. Koristi se za analgeziju i anksiolizu tijekom porođaja te manjih opstetričkih zahvata. Nosi manji rizik od nuspojava u odnosu na epiduralnu anesteziju te zahtijeva manje invazivnu tehniku. Najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, vertigo i disforija. Dosadašnja istraživanja nisu pokazala negativan utjecaj analgezije s N₂O na novorođenče. Dokazan je negativan utjecaj na zdravstveno osoblje izloženo malim količinama N₂O kroz duže vrijeme, ali uporabom modernih ventilacijskih i sustava za odvođenje otpadnih plinova mogući problemi kod osoblja svedeni su na minimum.

Ključne riječi: dušikov (I) oksid, bol, analgezija, porodništvo

Summary

Nitrous oxide in obstetric analgesia

Mirna Mataić

Nitrous oxide is a gaseous agent used as an analgesic in medicine. Being discovered in 18th century, it's wider use began in the middle of the 20th century after invention of anesthetic machine for the independent use of inhalation anesthetics. Although the mechanism of action of N₂O is not completely clear, it is nowadays considered that its analgesic and anxiolytic effects are achieved by the release of endorphin in the central nervous system and the modulation of pain pathways by acting on different ion channels and receptors. As a 50% mixture of N₂O and O₂, it is suitable for use in obstetrics because of rapid action, rapid elimination from the body after cessation of use, and low levels toxicity for mother and child. It is used for analgesia and anxiolysis during childbirth and minor obstetric interventions. It carries a lower risk of side effects than epidural anesthesia and requires less invasive technique. Most common side effects are nausea, vomiting, vertigo and dysphoria. Previous research did not show negative impact of N₂O analgesia on newborns. There has been a negative impact on health personnel exposed to small amounts of N₂O over a long period of time, but with the use of modern ventilation and discharging systems, potential health problems of personnel are minimized.

Key words: nitrous oxide, pain, analgesia, obstetrics

1. Uvod

Dušikov (I) oksid ili didušikov oksid ili dušični oksidul (zastarjeli naziv), u daljnjem tekstu N_2O , nezapaljivi je plin bez okusa i mirisa koji se u medicini koristi kao analgetik. Sastoji se od dva atoma dušika i jednog atoma kisika, a pri sobnoj temperaturi u tekućem je agregatnom stanju. Točan mehanizam djelovanja N_2O nije u potpunosti razjašnjen, no smatra se da svoje analgetske učinke ostvaruje inhibicijom NMDA receptora te stimulirajući endogeno otpuštanje endorfina (1). Zbog izazivanja euforije i smijeha, još se naziva i rajski plin ili plin smješakavac (2). Pogodan je za postizanje analgezije i anksiolize tijekom manjih operativnih zahvata, tijekom bolnih procedura u pedijatrijskoj populaciji (3,4), kao dodatna terapija kronične boli u onkoloških pacijenata (5) te u porodništvu tijekom urednog porođaja te malih opstetričkih zahvata. Uporabom 50%-tne smjese N_2O i O_2 smanjuje se rizik od nuspojava i komplikacija, uz optimalnu analgeziju (6). Moderni ventilacijski sustavi i sustavi za odvođenje otpadnih plinova smanjuju izloženost zdravstvenog osoblja i onečišćenje atmosfere na minimum (7,8).

2. Povijest

N_2O je prvi put sintetizirao engleski znanstvenik, filozof i teolog Joseph Priestely 1772. godine (9). Engleski kemičar Sir Humphry Davy krajem 1790-tih godina udisao je N_2O ispitujući njegov učinak na središnji živčani sustav (10). Premda je sintetiziran već u 18. stoljeću, njegova analgetska svojstva bila su skrivena još skoro cijelo jedno stoljeće. U početku je korišten kao rekreacijska droga uzrokujući euforiju i smjeh kod konzumenata. Pukom slučajnošću otkrivena su njegova analgetska svojstva (11). Godine 1844, stomatolog Horace Wells prvi je koristio N_2O kao analgetik tijekom ekstrakcije zuba. Iako je njegova demonstracija analgetskog učinka N_2O u Bostonu 1845. godine proglašena neuspješnom (djelomično smanjenje boli), Wells je 1848. godine priznat od Pariškog liječničkog društva kao izumitelj anestezije (11,12).

Tijekom 19. stoljeća N_2O se u analgeziji koristio u obliku 100% N_2O što je uzrokovalo čestu pojavu hipoksije (tzv. difuzijska hipoksemija) (13) i nesvjestice. Stanislav Klickovich, poljski liječnik i kirurg, prvi je u anesteziju uveo primjenu smjese N_2O i O_2 što je umanjivalo mogućnost nastanka neželjenih posljedica hipoksije (14).

U početku su korištene smjese omjera 80% N_2O : 20% O_2 ili 70% N_2O : 30% O_2 , što je uz istodobnu primjenu barbiturata, opioda i sličnih lijekova povećavalo rizik od nastanka neželjenih učinaka i komplikacija. Duboka je sedacija najčešće bila povezana s gubitkom svijesti, povraćanjem, aspiracijom ili ozljedama pri pokušaju dizanja u omamljenom stanju (15).

N_2O nije bio u širokoj upotrebi sve do 1934. godine kada je konstruiran prvi anesteziološki aparat za samostalnu primjenu inhalacijskog anestetika (James Minnit, Velika Britanija). Otad se njegova upotreba popularizira te se proširuje na veći dio europskih zemalja te Sjedinjene Američke Države (16).

U Velikoj Britaniji se 1961. godine pojavljuje fiksna kombinacija unaprijed pripremljene smjese 50% N₂O i 50% O₂ koja se prvo počinje primjenjivati pomoću aparata tvrtke Linde (tvorničko ime lijeka: Entonox). Američka Agencija za hranu i lijekove (US Food and Drug Administration) danas odobrava aparat tvrtke Cynosure (tvorničko ime lijeka: Nitronox). Unaprijed pripremljena smjesa omogućuje pravilnu raspršenost čestica i stalnu koncentraciju N₂O u udahnutom zraku. Time se smanjuje mogućnost primjene koncentracija N₂O bez odgovarajućeg učinka ili s pojavom neželjenih učinaka (17).

3. Osjet boli

3.1. Patofiziologija boli

Proces nocicepcije je širenje bolnog podražaja od periferije do kore velikog mozga i predstavlja kompleksnu interakciju perifernog i središnjeg živčanog sustava (18). Podražaj se prenosi od kože, preko unutrašnjih organa i mišićnokoštanog sustava do moždane kore. Dorzalni rog leđne moždine prvo je mjesto sinaptičkog prijenosa, integracije i modulacije nociceptivnih podražaja s periferije tijela. Integrirane nociceptivne informacije prenose se preko talamičkih struktura do somatosenzornog korteksa (18). Svaka razina prijenosa nocicepcije podložna je modulaciji. Dva najvažnija sustava koji kontroliraju razinu nocicepcije i antinocicepcije su sustav NMDA-receptora i opioidni sustav (19).

Lezija na periferiji tijela uzrokuje produljenu aktivnost C vlakana i pojačanu sinaptičku aktivnost u neuronima dorzalnih korijenova dovodeći do centralne senzitivacije (pojačane podražljivosti neurona stražnjih korijenova kralježničke moždine). Centralna senzitivacija posredovana je raznim neurotransmiterima među kojima su glutamat, tvar P i neurokinin. Jedan od mehanizama kojim nastaje centralna senzitivacija je aktivacija NMDA- receptora glutamatom. Stimulacija NMDA-receptora dovodi do povišenja unutarstaničnog Ca^{2+} koji aktivira NO-sintazu čime nastaje NO koji se otpušta u sinaptičku pukotinu gdje djeluje kao neurotransmiter. (19,20)

Centralna senzitivacija odgovorna je za hipersenzitivnost sinapsi i posljedičnu hiperalgeziju (pojačana osjetljivost na bol) (21) i alodiniju (bol uzrokovana običnim dodirrom) (22).

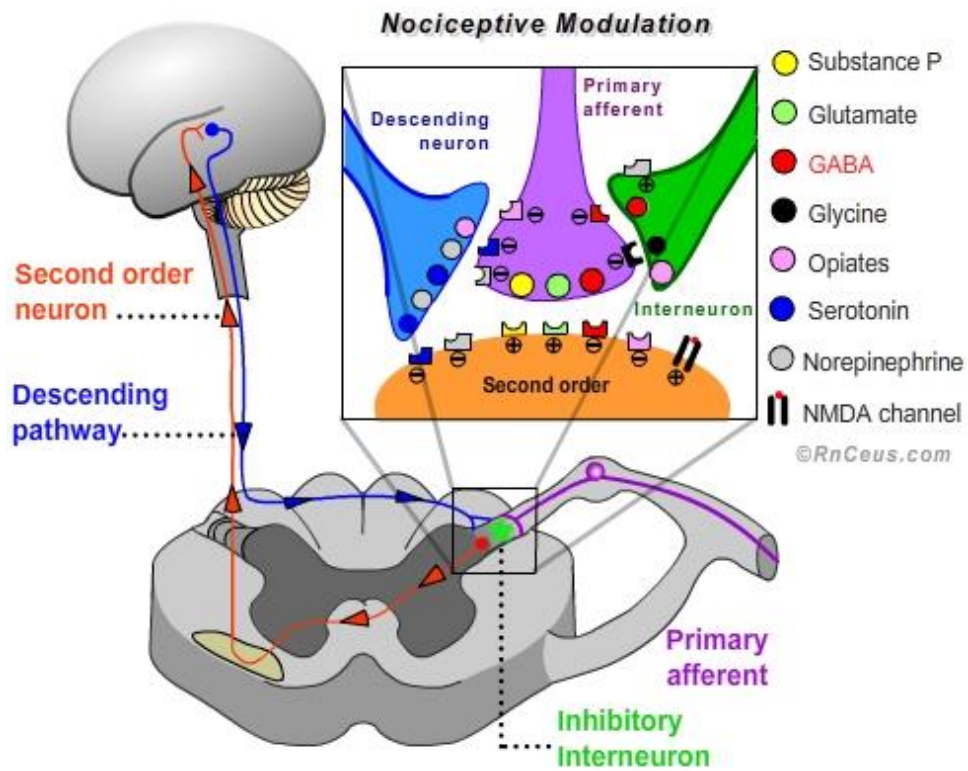
3.2. Put endogene modulacije boli

Za endogenu modulaciju boli odgovorni su intermedijarni neuroni u stražnjim rogovima kraljezničke moždine i silazni živčani putevi koji inhibiraju prijenos osjeta boli. Endogena modulacija osjeta boli kreće aktivacijom opioidnih i GABA receptora u periakveduktalnoj sivoj tvari mozga. Silazni glutamatni putevi prolaze kroz retikularnu formaciju i lokus ceruleus preko dorzalnih rogova kraljezničke moždine gdje tvore sinapse s primarnim aferentnim neuronima, neuronima drugog reda ili interneuronima. Silazni neuroni otpuštaju neurotransmitere (serotonin, noradrenalin,...) koji aktiviraju male interneurone koji otpuštaju opioide modulirajući dolazni osjet boli (19,23).

3.3. NO analgezija

Iako NO sudjeluje u stvaranju boli, dokazano je i njegovo analgetsko djelovanje. Istraživanja su pokazala da je za antinociceptivni učinak acetilkolina odgovorno endotelno otpuštanje NO te da samo otpuštanje NO ima analgetski učinak (20,24–26). Smanjenje boli uzrokovano otpuštanjem NO ovisi o unutarstaničnom signalnom putu cGMP-a (26).

Poznati analgetik morfij svoje analgetske učinke ostvaruje stvaranjem NO u primarnim nociceptivnim neuronima i posljedičnim otvaranjem ATP-ovisnih K^+ kanala. Hiperpolarizacija membrane nociceptivnih neurona je temelj blokade prijenosa osjeta boli tog analgetika (27).



Slika 1. Shema prijenosa bolnih podražaja. Dostupno na:
<http://www.rnceus.com/ages/nociceptive.htm>

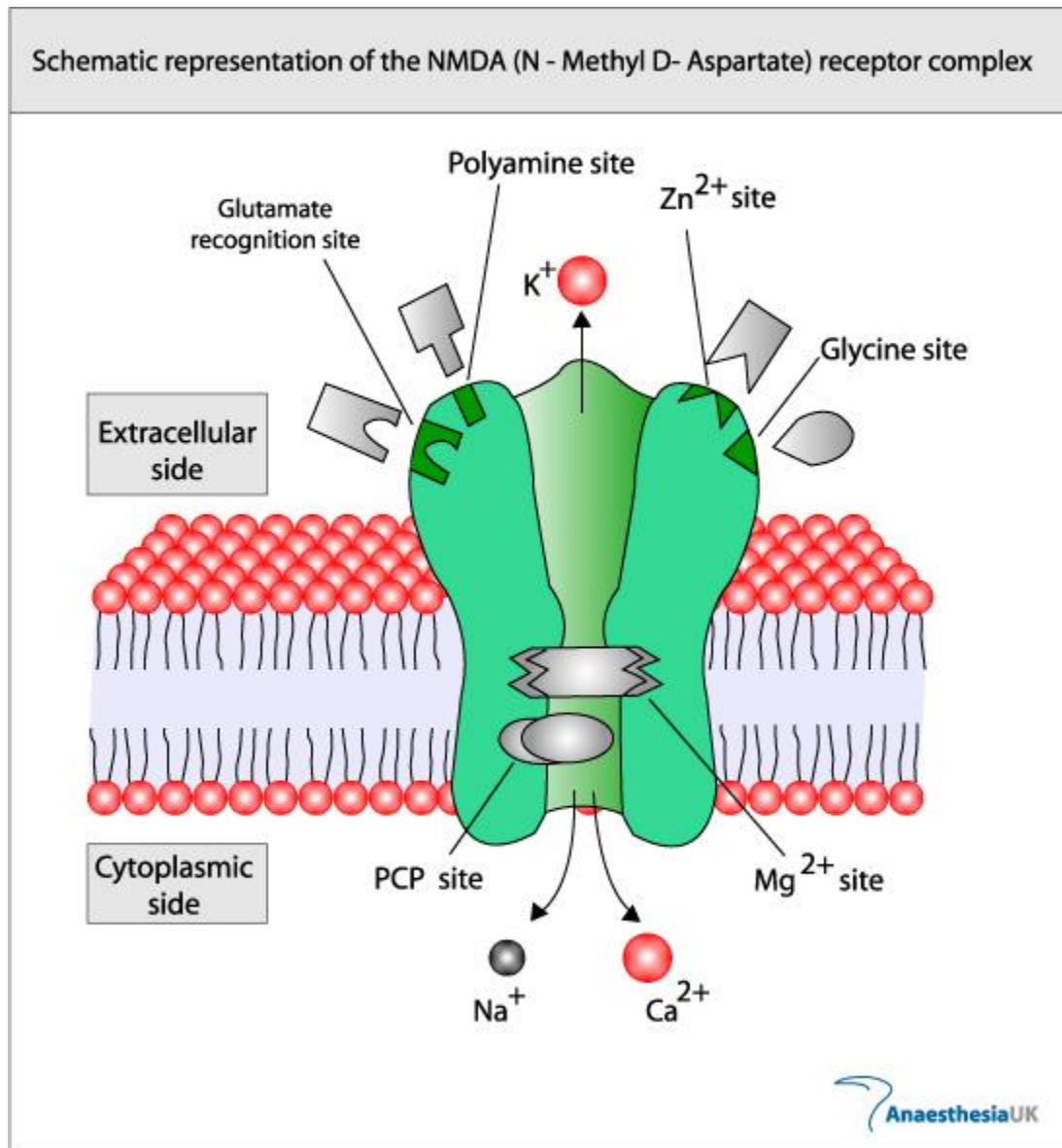
4. Mehanizam djelovanja N₂O

Iako točan mehanizam djelovanja N₂O nije u potpunosti razjašnjen, smatra se da svoje analgetske učinke ostvaruje stimulirajući endogeno otpuštanje endorfina te modulacijom različitih ionskih kanala i receptora u tijelu. Uglavnom inhibira NMDA receptore te aktivira ATP-ovisne K⁺ kanale. Također, imitira djelovanje NO aktivacijom NO-sintaze te tako izražava svoja analgetska i anksiolitička svojstva (28–30).

4.1. Djelovanje N₂O na NMDA receptor

Informacije se u središnjem živčanom sustavu prenose preko niza signalnih procesa. Signalne molekule (neurotransmiteri) po tijelu se prenose parakrino, endokrino ili kroz sinaptičku pukotinu do ciljne stanice. Ionotropni receptori su ionski kanali regulirani neurotransmitterom. Glutamat je glavni neurotransmiter brze ekscitacije u središnjem živčanom sustavu (31).

NMDA receptor ionotropni je glutamatni receptor. Po strukturi je proteinski ionski kanal koji se aktivira vezanjem glutamata ili glicina. Dok je otvaranje kanala ovisno o ligandu, protok iona ovisi o membranskom potencijalu. Ukoliko se izvanstanični Mg²⁺ ili Zn²⁺ vežu za specifično mjesto na NMDA receptoru, protok iona kroz kanal neće biti moguć usprkos otvorenosti kanala. Depolarizacijom stanične membrane magnezijev ili cinkov ion odvajaju se od receptora te omogućavaju protok Na⁺ i Ca²⁺ izvan stanice, a K⁺ u stanicu (32).



Slika 2. NMDA receptor (Dostupno na: <https://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100515>)

NMDA receptori igraju važnu ulogu u središnjem živčanom sustavu procesima učenja, pamćenja i senzibiliziranja puteva boli. Učenje i pamćenje vrste su sinaptičke plastičnosti, to jest sposobnosti moždanog tkiva da se mijenja (reorganizira). Naime, učinkovitost sinapsi može se povećati ili smanjiti zbog promjena u presinaptičkom i/ili postsinaptičkom elementu. Ukoliko se presinaptički i postsinaptički neuron aktiviraju istovremeno, dolazi do nastanka LTP-a (long-term potentiation). LTP jest pojava „jačanja sinapsi“ temeljenog na nedavnim visokofrekventnim uzorcima sinaptičke

aktivnosti. Određeni uzorci sinaptičke aktivnosti stvaraju dugotrajno povećanje signalne transmisije između dva neurona (33,34).

N₂O dokazano inhibira mišje hipotalamičke signalne puteve posredovane NMDA receptorima, dok je aktivnost GABA-posredovanih signalnih puteva bez promjena (35). NMDA antagonisti, kao ketamin, pobuđuju organizam i uzrokuju psihičke smetnje uz pojavu sumanutosti i/ili delirija. Zbog toga se danas smatra da je inhibicija NMDA receptora mehanizam kojim N₂O uzrokuje euforiju. NMDA receptori povezani su i s nastankom akutne smrti neurona uslijed anoksije, hipoglikemije i ozljede glave. Poznato je da NMDA antagonisti, ovisno o uvjetima, mogu biti neurotoksični. Dokazan je i neurotoksičan učinak N₂O, sličan učinku drugog NMDA antagonista MK-801 (dizocilpin). Usprkos negativnim učincima, dokazan je i protektivan učinak NMDA receptora na neurodegeneraciju uzrokovanu N-metil-D,L aspartatnom kiselinom (racemična forma NMDA) (35).

Saznanja o štetnom djelovanju na neurone pobuđuju na oprez pri korištenju N₂O, pogotovo kad se koristi sam pod povišenim tlakom ili u kombinaciji s drugim NMDA antagonistom. Korištenje N₂O u kombinaciji s drugim anestheticima koji djeluju na GABA_A receptore smanjuje njegovu neurotoksičnost (36).

4.2. Djelovanje N₂O na dopaminergičke neurone

N₂O djeluje ekscitatorno na dopaminergičke neurone. Istraživanja su pokazala smanjenje motoričke aktivnosti miševa, potaknute djelovanjem N₂O, primjenom antagonista dopaminskih receptora (haloperidol) i antagonista opioidnih receptora (nalokson) (36).

4.3. Djelovanje N₂O na opioidne receptore

Lokomotorna aktivnost miševa potaknuta djelovanjem N₂O rezultat je aktivnosti endogenih opioida i katekolamina (37). Dokazano je otpuštanje opioida iz produžene moždine, kralježničke moždine, hipotalamusa i strijatnog tijela kod štakora (38). N₂O dovodi do otpuštanja enkefalina koji se vežu za opioidne receptore kod štakora (13,39). Otpuštanje opioida u periakveduktalnoj regiji mezencefalona uzrokovano s N₂O stimulira descendentne noradrenergične živčane puteve koji moduliraju nocicepciju oslobađanjem noradrenalina (40). Otpušteni noradrenalin djeluje na α₂ adrenoreceptore u dorzalnom rogu kralježničke moždine (40). Ablacija periakveduktalne sive tvari mezencefalona u štakora dovodi do nestanka antinociceptivnog učinka N₂O. (41) Sistemna primjena antagonista opioidnih receptora blokira antinociceptivni učinak N₂O. (40)

4.4. Utjecaj N₂O na vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ potreban je za ispravnu funkciju tri enzima: metionin-sintetaze koja katalizira sintezu metionina i tetrahidrofolata iz homocisteina i 5-metiltetrahidrofolata, metilmalonil-KoA mutaze koja pomaže nastanak sukcinil-KoA iz metilmalonil-KoA te leucin-2,3-aminomutaze koja omogućuje konverziju leucina u 3-leucin i obrnuto (42). Monovalentni (reducirani) oblik vitamina B₁₂ jedini je aktivan *in vivo*. N₂O oksidira Co⁺

u vitaminu B₁₂ u Co²⁺ ireverzibilno inhibirajući enzim metionin-sintetazu. Oksidirani oblik vitamina B₁₂ ne može služiti kao koenzim. Inaktivacija enzima uzrokuje poremećaj metabolizma folne kiseline te poremećaj sinteze DNA. Pri ponavljanoj izloženosti velikoj količini N₂O (ponavljane anestezije ovim spojem) može se javiti manjak vitamina B₁₂, megaloblastična anemija, hiperhomocistinemija i višak metilmalonske kiseline (43,44).

Istraživanja na miševima pokazuju jasno smanjenje aktivnosti metionin-sintetaze uz pojavu kliničkih simptoma i znakova tijekom izloženosti N₂O te prestankom izloženosti povrat aktivnosti metionin-sintetaze za nekoliko dana, vjerojatno *de novo* sintezom enzima uz dodatak egzogenog vitamina B₁₂ (45). S druge strane, izloženost N₂O ispod kritične doze ne dovodi to značajnog smanjenja aktivnosti metionin-sintetaze u ljudskom tijelu jer se kod čovjeka taj enzim sintetizira i drugim metaboličkim putevima (43).

5. Primjena N₂O u porodništvu

Ono što čini N₂O pogodnim za analgeziju u porodništvu je njegov brz početak djelovanja i brza eliminacija iz organizma nakon prestanka primjene zbog čega se ne nakuplja u maternalnim i fetalnim tkivima. Danas je u uporabi omjer 50% N₂O i 50% O₂. Prije korišteni omjeri plinova u smjesi: 80:20 i 70:20 N₂O:O₂ često su zbog prelaska lijeka kroz uteroplacentarnu membranu uzrokovali neurološke ispade i/ili depresiju respiratornog centra novorođenčeta, što je zahtijevalo postupke oživljavanja novorođenčeta (15). Većina pacijentica navodi pozitivne učinke inhalacije smjese N₂O unutar 30 do 60 sekundi od početka primjene: smanjenje boli i tjeskobe te osjećaj euforije i/ili nemarenje za bol. Pacijentice su pri svijesti s potpuno očuvanim senzomotoričnim funkcijama (15). U usporedbi sa samoprimjenom kratkodjelujućih opioda kao što su fentanil i remifentanil, nema većih razlika u olakšanju bolova (46). Uporabom N₂O tijekom elektivnog carskog reza u regionalnoj anesteziji postiže se visok stupanj anksiolize (6,47).

N₂O ne interferira s materničnim kontrakcijama niti produljuje trajanje prvog ni drugog porođajnog doba, a fiksna koncentracija od 50% N₂O i 50% O₂ umanjuje rizik maternalne desaturacije kisikom. Također, ne utječe značajno na maternalnu hipokapniju koja prati porođaj. Prestankom primjene, N₂O se iz tijela izlučuje kroz 30 do 60 sekundi, što omogućuje primjenu druge metode analgezije ukoliko žena nije zadovoljna učinkom N₂O (48).

Analgezija pomoću N₂O može se koristiti i u kombinaciji s drugim nefarmakološkim metodama (porođaj u vodi, psihoprofilaksa, hipnoza te akupresura) za poboljšanje učinka. Ako roditelj sjedi na lopti, u kadi, stoji pod tušem ili zauzima položaj čučanja, potreban je stalni nadzor stručne osobe. Primjena N₂O ne produžuje vrijeme

hospitalizacije, ne zahtijeva postavljanje intravenskog puta, urinarnog katetera ni kontinuirano elektronsko praćenje stanja fetusa tijekom porođaja (48).

6. Indikacije za primjenu N₂O analgezije u porodništvu

Neke od indikacija za primjenu N₂O analgezije su: analgezija normalnog porođaja tijekom prvog, drugog i/ili trećeg porođajnog doba, potreba za operacijskim dovršenjem porođaja (upotreba forcepsa i vakuuma), kod epiziotomije i razdora međice koje zahtijevaju kirurško zbrinjavanje, potreba za manualnim uklanjanjem posteljice, manualnom eksploracijom materišta i kiretažom. Može se koristiti kao analgezija tijekom porođaja kod roditelja koje odbijaju primjenu analgezije intravenskim ili epiduralnim putem. Može se koristiti i za uvod u epiduralnu anesteziju (49). N₂O je pogodan i zbog svojih anksiolitičkih svojstava jer povećava suradljivost žena tijekom postavljanja intravenskog puta ili epiduralnog katetera, prilikom pregleda te tijekom samog porođaja (17,50).

7. Prednosti primjene N₂O u odnosu na epiduralnu anesteziju

Polovicom dvadesetog stoljeća regionalna anestezija postaje popularna metoda analgezije u porodništvu. Razvojem lumbalne epiduralne anestezije 1980-tih i 1990-tih godina, ženama je omogućen bezbolan porod pri punoj svijesti što je dovelo do prestanka korištenja N₂O u analgeziji porođaja u SAD-u. Epiduralna anestezija pruža učinkovitu analgeziju, no usprkos sve boljim anesteziološkim tehnikama, postoji opasnost od težih nuspojava, uključujući hipotenzivne epizode nakon postavljanja epiduralnog katetera, usporavanje kontrakcija maternice, produljenje drugog porođajnog doba, vrućicu te potrebu za operacijskim dovršenjem vaginalnog porođaja. Također, postoje kontraindikacije za primjenu epiduralne anestezije, kao što su već postojeći hematološki poremećaji, ozljeda ili malformacija kralježničke moždine te alergija na lokalni anestetik. Upravo je zabrinutost od brojnih nuspojava koje prate primjenu epiduralne anestezije omogućila širu primjenu manje invazivnih analgetika, među kojima je i N₂O (15). Dodatna prednost N₂O je njegovo anksiolitičko djelovanje koje omogućava veću suradljivost roditelja (6).

8. Postupak

Prije primjene N_2O potreban je anesteziološki pregled. Anesteziolog uzima anamnezu, provjerava eventualno postojanje ograničenja i kontraindikacija te obavlja fizikalni pregled pacijentice. Ukoliko ne postoje zapreke te anesteziolog procijeni da je primjena N_2O kod pacijentice sigurna, dužan joj je objasniti cijeli postupak, djelovanje i moguće rizike procedure. Važno je saznati i očekivanja pacijentice te ukoliko ona želi maksimalno bezbolan porođaj, analgezija N_2O vrlo vjerojatno neće biti dobra opcija. Ukoliko pacijentica očekuje jedino smanjenje porođajnih bolova, N_2O je odgovarajući izbor. Ako je nakon informiranja pacijentica suglasna s cjelokupnim postupkom, anesteziolog zatraži potpisivanje informiranog pristanka (15).

Anesteziolog postavlja aparat za dotok smjese N_2O . On se sastoji od izvora plinova, cijevi za primjenu i odvod plinova. Pacijentica sama regulira dotok plina preko maske za lice. Udah uzrokuje stvaranje negativnog tlaka u masci te otvaranje valvule koja dopušta protok N_2O . Aktivnost N_2O doseže željeni učinak 30 do 50 sekundi nakon početka inhaliranja, ovisno o inhaliranom volumenu N_2O i frekvenciji udisaja. Pacijenticu je potrebno educirati o potrebnom vremenskom razmaku između početka inhaliranja N_2O i pojave materničnih kontrakcija. Time se postiže bolji analgetski učinak i veća suradljivost pacijentice. Ako se trudovi ne pojavljuju u pravilnim razmacima, inhalacija se započinje s početkom truda. Inhalacija se prekida u vremenu između trudova. Mogućnost samoregulacije primjene analgetika daje pacijentici osjećaj veće kontrole tijekom porođaja i vrlo je važno uputiti pacijenticu u to da isključivo ona može držati masku za inhalaciju jer time sama regulira koncentraciju udahnutog N_2O (Slika 3.) (15).



Slika 3. Rodilja pokazuje pravilno držanje maske za primjenu N₂O (15).

Treba pripaziti u slučaju da rodilja zbog slabosti ne može držati masku na licu. To znači da je inhalirala visoku koncentraciju N₂O te daljnja inhalacija nije preporučena zbog povećanog rizika od gubitka svijesti (15).

Medicinski zapisi iz 1966. godine navode da rodilja ne bi trebala udisati N₂O tijekom trećeg porođajnog doba do podvezivanja pupkovine (51). Suvremena istraživanja govore u prilog nastavku udisanja N₂O po potrebi jer se brzo eliminira iz maternalnih i fetalnih tkiva (7).

Primjena N₂O prekida se na zahtjev pacijentice zbog prestanka potrebe za analgezijom, zbog pojave nuspojava ili zbog želje rodilje za drugom vrstom analgezije. Pri pojavi komplikacija prestanak primjene indicira medicinski djelatnik (1).

U medicinsku dokumentaciju upisuju se početak primjene N₂O, njegova učinkovitost, moguće nuspojave i komplikacije te prekid primjene uz indikaciju za prekid primjene.

9. Ograničenja i nuspojave N₂O

Unatoč brojnim prednostima, postoje i ograničenja u korištenju N₂O. Dio rodilja žali se na neugodan osjećaj pri disanju kroz masku, a neke navode smanjenu mogućnost tiskanja. Budući da je prag boli individualan, N₂O ne može svakoj pacijentici pružiti zadovoljavajuću razinu analgezije. Neka istraživanja pokazala su male promjene u vizualno-analognj skali boli tijekom porođaja, iako su mnoge rodilje bile zadovoljne olakšanjem bolova, vjerojatno zbog smanjenja tjeskobe (46).

Kod nekih rodilja je zabilježena pojava slijedećih nuspojava: 5 do 36 % rodilja koje prime N₂O osjećaju mučninu i/ili povraćaju. Budući da se mučnina i povraćanje često javljaju tijekom porođaja bez primjene medikacije, nije lako procijeniti jesu li odgovor na primjenu N₂O ili dio normalnog procesa porođaja. Ako je rodilja prethodno imala mučninu, prije primjene N₂O moguće je ordinirati profilaktički antiemetik. Neugodna nuspojava je i vertigo koji se javlja u do 39% rodilja koje prime N₂O. U rijetkim slučajevima kao nuspojave javljaju se disforija, nemir i anksioznost. Pri pojavi nuspojava potrebno je razmotriti primjenu druge vrste analgezije (52).

10. Kontraindikacije za primjenu N₂O

Kontraindikacije za primjenu N₂O su: akutna intoksikacija alkoholom ili drogom, poremećaj svijesti, nemogućnost samostalnog držanja maske, opstrukcija nazofarinksa zbog anatomskih anomalija (npr. devijacija nosnog septuma) ili ekspanzije tkiva (npr. postojanje nosnih polipa), aktivna infekcija gornjeg respiratornog trakta, alergijski rinitis, teški sinusitis, anamneza nedavne veće ozljede, pneumotoraksa, povišenog intrakranijalnog tlaka, povišenog očnog tlaka, očne operacije, opstrukcije gastrointestinalnog sustava, operacije srednjeg uha, emfizema te plućne hipertenzije. Relativne kontraindikacije su hemodinamska nestabilnost i/ili poremećaj oksigenacije, nuspojave (mučnina, povraćanje, disforija i sl.) te manjak vitamina B₁₂. Deficit vitamina B₁₂ javlja se kod smanjenog unosa hranom, kroničnog alkoholizma, anoreksije nervoze, veganskoj prehrani te kod smanjenje apsorpcije iz probavnog sustava i operativnog odstranjenja većeg dijela probavne cijevi (13,50).

11. Utjecaj N₂O na tijelo

11.1. Na fetus (novorođenče)

N₂O prelazi uteroplacentarnu barijeru te koncentracija N₂O u fetusu odgovara 80% koncentraciji u majčinom serumu. Iz novorođenčeta organizma brzo se eliminira s prvim udisima tako da ne dolazi do pojave neuroloških ispada ni depresije respiratornog centra (primjenom smjese plinova s 50% N₂O i 50% O₂). Istraživanja su pokazala da primjena N₂O ne utječe na incidenciju mekonijske amnijske tekućine, omjer plinova u umbilikalnoj krvi, djetetov Apgar niti na bihevioralne testove novorođenčadi (1,52). Do sada nijedno istraživanje nije dokazalo da N₂O utječe na srčani ritam fetusa.

11.2. Na osoblje

Kod svih inhalatornih anestetika može doći do izlaska plina iz aparata u okolnu atmosferu što dovodi do učinaka anestetika na osobe u blizini izvora plina te do ekološkog onečišćenja atmosfere. Zbog mogućih negativnih učinaka na zdravstveno osoblje koje je opetovano izloženo N₂O, aparati za primjenu N₂O sadrže posebno prilagođene maske za primjenu N₂O, spremnik za pohranu izdahnutog plina koji uz odgovarajuću ventilaciju prostora u kojem se izvode zahvati smanjuje koncentraciju N₂O ispod MDK (8). Pravilnim odlaganjem ostatnih anestetika smanjuje se i onečišćenje atmosfere (8,15).

11.2.1. Reproductivni sustav

Dokazan je blagi porast incidencije spontanih pobačaja, prijevremenih poroda i kongenitalnih malformacija kod djece medicinskih sestara, anesteziologinja i stomatologinja koje su izlagane N₂O tijekom trudnoće, kao i povišenje incidencije

neploidnosti kod zdravstvenih djelatnika u stomatološkoj praksi, gdje je uobičajeno korištenje viših koncentracija N_2O u odnosu na opstetričke zahvate (7,43,53).

Izloženost N_2O ne dovodi do promjena u morfologiji i pokretljivosti spermija, no zbog blokade metionin-sintetaze i deficita vitamina B_{12} smanjuje se broj spermija što u konačnici negativno utječe na plodnost (54–56).

Istraživanjem na štakorima uočen je teratogeni potencijal N_2O pri udisanju koncentracija većih od 25% N_2O u zraku. veća je pojavnost spontane resorpcije embrija, a preživjeli štakori pokazuju smanjenje tjelesne mase u odnosu na srodnike, abnormalnosti oka i deformitete udova. Zbog nesigurnosti ekstrapolacije rezultata na ljude, N_2O se i dalje smatra sigurnim za korištenje kao anestetik u operacijskim salama i analgetik tijekom porođaja (57,58).

11.2.2. Hematopoetski sustav

Opisano je više slučajeva zloupotrebe N_2O kod kojih su uočene megaloblastične promjene eritrocita ($MCV > 100fL$), manjak vitamina B_{12} , hiperhomocistinemija te povišenje metilmalonske kiseline u uzorcima krvi (59). Potrebno je daljnjim istraživanjima provjeriti koliki utjecaj na hematopoetski sustav zdravstvenog osoblja ima ponavljana izloženost malim količinama N_2O .

11.2.3. Živčani sustav

Najčešći simptomi zluporabe N_2O su parestezija, nestabilni hod i slabost. Kliničkim testovima objektivizirani su najčešće subakutna kombinirana degeneracija, mijelopatija, generalizirana demijelinizirajuća polineuropatija. Nije poznato koliki utjecaj N_2O ima na živčani sustav izloženog zdravstvenog osoblja (59).

12. Zaključak

Dušikov (I) oksid (N_2O) je nezapaljivi plin bez okusa i mirisa koji se u medicini koristi kao analgetik. Nije poznat točan mehanizam djelovanja, ali se smatra da glavninu analgetskih i anksiolitičkih učinaka ostvaruje inhibicijom NMDA receptora i stimulacijom endogenog otpuštanja endorfina. Pogodan je inhalacijski analgetik i anksiolitik tijekom normalnog porođaja i manjih opstetričkih zahvata zbog brzog nastupa učinaka, brze eliminacije iz organizma nakon prestanka primjene, niske toksičnosti, anksiolitičkog učinka koji povećava suradljivost pacijentice te male invazivnosti pri primjeni. Uporaba fiksne 50%-tne smjese N_2O i O_2 smanjuje rizik od nuspojava i komplikacija uz optimalan analgetski učinak. Dosadašnja istraživanja su pokazala postojanje vrlo niskog rizika za roditelja i dijete pri korištenju optimalnih koncentracija u kratkom vremenskom razdoblju. Uporabom ispravne anesteziološke aparature, optimalne ventilacije prostora i pravilnim odlaganjem ostatnih plinova smanjuju se negativni učinak na zdravstveno osoblje i onečišćenje atmosfere.

13. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Alenki Boban Blagaić na iskazanom povjerenju, stručnom vodstvu i strpljenju tijekom izrade diplomskog rada.

Također zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju tijekom studija.

14. Literatura:

1. Rosen M. Nitrous oxide for relief of labour pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:110–26.
2. Banks A, Hardman JG. Nitrous oxide. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2005 Oct;5(5):145–8. doi: 10.1093/bjaceaccp/mki039
3. Evans JK, Buckley SL, Alexander AH, Gilpin AT. Analgesia for the reduction of fractures in children: a comparison of nitrous oxide with intramuscular sedation. *J Pediatr Orthop.* 1995;15(1):73–7.
4. Kanagasundaram SA, Lane LJ, Cavalletto BP, Keneally JP, Cooper MG. Efficacy and safety of nitrous oxide in alleviating pain and anxiety during painful procedures. *Arch Dis Child.* 2001 Jun;84(6):492–5. doi: 10.1136/adc.84.6.492
5. Keating HJ, Kundrat M. Patient-controlled analgesia with nitrous oxide in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1996 Feb;11(2):126–30. doi: 10.1016/0885-3924(95)00149-2
6. Manouchehrian N, Bakhshaei MH. Nitrous oxide effect on relieving anxiety and pain in parturients under spinal anesthesia for caesarean section. *Anesthesiol pain Med [Internet].* 2014 May 26;4(2):e16662–e16662. doi: 10.5812/aapm.16662
7. Volmanen P, Palomäki O, Ahonen J. Alternatives to neuraxial analgesia for labor. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(3):235–41.
8. Chessor E, Verhoeven M, Hon C-Y, Teschke K. Evaluation of a Modified Scavenging System to Reduce Occupational Exposure to Nitrous Oxide in Labor and Delivery Rooms. *J Occup Environ Hyg.* 2005 Jun 1;2(6):314–22. doi: 10.1080/15459620590959722
9. Leksikografski zavod Miroslav Krleža. Priestley, Joseph [Internet]. Hrvatska

- enciklopedija. [pristupljeno 09.03.2019.]. Dostupno na:
<http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=50320>
10. Gibbs F. Sir Humphry Davy, Baronet [Internet]. Encyclopædia Britannica, inc. 2019 [pristupljeno 09.03.2019.]. Dostupno na:
<https://www.britannica.com/biography/Sir-Humphry-Davy-Baronet>
 11. Erving HW. The Discoverer of Anæsthesia: Dr. Horace Wells of Hartford. Yale J Biol Med. 1933;5(5):421–30.
 12. Haridas RP. Horace wells' demonstration of nitrous oxide in Boston. Anesthesiology. 2013 Nov;119(5):1014–22. doi:
10.1097/ALN.0b013e3182a771ea
 13. Becker DE, Rosenberg M. Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics. Anesth Prog. 2008 Dec;55(4):124–31. doi: 10.2344/0003-3006-55.4.124
 14. Richards W, Parbrook GD, Wilson J. Stanislav Klikovich (1853-1910). Pioneer of nitrous oxide and oxygen analgesia. Anaesthesia. 1976;31(7):933–40.
 15. Stewart LS, Collins M. Nitrous Oxide as Labor Analgesia: Clinical Implications for Nurses. Nurs Womens Health. 2012 Oct;16(5):398–409. doi:
10.1111/j.1751-486X.2012.01763.x
 16. O'Sullivan EP. Dr Robert James Minnitt 1889–1974: A Pioneer of Inhalational Analgesia. J R Soc Med. 1989 Apr 1;82(4):221–2. doi:
10.1177/014107688908200413
 17. Collins MR, Starr SA, Bishop JT, Baysinger CL. Nitrous oxide for labor analgesia: expanding analgesic options for women in the United States. Rev Obstet Gynecol. 2012;5(3–4):e126–31.
 18. Kako nastaje bol [Internet]. Oktal Pharma. [ažurirano 01.12.2009.; pristupljeno 10.06.2019.] Dostupno na: <https://www.vasezdravlje.com/bolesti-i-stanja/kako->

nastaje-bol

19. Riedel W, Neeck G. Nociception, pain, and antinociception: current concepts. *Z Rheumatol.* 2001;60(6):404–15.
20. Cury Y, Picolo G, Gutierrez VP, Ferreira SH. Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. *Nitric Oxide - Biol Chem.* 2011;25(3):243–54. doi: 10.1016/j.niox.2011.06.004
21. Hiperalgezija [Internet]. Wikipedia Contributors. [ažurirano 23.06.2014.; pristupljeno 20.05.2019.] Dostupno na: [//sh.wikipedia.org/w/index.php?title=Hiperalgezija&oldid=4999173](http://sh.wikipedia.org/w/index.php?title=Hiperalgezija&oldid=4999173)
22. Neuropatska bol [Internet]. Placebo. [pristupljeno 20.05.2019.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/bol/neuropatska-bol>
23. Vanderah TW. Pathophysiology of pain. *Med Clin North Am.* 2007 Jan;91(1):1–12. doi: 10.1016/j.mcna.2006.10.006
24. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 1988;12(4):365–72.
25. Bartolini A, Galli A, Ghelardini C, Giotti A, Malcangio M, Malmberg-Aiello P, et al. Antinociception induced by systemic administration of local anaesthetics depends on a central cholinergic mechanism. *Br J Pharmacol.* 1987 Dec;92(4):711–21. doi: 10.1111/j.1476-5381.1987.tb11375.x
26. Durate ID, Lorenzetti BB, Ferreira SH. Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Eur J Pharmacol.* 1990;186(2–3):289–93.
27. Cunha TM, Roman-Campos D, Lotufo CM, Duarte HL, Souza GR, Verri WA, et al. Morphine peripheral analgesia depends on activation of the PI3K

- /AKT/nNOS/NO/KATP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci.* 2010 Mar 2;107(9):4442–7. doi: 10.1073/pnas.0914733107
28. Lazaro-Ibanez GG, Torres-Lopez JE, Granados-Soto V. Participation of the nitric oxide-cyclic GMP-ATP-sensitive K(+) channel pathway in the antinociceptive action of ketorolac. *Eur J Pharmacol.* 2001;426(1–2):39–44.
 29. Dušični oksidul UTP, medicinski plin, ukapljen [Internet]. Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/WKKtFfNe66KJINcoovbdP1qVodp/dusicni-oksidul-utp-medicinski-plin-ukapljen#pharmacodynamic>
 30. Zhang Y, Quock LP, Chung E, Ohgami Y, Quock RM. Involvement of a NO-cyclic GMP-PKG signaling pathway in nitrous oxide-induced antinociception in mice. *Eur J Pharmacol.* 2011/01/14. 2011 Mar 11;654(3):249–53. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.01.006
 31. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti [Internet]. 1997. 710 p. Dostupno na: <http://www.hiim.unizg.hr/index.php/udzbenik-temelji-neuroznanosti>
 32. NMDA receptor [Internet]. Wikipedia contributors. [pristupljeno 25.05.2019.] Dostupno na: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Special:CiteThisPage&page=NMDA_receptor&id=887811560#BibTeX_entry
 33. Lüscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 4(6):a005710. doi: 10.1101/cshperspect.a005710
 34. Long-term potentiation [Internet]. Wikipedia contributors. [pristupljeno 18.03.2019.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Long-term_potentiation&oldid=884869593
 35. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K,

- Benshoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*. 1998;4(4):460–3.
36. Maze M, Fujinaga M. Recent advances in understanding the actions and toxicity of nitrous oxide. *Anaesthesia*. 2000 Apr 1;55(4):311–4. doi: 10.1046/j.1365-2044.2000.01463.x
 37. Hynes MD, Berkowitz BA. Catecholamine mechanisms in the stimulation of mouse locomotor activity by nitrous oxide and morphine. *Eur J Pharmacol*. 1983 May;90(1):109–14. doi: 10.1016/0014-2999(83)90220-0
 38. Quock RM, Kouchich FJ, Liang-Fu T. Influence of nitrous oxide upon regional brain levels of methionine-enkephalin-like immunoreactivity in rats. *Brain Res Bull*. 1986 Mar;16(3):321–3. doi: 10.1016/0361-9230(86)90052-3
 39. Zhang C, Davies MF, Guo TZ, Maze M. The analgesic action of nitrous oxide is dependent on the release of norepinephrine in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology*. 1999;91(5):1401–7.
 40. Berkowitz BA, Finck AD, Ngai SH. Nitrous oxide analgesia: reversal by naloxone and development of tolerance. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977;203(3):539–47.
 41. Zuniga J, Joseph S, Knigge K. Nitrous oxide analgesia: partial antagonism by naloxone and total reversal after periaqueductal gray lesions in the rat. *Eur J Pharmacol*. 1987 Oct;142(1):51–60. doi: 10.1016/0014-2999(87)90653-4
 42. Kondo H, Osborne ML, Kolhouse JF, Binder MJ, Podell ER, Utley CS, et al. Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. *J Clin Invest*. 1981 May;67(5):1270–83. doi: 10.1172/JCI110155

43. Nitrous oxide [MAK Value Documentation, 1998]. In: The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2012. str. 116–50.
44. Kalikiri PC, Sachan RG. Nitrous oxide induced elevation of plasma homocysteine and methylmalonic acid levels and their clinical implications. *Journal, Indian Acad Clin Med.* 2005;6(1):48–52.
45. Koblin DD, Watson JE, Deady JE, Stokstad ELR, Eger EI. Inactivation of Methionine Synthetase by Nitrous Oxide in Mice. *Anesthesiology.* 1981 Apr 1;54(4):318–24. doi: 10.1097/00000542-198104000-00012
46. Douma MR, Verwey RA, Kam-Endtz CE, van der Linden PD, Stienstra R. Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl, and fentanyl in labour. *Br J Anaesth.* 2010 Feb 1;104(2):209–15. doi: 10.1093/bja/aep359
47. Vallejo MC, Phelps AL, Shepherd CJ, Kaul B, Mandell GL, Ramanathan S. Nitrous oxide anxiolysis for elective cesarean section. *J Clin Anesth.* 2005 Nov;17(7):543–8. doi: 10.1016/j.jclinane.2005.01.009
48. Akerman N, Dresner M. The Management of Breakthrough Pain During Labour. *CNS Drugs.* 2009;23(8):669–79. doi: 10.2165/00023210-200923080-00004
49. Bishop JT. Administration of nitrous oxide in labor: expanding the options for women. *J Midwifery Womens Health.* 2007;52(3):308–9. doi: 10.1016/j.jmwh.2007.02.018
50. Starr SA, Collins MR, Baysinger CL. Nitrous oxide use in the intrapartum/immediate postpartum period (labor and delivery, trans.). Nashville, TN: Vanderbilt University Medical Center; 2011.

51. Fitzpatrick E, Esterman NJ, Reeder SR. Maternity Nursing. 11th ed. J. B. Lippincott Co; 1966.
52. Su F, Wei X, Chen X, Hu Z, Xu H. [Clinical study on efficacy and safety of labor analgesia with inhalation of nitrous oxide in oxygen]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2002;37(10):584–7.
53. Henderson KA, Matthews IP. Biological monitoring of midwives' exposure to N₂O using the Bio-VOC breath sampler. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2002;12(5):309–12. doi: 10.1038/sj.jea.7500231
54. Tomaszewski L, Zmudzka B, Nadworny T. Seminal vitamin B₁₂ and sterility. *Lancet*. 1963 Jan;281(7273):170. doi: 10.1016/S0140-6736(63)91058-4
55. Blair JH, Stearns HE, Simpson GM. Vitamin B₁₂ and fertility. *Lancet (London, England)*. 1968;1(7532):49–50.
56. Land M.D., M.Sc. PC, Owen EL, Linde Ph.D. HW. Morphologic Changes in Mouse Spermatozoa after Exposure to Inhalational Anesthetics during Early Spermatogenesis. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1981;54(1):53–6.
57. Mazze RI, Wilson AI, Rice SA, Baden JM. Reproduction and fetal development in rats exposed to nitrous oxide. *Teratology*. 1984 Oct;30(2):259–65. doi: 10.1002/tera.1420300213
58. Mazze RI, Fujinaga M, Baden JM. Reproductive and Teratogenic Effects of Nitrous Oxide, Fentanyl and their Combination in Sprague-Dawley Rats. *BJA Br J Anaesth*. 1987 Oct 1;59(10):1291–7. doi: 10.1093/bja/59.10.1291
59. Oussalah A, Julien M, Levy J, Hajjar O, Franczak C, Stephan C, et al. Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Apr 23;8(4):551. doi: 10.3390/jcm8040551

15. Životopis

Rođena sam 06.01.1995. godine u Splitu. Završila sam osnovnu školu Lučac u Splitu i Prirodoslovno-tehničku školu "Split" (smjer Prirodoslovna gimnazija). Godine 2013. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tečno govorim engleski jezik (razina C1), a dobro talijanski (razina B1) i španjolski (razina A1) jezik. Tijekom godina volontirala sam u udruzi SKAC Palma. Aktivno se bavim preponskim i dresurnim jahanjem te sam član Konjičkog kluba "Sveti Mihovil".