



Komora magistara farmacije
Tuzlanskog kantona



Farmaceutski fakultet
Univerziteta u Tuzli



Tehnološki fakultet
Univerziteta u Tuzli



Udruženje za nutricionizam i
dijetetiku BiH

ZBORNİK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

DEVETI SIMPOZIJ:
„POST COVID-19 I ZDRAVLJE“

Tuzla, 09.04.2022.

KOMORA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

DEVETI SIMPOZIJ: „POST COVID-19 I ZDRAVLJE“

God. 9, br. 9 (2022)

ISSN: 2490-2284 (Štamp. izd.)

ISSN 2303-7229 (CD-ROM)

ISSN 2566-4271 (Online)

- GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK:** Dr.sci. Softić Adaleta, van. prof. (Tuzla, BiH)
- GOSTI UREDNICI:** Dr. sci. Ante Lončarić, doc. (Osijek, Hrvatska)
- POMOĆNIK UREDNIKA:** Dipl. iurist Dragan Nikić (Tuzla, BiH)
- NAUČNI SAVJET:**
1. Dr.sci. Aščerić Mensura, red. prof. (Tuzla, BiH)
 2. Dr.sci. Begić Lejla, red. prof. (Tuzla, BiH)
 3. Dr.sci. Čaćić Kenjerić Daniela, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
 4. Dr.sci. Čatić Sead, red. prof. (Tuzla, BiH)
 5. Dr.sci. Durić Kemal, red. prof. (Sarajevo, BiH)
 6. Dr.sci. Jašić Midhat, red. prof. (Tuzla, BiH)
 7. Dr.sci. Jokić Stela, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
 8. Dr.sci. Šubarić Drago, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
 9. Dr.sci. Vujić Zorica red. prof. (Beograd, Srbija)
 10. Dr.sci. Zovko Končić Marijana, red. prof. (Zagreb, Hrvatska)
- UREĐIVAČKI ODBOR:**
1. Dr.sci. Banjari Ines, van. prof. (Osijek, Hrvatska)
 2. Dr.sci. Begić Aida, doc. (Tuzla, BiH)
 3. Dr.sci. Lončarić Ante, doc. (Osijek, Hrvatska)
 4. Dr.sci. Nikšić Haris, doc. (Sarajevo, BiH)
 5. Dr.sci. Popović Milka, doc. (Novi Sad, Srbija)
 6. Dr.sci. Sarić-Kundalić Broza, van. prof. (Beč, Austrija)
 7. Dr.vet.med. Sinanović Azra, (Sarajevo, BiH)
 8. Dr.sci. Smajić Miralem, doc. (Tuzla, BiH)
 9. Dr.sci. Smajlović Aida, van. prof. (Tuzla, BiH)
 10. Dr.sci. Softić Adaleta, van. prof. (Tuzla, BiH)
 11. Dr.med. Šabić Dževad (Živinice, BiH)
 12. Dr.sci. Šestan Indira, doc. (Tuzla, BiH)
 13. Dr.sci. Vidović Bojana, doc. (Beograd, Srbija)
 14. Dr.sci. Vitali Čepo Dubravka, van. prof. (Zagreb, Hrvatska)
- ORGANIZACIONO-PROGRAMSKI ODBOR:**
1. Mr.ph. Arapčić Melisa, (Tuzla, BiH)
 2. Mr.ph. Bektić Nermin, (Tuzla, BiH)
 3. Mr.ph. Cipurković Aneda (Tuzla, BiH)
 4. Mr.ph. Gazibegović Nadina (Tuzla, BiH)
 5. Mr.ph. Hernla Violeta, (Tuzla, BiH)
 6. Mr.ph. Mišić Dženita, (Tuzla, BiH)
 7. Mr.ph. Moranjkčić Arnela, (Tuzla, BiH)
 8. Mr.ph. Mujkić Alma, (Tuzla, BiH)
 9. Dip.iurus. Nikić Dragan, (Tuzla, BiH)
 10. Mr.ph. Smajić Melisa, (Tuzla, BiH)
 11. Mr.ph. Šabanović Dženisa, (Tuzla, BiH)
 12. Mr.ph. Šabović Sabina, (Tuzla, BiH)
- IZDAVAČ:** **ANEDA CIPURKOVIĆ**
KOMORA MAGISTARA FARMACIJE
TUZLANSKOG KANTONA
Titova do br. 34, SPO lamela A/II, Tuzla
- TEHNIČKA PRIPREMA I DIZAJN:** Dr. sci. Lončarić Ante, doc. (Osijek, Hrvatska)

SADRŽAJ / CONTENTS

RIJEČ UREDNIKA I

SAŽECI / ABSTRACTS

Jasminka Jašić, Samir Tursunović, Emina Demirović

Pregled najčešćih posljedica kod osoba preboljelih COVID-19

Overview of the most common consequences in persons after COVID-19 survived 1-4

Nizama Salihefendić, Muharem Zildžić i Midhat Jašić

Prirodna odbrana od COVID-19

Natural defense of COVID-19 5-8

Azra Sinanović

Najčešće korišteni antioksidanti u prehrani tokom post COVID-19 oporavka

Most used antioxidants in diet during post COVID-19 recovery 9-10

IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI / ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

Ajanović Elma, Delić Irma, Meštrović Arijana

Post COVID-19 savjetovanište u apotekama ZE-DO Kantona: individualnim pristupom i korisnim savjetima do oporavka

Post COVID-19 counseling in ZE-DO Canton pharmacies: individual approach

and useful tips for recovery 13-21

STRUČNI RADOVI / PROFESSIONAL PAPERS

Melisa Bajrić

Suplementi u infekciji COVID-19 opravdnost primjene sa aspekta apotekarske prakse

Supplements in COVID-19 infection; validity of use from the aspect of pharmacy practice . 25-33

Irma Gušić, Emina Korić, Haris Nikšić, Kemal Durić

Kognitivne disfunkcije uzrokovane post COVID-19 stanjem: uteolin kao potencijalni tretman

Cognitive dysfunction caused by post COVID-19 condition:

luteolin as a potential treatment 34-41

RIJEČ UREDNIKA

Brojni izvještaji iz raznih dijelova svijeta pokazuju da COVID-19 izaziva niz dugoročnih posljedica na različite sisteme organa, uključujući respiratorni, kardiovaskularni, gastrointestinalni, neurološki i dermatološki sistem, sa širokim spektrom kliničkih manifestacija za koje se trenutno procjenjuje da se javljaju u 10% do 30% oboljelih.

Dugoročne posljedice nakon infekcije SARS-CoV-2 postaju opterećenje za zdravstveni sistem i društvo u cjelini. Podaci o post COVID-19 u opštoj populaciji potrebni su za pravovremeno planiranje zdravstvenih usluga i resursa.

Zbornik radova IX simpozija fokusira se na trenutnom znanju o post COVID-19 kao i načinu prevazilaženja post Covid simptoma. S tim u vezi, naglašen je značaj pravilne ishrane, suplementacije antioksidansima, kao i uloga farmaceuta u upravljanju terapijom i usvajanju inovativnih strategija za minimiziranje štetnog uticaja pandemije.

Željela bih se zahvaliti svim autorima radova, recenzentima, uredništvu i ostalim saradnicima, koji su omogućili publiciranje ovog Zbornika.

Tuzla, juni 2022.

Dr.sc. Adaleta Softić, vanr. prof.

SAŽECI / ABSTRACTS

PREGLED NAJČEŠĆIH POSLJEDICA KOD OSOBA PREBOLJELIH COVID-19

Jasminka Jašić, Samir Tursunović, Emina Demirović

¹Javna zdravstvena ustanova Dom zdravlja Srebrenik

Poster prezentacija

SAŽETAK

Uvod: Post COVID-19 je sindrom koji definišemo kao simptome prisutne i nakon 12 sedmica od preboljenja COVID-19, a ne mogu biti objašnjeni nekim drugim stanjem ili bolešću. Oko 40 % pacijenata koji su preboljeli infekciju SARS-CoV-2 imaju neki od znakova i simptoma Post COVID-19 sindroma. Post COVID-19 tegobe mogu trajati do tri mjeseca, a nekad i duže od šest mjeseci. Simptomi koji se javljaju mogu dolaziti od strane dišnog, kardiovaskularnog, gastrointestinalnog, endokrinog, neurološkog, psihijatrijskog, koštano-zglobnog sistema kao i mnogobrojnih opštih simptoma i znakova.

Cilj rada: Cilj rada je bio da se pregledom raspoloživih studija i kliničkih ispitivanja odrede najčešće zdravstvene posljedice koje se javljaju poslije preboljenja COVID-19.

Rezultati: Postoji cijela kaskada procesa nakon SARS-CoV-2 infekcija, koje dovode do poremećaja mikrocirkulacije, ali i povećane sklonosti stvaranja ugrušaka, što posljedično može zahvatiti sve organe i dovesti do plućne embolije ili moždanog udara. Plućne embolije se javljaju kod dijela bolesnika u akutnoj fazi COVID-19 bolesti kao dio cjelokupne sklonosti stvaranju tromba i opasnosti od razvoja plućne embolije. Dio bolesnika po preboljeloj COVID-19 infekciji, u fazi oporavka, imat će brojne promjene na plućima, razviti plućnu fibrozu i druge trajne posljedice.

Rezultati studije iz Italije, objavljeni u *The Journal of Medical Association*, upozoravaju da je dva mjeseca nakon prvih simptoma COVID-19, svega 12,6% osoba bilo bez ikakvih simptoma, 32% ispitanika imalo je jedan do dva simptoma, dok je njih 55% bilo s tri i više simptoma. Autori studije kao najčešće simptome navode opću slabost koja postoji u 53,1% ispitanika, subjektivni osjećaj nedostatka zraka (dispneja) u 43,4%, bol u zglobovima u 27,3%, dok bol u prsima postoji u 21,7% ispitanika. S druge strane, neurološki simptomi (nesanica, deficit kranijjskih živaca, konvulzije, paraliza itd.) imaju veliku učestalost i predstavljaju značajan problem. Ostali simptomi koji se pojavljuju u pacijenata nakon preboljele akutne faze COVID-19 uključuju dugotrajan gubitak osjeta okusa i mirisa, hroničan umor, malaksalost, poremećaj pamćenja i koncentracije, noćno znojenje, bolovi u mišićima i zglobovima, glavobolja, kožni osip ili gubitak kose.

Zaključak: COVID-19 je sistemska bolest i mjesecima nakon što je pacijenti preboleli, u brojnim slučajevima ostavlja različite posljedice što može odvesti u invaliditet. Post COVID-19 sindrom je češći nakon preboljelih težih oblika infekcije, ali prisutan je i kod mlađih pacijenata s blažim oblikom bolesti u

velikom procentu. Ne postoji organski sistem koji ne može biti zahvaćen. Dijagnostika obično ne pokaže ništa specifično pa osobe sa post COVID-19 simptomima često ne dobiju dovoljno pažnje i suporta od zdravstvenih radnika, porodice i poslodavaca.

Ključne riječi: Post COVID-19 sindrom, zdravstvene posljedice

Autor za korenspondenciju:

Tel.: +387603250939

E-mail: jasminkajasic@gmail.com

OVERVIEW OF THE MOST COMMON CONSEQUENCES IN PERSONS AFTER COVID 19 SURVIVED

Jasminka Jašić¹, Samir Tursunović¹, Emina Demirović¹

¹Public Health Institution Health Center Srebrenik

Poster presentation

ABSTRACT

Introduction: Post COVID-19 syndrome is defined as symptoms present even after 12 weeks of COVID-19, and cannot be explained by any other condition or disease. About 40% of patients with SARS-CoV-2 infection have some of the signs and symptoms of post COVID-19 syndrome. Post COVID-19 complaints can last up to three months, and sometimes longer than six months. Symptoms that occur can come from the respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, endocrine, neurological, psychiatric, musculoskeletal systems as well as many general symptoms and signs.

Objective: The objectives of this paper was to determine the most common health consequences that occur after COVID-19 by reviewing available studies and clinical trials.

Results: There is a whole cascade of processes after SARS-CoV-2 infections, which lead to microcirculation disorders, but also an increased tendency to form clots, which can consequently affect all organs and lead to pulmonary embolism or stroke. Pulmonary emboli occur in some patients in the acute phase of COVID-19 disease as part of the overall tendency to form blood clots and the risk of developing pulmonary embolism. Some patients after COVID-19 infection, in the recovery phase, will have numerous changes in the lungs, develop pulmonary fibrosis and other lasting consequences.

The results of a study from Italy, published in The Journal of the Medical Association, warn that two months after the first symptoms of COVID-19, only 12.6% of people were without any symptoms, 32% of respondents had one to two symptoms, while 55 % with three or more symptoms. The authors of the study cite as the most common symptoms general weakness that exists in 53.1% of subjects, feeling of shortness of breath (dyspnea) in 43.4%, joint pain in 27.3%, while chest pain in 21.7% respondents. On the other hand, neurological symptoms (insomnia, cranial nerve deficit, convulsions, paralysis, etc.) are very common and present a significant problem. Other symptoms that occur in patients after the acute phase of COVID-19 include long-term loss of taste and smell, chronic fatigue, fatigue, memory and concentration disorders, night sweats, muscle and joint pain, headaches, skin rash or hair loss.

Conclusion: COVID-19 is a systemic disease and in the months after patients get over it, in many cases it leaves various consequences that can lead to disability. Post COVID-19 syndrome is more common after overcoming more severe forms of infection, but it is also present in younger patients with a milder form of the

disease in a large percentage. There is no organic system that cannot be affected. Diagnosis usually does not show anything specific, so people with post COVID-19 symptoms often do not receive enough attention and support from health professionals, families and employers.

Keywords: Post COVID-19 syndrome, health consequences.

Corresponding author:

Phone: +387603250939

E-mail: jasminkajasic@gmail.com

PRIRODNA ODBRANA OD COVID-19Nizama Salihefendić¹, Muharem Zildžić² i Midhat Jašić³¹*Medicinski fakultet Univerzitet u Tuzli, BiH,*²*Medicinska akademija nauka BiH,*³*Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli Studij nutricionizma**Poster prezentacija***SAŽETAK**

Tema knjige je promocija zdravlja kroz prikaz već postojećih raspoloživih metoda za prirodnu odbranu organizma od virusa SARS-CoV-2. U knjizi se opisuje odbrambeni sistem čovjeka i specifičnosti imunog odgovora organskih sistema. Posebno se opisuju funkcije probavnog traktata, krvožilnog, nervnog i endokrinog sistema i njihovih potencijala u jačanju odbrane organizma.

Opisani su specifični sastojci hrane i njihov uticaj na imuni sistem. Ukazano je na značaj tri grupe sastojaka: nutrijenata, biološki aktivnih-ljekovitih komponenti i toksičnih sastojaka hrane. Iz tekstova u knjizi da se zaključiti da osobe sa nepravilnom prehranom, kao i lošijim životnim navkama imaju slabiji imunološki sistem i vjerovatno su izloženi većem riziku od težih stanja bolesti uzrokovane SARSCoV-2 virusom. Istodobno, loše metaboličko zdravlje, uključujući pretilost, hipertenziju, dijabetes i bolesti krvožilnog sistema snažno su povezani s lošijim rezultatima u liječenju posljedica zaraze virusom, uključujući rizik od hospitalizacije i smrti.

Njegovanje zdravih životnih navika uz dobru, balansiranu i pravilnu prehranu važan su dio odbrane pojedinca protiv virusa i ključni element spremnosti društva da se bori protiv prijetnje od ovog virusa. Usmjerenost na prehranbenu dobrobit pruža mogućnosti za uspostavljanje sinergije između javnog zdravlja i edukacije o zdravim životnim stilovima i pravilnoj prehrani.

Knjiga posebno ukazuje na sve ostale važne elemente životnog stila koji mogu utjecati na jačanje imuniteta, a time na prevenciju i podršku liječenju od virusa. To su, prije svega, vođenje zdravog načina života koji uključuju različite oblike dnevnih fizičkih aktivnosti, izbjegavanje poroka kao što su alkohol i pušenje, kontola stresnih stanja, uspostavljanje kvalitetnog odmora i sna, prakticiranje higijenskih uvjeta života i sigurnog seksa, održavanje tjelesne mase u zdravim granicama, društveno-ekonomske i druge faktore. Objašnjene su preporuke za fizičku aktivnost različitih populacijskih grupa uz naglasak, da se potrebe za tjelesnom aktivnosti individualiziraju. Objašnjeni su i rizici usljed neadekvatne tjelesne aktivnosti i pretjerane vježbe. Posebno su naglašeni zdravstveni benefiti šetnje i boravka u šumi.

Stres i posljedice stresa za vrijeme pandemije COVID-19 su evidentne. S druge strane, danas se smatra da je stres „okidač“ većeg broja bolesti, pa kao takav nosi visoke rizike. U knjizi su objašnjene značajnije metode za ublažavanje posljedica stresa. Objašnjen je i značaj održavanje tjelesne mase u zdravim granicama te značaj kvalitetnog sna u jačanju imunog sistema. Ukazuje se na potrebu da se poboljša rješavanje izazova s kojima se suočavaju specifične populacije, posebno starije osobe

i oni s već postojećim stanjima, poput oslabljenog imunog sistema i lošeg metaboličkog zdravlja.

Naučena lekcija: „COVID-19 otkriva ranjivost i slabosti krhkih prehrambenih sistema i nezdravih životnih navika pojedinca i društva.“

Ključne riječi: SARS-CoV-2, prirodna odbrana.

Autor za korenspondenciju:

Tel.: +38761805311

E-mail: medicus.ord@bih.net.ba

NATURAL DEFENSE OF COVID-19

Nizama Salihefendić¹, Muharem Zildžić² and Midhat Jašić³

¹*Faculty of Medicine University of Tuzla, BiH,*

²*Medical Academy of Sciences of BiH,*

³*Faculty of Technology, University of Tuzla Study of Nutrition*

Poster presentation

ABSTRACT

The topic of the book is the promotion of health through the presentation of already existing available methods for the natural defence of the organism against the SARS-CoV-2 virus. The book describes the human defence system and the specifics of the immune response of organic systems. The functions of the digestive tract, vascular, nervous and endocrine systems and their potentials in strengthening the body's defences are described in particular.

Specific food ingredients and their impact on the immune system are described. The importance of three groups of ingredients has been pointed out: nutrients, biologically active-medicinal components and toxic food ingredients. From the texts in the book, it can be concluded that people with improper diet, as well as poorer life habits, have a weaker immune system and are probably at higher risk of more severe conditions caused by SARSCoV-2 virus. At the same time, poor metabolic health, including obesity, hypertension, diabetes, and vascular disease, are strongly associated with poorer outcomes in the treatment of the consequences of virus infection, including the risk of hospitalization and death.

Nurturing healthy living habits with a good, balanced and proper diet are an important part of an individual's defence against the virus and a key element of society's readiness to fight the threat of this virus. A focus on food well-being provides opportunities to establish synergies between public health and education on healthy lifestyles and proper nutrition.

The book specifically points out all the other important elements of lifestyle that can affect the strengthening of immunity, and thus the prevention and support of treatment of the virus. These are, above all, leading a healthy lifestyle that includes various forms of daily physical activities, avoiding vices such as alcohol and smoking, controlling stress, establishing quality rest and sleep, practicing hygienic living conditions and safe sex, maintaining a healthy weight. borders, socio-economic and other factors. Recommendations for physical activity of different population groups are explained, emphasizing that the needs for physical activity are individualized. The risks due to inadequate physical activity and excessive exercise are also explained. The health benefits of walking and staying in the woods are especially emphasized.

The stress and consequences of stress during the COVID-19 pandemic are evident. On the other hand, today it is considered that stress is the "trigger" of a number of diseases, so as such it carries high risks. The book explains more significant methods for mitigating the effects of stress. The importance of maintaining body weight within

healthy limits and the importance of quality sleep in strengthening the immune system were also explained. The need to improve addressing the challenges faced by specific populations, especially the elderly and those with pre-existing conditions, such as a weakened immune system and poor metabolic health, is highlighted.

Lesson learned: "COVID-19 reveals the vulnerabilities and weaknesses of fragile food systems and unhealthy living habits of individuals and society."

Keywords: SARS-CoV-2, natural defence.

Corresponding author:

Phone: +38761805311

E-mail: medicus.ord@bih.net.ba

NAJČEŠĆE KORIŠTENI ANTIOKSIDANTI U PREHRANI TOKOM POST COVID-19 OPORAVKA

Azra Sinanović

Udruženje za nutricionizam i dijetetiku "Hranom do zdravlja", Albina Herljevića 10, 75000 Tuzla, BiH

Poster prezentacija

SAŽETAK

Oksidativni mehanizmi nisu uključeni samo u kronične degenerativne bolesti nego i u zarazne bolesti, među kojima su najčešće virusne respiratorne bolesti. Dok oksidanti izazivaju oštećenja ćelija, antioksidanti imaju sposobnost da se suprotstave njihovom djelovanju hvatanjem reaktivnih kiseonikovih atoma, takozvanih slobodnih radikala i inhibiranjem enzima koji stvaraju oksidansi.

Patogeneza COVID-19 vrlo je složena i uključuje supresiju urođenog antivirusnog i imunološkog odgovora domaćina, indukciju oksidativnog stresa praćenu hiperupalom opisanom kao "citokinska oluja", uzrokujući akutnu ozljedu pluća, fibrozu tkiva i upalu pluća.

Velika skupina supstanci uključujući vitamine, karotenoide, flavonoide i minerale imaju in vitro ali i in vivo antioksidativne karakteristike koje su klinički značajne. Nekoliko nutraceutika ima dokazanu sposobnost jačanja imuniteta, antivirusno, antioksidativno, protuupalno djelovanje. To uključuje cink, vitamin D, vitamin C, kurkumin, cinam-aldehid, selen, kvercetin, i druge. Potražnja za ovim i drugim antioksidantima je tokom perioda pandemije u znatnom porastu.

U radu su komentirani najčešće korišteni antioksidanti u prehrani povezani sa oksidativnim stresom i upalama, što je posebno od značaja kod post COVID-19 oporavka. Grupiranje nekih od ovih fitonutrijenata u pravu kombinaciju kroz planiranje prehrane ili u obliku dodatka prehrani, može pomoći u jačanju imunološkog sistema, spriječavanje napredovanje bolesti u teški stadij, suzbiti hiperupalu pružajući profilaktičku i terapijsku potporu protiv COVID-19 i pomoći u post COVID-19 oporavku smanjujući ukupno vrijeme trajanja bolesti i post COVID-19 komplikacija. Oksidativni stres i upala ključni su faktori koji povećavaju ozbiljnost COVID-19 i otežavaju sam oporavak od bolesti odnosno drastično ga produžavaju, posebno u prisutnosti kroničnih bolesti povezanih s krhkošću antioksidativnog sistema. Preporuka je uvesti suplementaciju antioksidantima i njihovo korištenje u prehrani kao korisnu strategiju u post COVID-19 oporavku.

Ključne riječi: Antioksidanti, post COVID-19, oksidanti, prehrana

Autor za korenspondenciju:
Tel.: +38761504224
E-mail: azra79vet@hotmail.com

MOST USED ANTIOXIDANTS IN DIET DURING POST COVID-19 RECOVERY

Azra Sinanovic

Association for nutrition and diet "From Food from Health" Albina Herljevic 10, 75000 Tuzla, B&H

Poster presentation

ABSTRACT

Oxidative mechanisms are involved not only in chronic degenerative diseases but also in infectious diseases, among which the most common are viral respiratory diseases. While oxidants cause cell damage, antioxidants have the ability to counteract their action by capturing reactive oxygen atoms, so-called free radicals, and inhibiting oxidant-producing enzymes.

The pathogenesis of COVID-19 is very complex and involves suppression of the host's innate antiviral and immune response, induction of oxidative stress followed by hyper-inflammation described as "cytokine storm", causing acute lung injury, tissue fibrosis and pneumonia.

A large group of substances including vitamins, carotenoids, flavonoids, and minerals have in vitro and in vivo antioxidant properties that are clinically significant. Several nutraceuticals have a proven ability to strengthen immunity, antiviral, antioxidant, anti-inflammatory action. These include zinc, vitamin D, vitamin C, curcumin, cinnamaldehyde, selenium, quercetin, and others. Demand for these and other antioxidants has increased significantly during the pandemic period.

The paper comments on the most used dietary antioxidants associated with oxidative stress and inflammation, which is especially important in post-COVID-19 recovery. Grouping some of these phytonutrients into the right combination through diet planning or as a dietary supplement can help strengthen the immune system, prevent severe disease progression, suppress hyper-inflammation by providing prophylactic and therapeutic support against COVID-19 and help post-COVID-19 recovery by reducing overall duration of the disease and post COVID-19 complications.

Oxidative stress and inflammation are key factors that increase the severity of COVID-19 and make recovery from disease difficult or drastically prolong it, especially in the presence of chronic diseases associated with the fragility of the antioxidant system. It is recommended to introduce supplementation of antioxidants and their use in the diet as a useful strategy in post COVID-19 recovery.

Keywords: Antioxidants, post COVID-19, oxidants, diet

Corresponding author:

Phone: +38761504224

E-mail: azra79vet@hotmail.com

**IZVORNI ZNANSTVENI
RADOVI / ORIGINAL
SCIENTIFIC PAPERS**

POST COVID-19 SAVJETOVALIŠTE U APOTEKAMA ZE-DO KANTONA: INDIVIDUALNIM PRISTUPOM I KORISNIM SAVJETIMA DO OPORAVKA

Ajanović Elma¹, Delić Irma², Meštrović Arijana³

¹JU i CMS Apoteka Tefarm, Maršala Tita 1, 74260 Tešanj, Bosna i Hercegovina

²PZU Apoteka Delfarm, 74264 Jelah, Bosna i Hercegovina

³Pharma Expert za edukaciju i savjetovanje, Dešćevac 56, 10040 Zagreb, Hrvatska

Izvorni znanstveni rad

SAŽETAK

Uvod: COVID-19 jedna je od najvećih pandemija koja pogađa svijet od kraja 2019. Teška klinička slika je izazvala zabrinutost od početka pandemije, a kako je vrijeme prolazilo došlo je do pojave mnogih simptoma nakon oporavka kod preživjelih od COVID-19. Brojni izvještaji iz raznih dijelova svijeta pokazali su da COVID-19 ima niz dugoročnih učinaka na gotovo sve tjelesne sisteme, uključujući respiratorni, kardiovaskularni, gastrointestinalni, neurološki, psihijatrijski i dermatološki sistem. Smjernice NICE preporučuju korištenje izraza long-COVID za znakove i simptome koji traju duže od 4 sedmice i nisu objašnjeni alternativnom dijagnozom, te izraz post COVID sindrom za znakove i simptome koji traju nakon 12 sedmica nakon infekcije. Pacijenti sa post COVID-19 simptomima se javljaju češće u apoteke, nego u porodične ambulante, čime je uočena povećana frekvencija post COVID-19 sindroma.

Cilj rada: Istaknuti ulogu farmaceuta u trijaži i odgovornom samoliječenju simptoma post COVID-19 sindroma u Ze-Do kantonu.

Materijal i metode: Vršeno je anketiranje na pacijentima koji su se javljali u javne ili privatne zdravstvene ustanove/apoteke sa zaostalim simptomima nakon oporavka od COVID-19 u periodu od 01.02.2022. do 20.03.2022.

Rezultati: Provedene ankete pokazale su da pacijenti imaju post COVID-19 simptome koji zaostaju u prosjeku 4 sedmice nakon oporavka od COVID-19. Najveći postotak simptoma post COVID-19 sindroma zastupljeni su u okviru respiratornog trakta, kognitivnih funkcija, i imuniteta. Provedene preporuke samoliječenja pokazale su znatna umanjenja ozbiljnosti simptoma post COVID-19 sindroma. Dobijeni rezultati ukazuju na bitnost farmaceuta u odgovornom samoliječenju.

Zaključak: Problem post COVID-19 sindroma zaista postoji, te se javlja kod pacijenata u različitom stepenu ozbiljnosti i ostavlja posljedice na opće zdravstveno stanje. Potrebno je organizovanje post COVID-19 savjetovališta koje će pacijentima omogućiti pravilan pristup i oporavak.

Ključne riječi: post COVID-19 sindrom, COVID-19, farmaceutska trijaža, odgovorno samoliječenje

Autor za korenspondenciju: Ajanović Elma

Tel.: 061/407 032

Email: elma.bavr94@gmail.com

UVOD

Procjenjuje se da čak 80% zaraženih pacijenata sa SARS-CoV-2 razvije jedan ili više dugotrajnih simptoma. Među najčešćim simptomima nalazimo umor (58%), glavobolju (44%), poremećaje koncentracije i pamćenja (27%), gubitak kose (25%) i poteškoće kod disanja (24%). Spominju se i respiratorni simptomi (kašalj, nelagoda u prsima, plitko disanje, apneja u snu i plućna fibroza), kardiovaskularni (aritmije, miokarditis, hipertenzija), neurološko-psihološki (demencija, depresija, anksioznost, poremećaji spavanja opsesivno-kompulzivni poremećaji), a drugi su bili nespecifični poput gubitka kose, zujanja u ušima, poteškoća u gutanju i noćnog znojenja.

Nomenklatura o simptomima nakon oporavka i određivanju njihovog trajanja razlikuje se u studijama i definicijama institucija kao što su Centar za kontrolu i prevenciju bolesti SAD-a (CDC) i Nacionalni institut za izvrsnost zdravlja i njege (NICE). Trajni simptomi nakon 3 sedmice od početka bolesti označeni su kao post-akutni COVID-19 i nakon 12 sedmica kao hronični COVID-19. (Greenhalgh i sar., 2020). CDC je predložio podjelu bolesti u tri razdoblja kao što je akutni COVID-19 (prve 2 sedmice od početka simptoma), post-akutna hiperupalna bolest (između 2 i 4 sedmice od pojave simptoma) i kasno razdoblje posljedica (više od 4 sedmice od pojave simptoma) na temelju okvira utemeljenog na populaciji. Smjernica NICE preporučuje korištenje izraza long-COVID za znakove i simptome koji traju duže od 4 sedmice i nisu objašnjeni alternativnom dijagnozom, te izraz post COVID-19 sindrom za znakove i simptome koji traju nakon 12 sedmica nakon infekcije.

Znatan dio pacijenata, čak do 87,5%, koji se oporavljaju od akutne infekcije i dalje pati od raznih simptoma uključujući dispneju, kašalj, mijalgiju, umor i glavobolju. 2-4 Podaci pokazuju da osobe koje imaju blagu bolest ili nemaju simptome tijekom akutne infekcije, također pate od dugotrajnih simptoma. (Kamal M i sar., 2020).

Manifestacije (simptomi) koji zaostaju nakon oporavka od bolesti COVID-19 postali su područje interesa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U cilju istraživanja prevalencije i karakteristika post COVID-19 simptoma/sindroma među preživjelim, implementirano je istraživanje na nivou Ze-Do kantona u okviru privatnih i javnih zdravstvenih ustanova/apoteka. Proveden je upitnik grupe autora koji može poslužiti u istraživanju vrste, ozbiljnosti i vremena trajanja simptoma, te olakšati preporuke liječenja i ublažavanja simptoma. Kod prikupljanja podataka predviđeno je i kontrolno (follow up) savjetovanje u kojem se ponovo može zabilježiti postojanost ili ublažavanje simptoma ili pak potpuni oporavak.

MATERIJALI I METODE

Dizajn studije i sudionici

Ova studija je provedena na pacijentima koji su se javljali u javne ili privatne zdravstvene ustanove/apoteke sa zaostalim simptomima nakon oporavka od COVID-19 u periodu od 01.02.2022. do 20.03.2022. U obradu je uključeno 142 pacijenta koji su osjećali određene simptome nakon preležane bolesti uzrokovane Sars Cov - 2 virusom. Od tog broja, 90 je bilo ženskog spola, a 52 je bilo muškog spola. Ispitanici

su bili obaviješteni o cilju istraživanja, postupcima kojima se provodi anketiranje i metodama dobijenih rezultata. Anketa je bila sastavljena u papirnatom obliku, priložena u nastavku teksta.

SIMPTOMI	OPIS PRI 1.POSJETI (dostupni)	DUŽINA SIMPTOM A	OZBILJ NOST PRI (1-5)	PAKIJENT UPUČEN LJEKARU (DA/NE)	PODUZETE MJERE PRI 1.POSJETI	PERIOD U SEDMICA MA DO 2.POSJETE	OZBILJNOST SIMPTOMA PRI 2.POSJETI	OPIS PRI 2.POSJETI (dostupni nalazi)	PODUZETE MJERE U SAMOLJE ČENJU
RESPIRATORNI TRAKT									
KAŠALJ									
GUBITAK MIRISA i									
KSEROKSTOMIJA									
GUBITAK ZRAKA									
BOL U PRSIMA									
MIŠIČNI SISTEM									
BOLOVI I GRČEVI									
PROMJENE NA KRVNOJ SLICI									
ZELJEZO									
HbA1C									
LIPIDOGRAM									
KOAGULACIJA									
OSTALO(ARTRITIS)									
PROBAVNI TRAKT									
PROBAVA									
APETIT									
PROLIV									
CRJEVA									
JETRA									
TRANSAMINAZE									
MASNA JETRA									
NESANICA I POSPANOST									
ZASPIVANJE									
NEMIRAN I									
ISPREKIDAN SAN i									
RASPOLOŽENJE									
DEPRESIJA									
ANKSIOZNOST									
NAPAD PANIKE									
NEUROZE									
KOGNITIVNE FUNKCIJE									
MENTALNI UMOR									
MEMORIJA I									
RADNA SPOSOBNOST									
DNEVNA POSPANOST									
IMUNITET									
ČESTE GLJIVICNE									
OSJEĆAJ SLABOSTI I									
UMOR I ISCRPLJENOST									
GLAVOBOLJE									
KARDIOVASKULARNI SISTEM									
ARITMIJE									
HIPERTENZIJA									
KOŽA, KOSA I NOKTI									
ISPADANJE KOSE									
DEHIDRIRANA KOŽA									
MODRICE NA KOŽI									
PROMJENE NA									
VITALNI ZNAKOVI I ČULA									
OKSIGENACIJA									
VID									
SLUH (vrtoglavica,zujanje)									
PARESTEZIJA (trnci)									
OSTALO									
POREMEĆAJ									
POGORŠANJE HRON.									

Na temelju recentne literature, grupa autora osmislila je upitnik za trijažu pacijenata u periodu nakon preboljelog COVID-19, pri čemu pacijent može odrediti subjektivan doživljaj ozbiljnosti simptoma na skali od 1-5, pri čemu je 1 najmanje ozbiljan, a 5 najviše ozbiljan problem. Pacijenti su se javljali u apoteke sa zaostalim simptomima kojim nema konkretne dijagnoze, pri čemu su upitnike ispunjavali magistri farmacije tijekom savjetovanja u apoteci. Na početku upitnika ispitanici su upitani prihvaćaju li sudjelovanje u istraživanju, a nakon usmenog pristanka, pitanja u anketi su upućena sudionicima. U cilju demografske analize, upisani su inicijali, dob i spol pacijenata.

Sadržaj ankete

Podaci uključeni u upitnik su: inicijali pacijenta, dob, spol, prisutnost zaostalih simptoma po sistemima, opis simptoma, dužina trajanja i intenzitet simptoma, uputa porodičnom ljekaru, te preporuka samoliječenja u okviru simptoma.

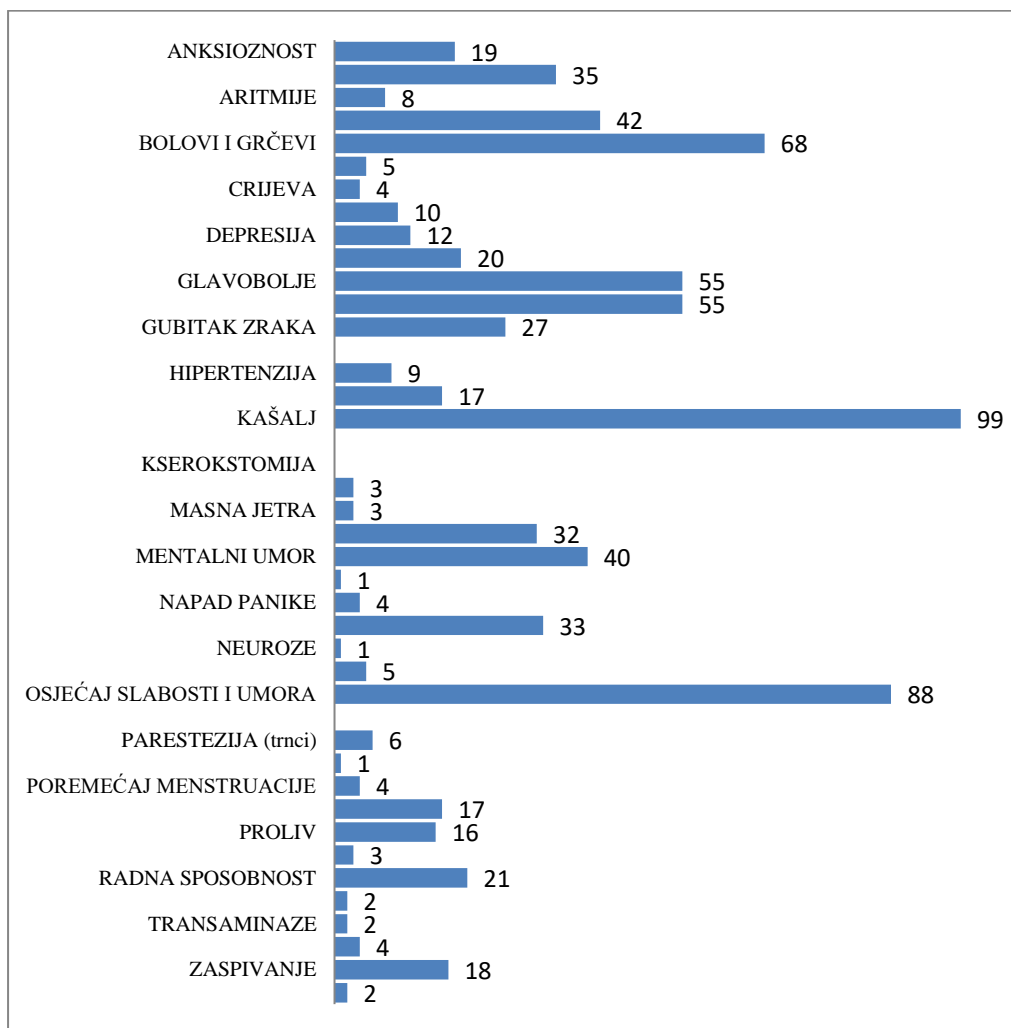
Simptomi pacijenata grupisani su kako slijedi: respiratorni trakt (kašalj, gubitak mirisa i okusa, kserokstomija, gubitak zraka, bol u prsima), mišićni sistem (bolovi i grčevi), promjene na krvnoj slici (željezo, HbA1C, lipidogram, koagulacija, ostalo), probavni sistem (probava, apetit, dijareja, crijeva), jetra (transaminaze, masna jetra), nesanica i pospanost (nemiran i isprekidan san i noćne more, zaspivanje), raspoloženje (depresija, anksioznost, napad panike, neuroze), kognitivne funkcije (mentalni umor, memorija i pamćenja, radna sposobnost, dnevna pospanost), imunitet (česte gljivične infekcije, osjećaj slabosti i umora), umor i iscrpljenost (glavobolje), kardiovaskularni sistem uz napomenu kod ozbiljnijih tegoba uputiti (aritmije, hipertenzija), koža, kosa i nokti (ispadanje kose, dehidrirana koža, modrice na koži, promjene na noktima), vitalni znakovi i čula (oksigenacija, vid, sluh-vrtoglavica i zujanje, parestezija), ostalo (poremećaj menstruacije, pogoršanje hroničnih bolesti). Kako bi se procijenila ozbiljnost simptoma, od pacijenata je zatraženo da ocjenjuju svaki simptom od 1 (blagi simptomi) do 5 (ekstremno izraženi simptomi). U anketi određuje se kontrolno savjetovanje u određenom periodu u skladu sa stanjem pacijenta, u kojem se ponovo analizira postojanost ili ublažavanje simptoma ili potpuni oporavak. Rezultati su obrađeni statistički, korištenjem Microsoft Office Excel Data Analysis i prikazani grafički.

REZULTATI

U anketiranju pacijenata učestvovalo je 5 farmaceuta/apoteka. Prosječan broj pacijenata po apoteci je 28. Ukupan broj anketiranih pacijenata je 142, od toga 63 % je ženskog spola, a 37% muškog spola. Anketa je sadržavala i dob pacijenta. Pacijenti od 18 do 30 godina starosti činili su 13%; od 31 do 40 godine 24%; od 41 do 50 godine 21%; od 51 do 60 godine 13%; od 61 do 70 godine 22%; od 71 do 80 godine 6%; od 81 do 90 godine 1%.

Pri prvoj posjeti anketiranih pacijenata zabilježeno je 28% slučajeva u grupi respiratornog sistema, 8,6% u grupi mišićni sistem, 1,3% u grupi promjene na krvnoj slici, 9,1% u grupi probavnog trakta, 0,6% u grupi jetra, 6,3% nesanica i pospanost, 4,5% raspoloženje, 14,3% kognitivne funkcije, 11,7% u grupi imuniteta, 6,9% umor i iscrpljenost, 2,1% u

grupi kardiovaskularnog sistema, 3,9% u grupi koža, kosa, nokti, 2,1% vitalni znakovi i čula, 0,6% u grupi ostalo.



Grafikon 1. Numerička zastupljenost simptoma kod anketiranih pacijenata muškog i ženskog spola.

Na osnovu odgovora pacijenata uočavamo da je najveća zastupljenost simptoma u okviru post COVID-19 sindroma kašalj, zatim osjećaj slabosti i umora, bolovi i grčevi, glavobolje, gubitak okusa i mirisa, bol u prsima, mentalni umor, a zatim ostatak simptoma u opadajućim vrijednostima zastupljenosti.

Odgovori pacijenata potvrđuju zabrinutost zadržavanja simptoma nakon oporavka od COVID-19, sa minimalnim prosjekom trajanja 3,7 i maksimalnim prosjekom trajanja 6,7 sedmica. Prema zvaničnim definicijama simptomi sa navedenim prosjecima trajanja svrstavaju se u post COVID-19 sindrom. Obzirom da se simptomi javljaju

nakon oporavka i prekida ambulantnog liječenja COVID-19, dobijeni rezultati ukazuju na bitnost osnivanja post COVID-19 savjetovaništa, koje omogućava pacijentima informiranost i pristupačnost, te pravovremenu reakciju na prisutne simptome.

Tabela 1. Prosjek trajanja simptoma po grupama, izražen u sedmicama.

RESPIRATORNI TRAKT	4
MIŠIĆNI SISTEM	3,7
PROMJENE NA KRVNOJ SLICI	6
PROBAVNI TRAKT	5
JETRA	4
NESANICA I POSPANOST	4,7
RASPOLOŽENJE	4,2
KOGNITIVNE FUNKCIJE	4,5
IMUNITET	5,2
UMOR I ISCRPLJENOST	4,9
KARDIOVASKULARNI SISTEM	5
KOŽA, KOSA, NOKTI	6,7
VITALNI ZNAKOVI I ČULA	2,5
OSTALO	6

Tabela 2. Prosjek ozbiljnosti simptoma po grupama pri prvoj posjeti.

RESPIRATORNI TRAKT	2,9
MIŠIĆNI SISTEM	2,8
PROMJENE NA KRVNOJ SLICI	3,2
PROBAVNI TRAKT	2,9
JETRA	3,3
NESANICA I POSPANOST	2,5
RASPOLOŽENJE	3,0
KOGNITIVNE FUNKCIJE	3,1
IMUNITET	3,2
UMOR I ISCRPLJENOST	3,3
KARDIOVASKULARNI SISTEM	3,5
KOŽA, KOSA, NOKTI	3,5
VITALNI ZNAKOVI I ČULA	3,3
OSTALO	3,6

Numerička razlika u ozbiljnosti simptoma prilikom prve i druge posjete je primjetna, za respiratorni trakt ozbiljnost simptoma je umanjena za 1,5; mišićni sistem 1,5; probavni trakt 1,4; nesanica i pospanost 0,8; raspoloženje 0,8; kognitivne funkcije 1,6; imunitet 1,6; umor i iscrpljenost 1,6; kardiovaskularni sistem 1; koža, kosa, nokti 1,3; vitalni znakovi i čula 1,8.

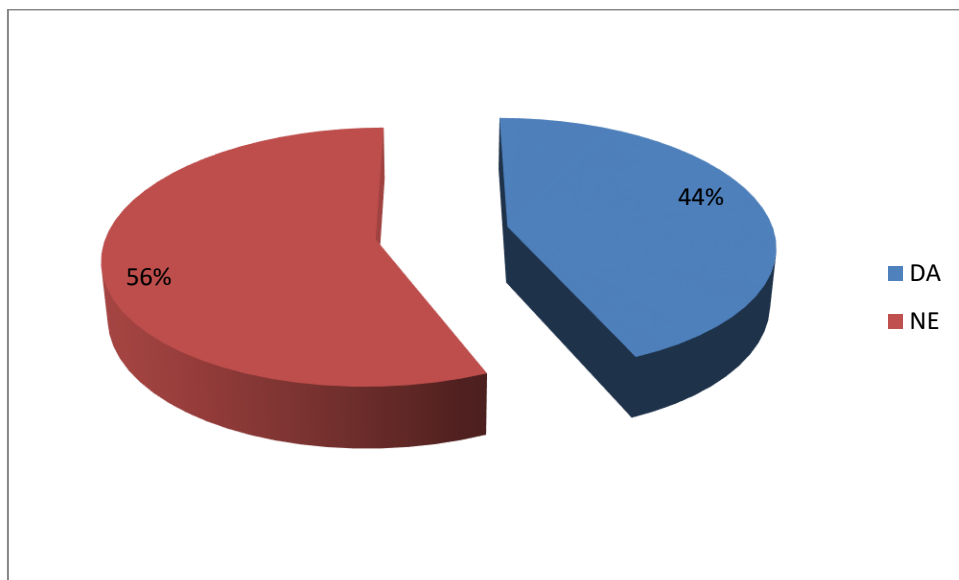
Uočavamo da pacijenti kroz savjetovanje i pravilne preporuke imaju znatna poboljšanja u zdravstvenom stanju prilikom druge posjete.

Od ukupno anketiranih 142 pacijenta, 127 se javilo na kontrolno savjetovanje kojima se ponovo analizira postojanost ili ublažavanje simptoma ili potpuni oporavak. 14% pacijenata imali su procjenu ozbiljnosti simptoma 1, a 2,1% pacijenata procjenu ozbiljnosti simptoma 0.

Shodno ozbiljnosti simptoma, određeni broj pacijenata su upućeni na detaljnije pretrage porodičnom ljekaru.

Tabela 3. Prosjek ozbiljnosti simptoma po grupama pri drugoj posjeti. Prazna polja- očekuje se kontrolno savjetovanje pacijenata.

RESPIRATORNI TRAKT	1,4
MIŠIĆNI SISTEM	1,3
PROMJENE NA KRVNOJ SLICI	
PROBAVNI TRAKT	1,5
JETRA	
NESANICA I POSPANOST	1,7
RASPOLOŽENJE	2,25
KOGNITIVNE FUNKCIJE	1,5
IMUNITET	1,6
UMOR I ISCRPLJENOST	1,7
KARDIOVASKULARNI SISTEM	2,5
KOŽA, KOSA, NOKTI	2,2
VITALNI ZNAKOVI I ČULA	1,5
OSTALO	



Grafikon 2. Procentualno izražen broj pacijenata upućenih ljekaru.

80 pacijenata od ukupnih 142 nije upućeno ljekaru, a 62 pacijenta od ukupnih 142 su upućeni ljekaru na daljnju obradu. Napomena koja ističe važnost ovog grafikona jeste da su pacijenti anketirani u apoteci, i činjenica pravovremenog uočavanja ozbiljnosti simptoma pacijenata koji zaostaju nakon oporavka od COVID-19.

ZAKLJUČCI

Apoteka je mjesto zaštite, skrbi, prevencije, liječenja i praćenja pacijenata, te se nameće potreba organiziranja post COVID-19 savjetovaništa koje bi pacijentima bilo dostupno u obliku kognitivne usluge temeljene na recentnim spoznajama i dokazima, uz traženje konkretnih rješenja za saniranje simptoma, obnovu sluznice, kože, funkcionalni oporavak osjetila i organa, te pomoć u održavanju mentalnog, respiratornog i kardiovaskularnog zdravlja, te općenito rekonvalescenciji. Razvoj preventivnih mjera za ozbiljnije komplikacije, kao i tehnika rehabilitacije i strategija upravljanja terapijom, samoliječenjem i stanjem pacijenata, pronalazit ćemo kroz dugotrajnu skrb i brigu o preboljelima od COVID-19. Magistar farmacije, zajedno sa svojim timom, u suradnji s drugim pružateljima zdravstvene skrbi, može odigrati ključnu ulogu u postizanju ovih ciljeva.

ZAHVALE

U procesu anketiranja pacijenata i prikupljanju podataka, ovim putem se zahvaljujemo na učešću: MGM apotekama, JU Narodna apoteka Maglaj, JU Apoteka i CMS Tefarm Tešanj, Apoteka Delfarm Jelah, Komora magistara farmacije Ze-Do kantona.

LITERATURA

- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. (2020) Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026. doi:10.1136/bmj.m3026. pmid:32784198
- Kattar N, Do TM, Unis GD, Migneron MR, Thomas AJ, McCoul ED. Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. (2021) *Otolaryngol Head Neck Surg.* 164(2):244-254
- Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. (2020) Assessment and characterisation of post COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.*
- Lopez-Leon, S.; Wegman-Ostrosky, T.; Perelman, C.; Sepulveda, R.; Rebolledo, P.A.; Cuapio, A.; Villapol, S. (2021) More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.*
- Meštrović A.etal. (2021) Post COVID-19 savjetovanište u Vašoj ljekarni, *Pharma Expert.*
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742> (09.03.2022.)
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html> (09.03.2022.)

POST COVID-19 COUNSELING IN ZE-DO CANTON PHARMACIES: INDIVIDUAL APPROACH AND USEFUL TIPS FOR RECOVERY

Ajanović Elma¹, Delić Irma², Meštrović Arijana³

¹JU i CMS Apoteka Tefarm, Maršala Tita 1, 74260 Tešanj, Bosnia and Herzegovina

²PZU Apoteka Delfarm, 74264 Jelah, Bosnia and Herzegovina

³Pharma Expert for education and consulting, Dešćevac 56, 10040 Zagreb, Croatia

Original scientific paper

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is one of the largest pandemics affecting the world since the end of 2019. The severe clinical picture has caused concern since the beginning of the pandemic, and as time went on many symptoms appeared in COVID-19 survivors. Numerous reports from various parts of the world have shown that COVID-19 has a number of long-term effects on almost all systems, including the respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, neurological, psychiatric, and dermatological systems. The NICE guideline recommends the use of the term long COVID for signs and symptoms lasting more than 4 weeks which cannot be explained by an alternative diagnosis, and the term post COVID syndrome for signs and symptoms lasting 12 weeks after infection. Patients with post COVID-19 symptoms are coming more often in pharmacies for counselling than in family clinics, which shows an increased frequency of post COVID-19 syndrome.

Objective: To highlight the role of pharmacists in triage and responsible self-treatment of post COVID-19 syndrome symptoms in Ze-Do canton.

Material and methods: The surveys were conducted on patients who reported to public or private health care institutions/pharmacies with residual symptoms after recovery from COVID-19 in the period from 01.02.2022. to 20.03.2022.

Results: Surveys have shown that patients have post Covid symptoms that lasts on average 4 weeks after recovery from COVID-19. The highest percentage of symptoms of post COVID-19 syndrome are represented within the respiratory tract, cognitive functions, and immunity. Implemented self-medication recommendations have shown significant reductions in the severity of post COVID-19 syndrome symptoms. The obtained results indicate the importance of pharmacists in responsible self-medication.

Conclusion: The problem of post COVID-19 syndrome does exist, and it occurs in patients with varying degrees of severity and leaves consequences on general health. Post COVID-19 counselling is needed to allow patients proper approach and recovery.

Keywords: post COVID-19 syndrome, COVID-19, pharmacists in triage, responsible self-treatment

Corresponding author: Ajanović Elma

Phone: 061/ 407 032

Email: elma.bavr94@gmail.com

**STRUČNI RADOVI/
PROFESSIONAL PAPERS**

SUPLEMENTI U INFEKCIJI COVID-19; OPRAVDNOST PRIMJENE SA ASPEKTA APOTEKARSKE PRAKSE

Melisa Bajrić

PZU Internacionalna apoteka Ibn-Sina, Tuzla

Stručni rad

SAŽETAK

UVOD: Sa vremenske distance od dvije godine od početka COVID-19 pandemije, i na osnovu rada u apoteci, izdvojila su se tri suplementa za prevenciju i jačanje imuniteta.

CILJ RADA: Prikupiti i analizirati podatke iz kliničkih studija. Odrediti opravdanost suplementacije vitaminom D, vitaminom C i cinkom.

REZULTATI: Kliničko ispitivanje (SHADE studija) je obuhvatilo pacijente koji su bili pozitivni na CoV-2 RNA i sa nedostatkom vitamina D. Pacijenti su primali 60.000 IU vitamina D3 ili placebo, dnevno, tokom 7 dana i rezultati su pokazali da je suplementacija visokim dozama zaista dovela do značajnog smanjenja broja pozitivnih pacijenata na COVID-19 do 21. dana. Pacijenti koji su imali niske razine vitamina D također su imali značajno više razine IL-6, TNF- α i feritina u serumu.

U otvorenom kliničkom ispitivanju koje je provedeno na dvije lokacije u SAD-u, pacijenti koji su primali cink glukonat i askorbinsku kiselinu ostvarili su brži oporavak u odnosu na standardnu njegu. Kod ambulantnih pacijenata s COVID-19, liječenje visokim dozama cink glukonata, askorbinske kiseline ili kombinacijom ova dva suplementa nije značajno smanjilo broj dana potrebnih za postizanje 50% smanjenja u ozbiljnosti simptoma u usporedbi sa standardnom njegom.

ZAKLJUČAK: Korisno je uzimati suplemente vitamina D, posebno za bolju kontrolu sezonskog gripa, prehlade, COVID-a 19. Preporuka je da ljekari mjere nivo vitamina D, ako je nivo ispod normalnog, preporučiti suplementaciju vitamina D i/ili dovoljno izlaganja suncu. Primijećena su poboljšanja u oksigenaciji kod pacijenata koji su intravenozno primali visoke doze vitamina C. Dugotrajna suplementacija cinka može uzrokovati nedostatak bakra s naknadnim reverzibilnim hematološkim defektima i potencijalno ireverzibilnim neurološkim manifestacijama. Preporučuje se da se ne koristi dodatak cinka iznad preporučene dijetetske doze (11 mg dnevno za muškarce, 8 mg za žene koje nisu trudne).

Gljučne riječi: COVID-19 infekcija, vitamin D, vitamin C, cink

Autor za korespondenciju: Melisa Bajrić, mr.ph.

Tel: 061/671 090

E-mail: m_ell_a01@hotmail.com

UVOD

Na početku izbijanja SARS-CoV-2, početni fokus većeg dijela istraživanja bio je epidemiologija, klinički znakovi, simptomi i molekularna dijagnoza SARS-CoV-2. Kasnije je veći naglasak stavljen na sekvencu genoma, obrazac prijenosa, histopatologiju, imunopatologiju, kao i na vakcinu i terapijske opcije protiv COVID-19. SARS-CoV-2 prvo napada respiratorni trakt kao što su nosna šupljina, traheja i bronhijalno stablo pluća. SARS-CoV-2 također može inficirati gastrointestinalni, bubrežni i nervni sistem zbog široke distribucije ACE2 receptora. (Zhang i sar.,2020).

Većina pacijenata sa COVID-19 zaista ima blage simptome, ali otprilike 15 do 20% pacijenata pokazuje umjerene simptome upale pluća koje karakteriziraju groznica, kašalj i akutna ozljeda pluća. Nadalje, oko 5% pacijenata na kraju razvije tešku bolest koju karakterizira akutna upala pluća, septički šok i zatajenje više organa (Xu i sar., 2020). Težina bolesti COVID-19 se povećava kod pacijenata s komorbiditetima. Prema dostupnoj literaturi, obično je potrebno između 5 i 7 dana nakon infekcije SARS-CoV-2 da pacijenti ispolje kliničke simptome i aktivaciju imunološkog sistema. Budući da većina slučajeva ima blage simptome, imunološki sistem obično može uspješno obuzdati infekciju SARS-CoV-2. Međutim, otprilike od 15 do 20% slučajeva pokazuje preagresivne ili neregulirane imunološke reakcije, što dovodi do imunopatologije (Zhu i sar., 2020).

Sa vremenske distance od dvije godine od početka COVID-19 pandemije, i na osnovu iskustva u radu u apotekama, mogu se izdvojiti tri suplementa, kao načešće tražena u prevenciji i za jačanje imuniteta tokom infekcije. Pregledom većeg broja studija i kliničkih ispitivanja doneseni su određeni zaključci o opravdanosti njihove primjene. Kao najviše upotrebljivani suplementi za jačanje imunog sistema navode se vitamin D, vitamin C i cink.

VITAMIN D

Vitamin D je ključan za metabolizam kostiju i minerala. Budući da je receptor vitamina D prisutan na imunološkim stanicama kao što su B ćelije, T ćelije i antigen prezentirajuće ćelje, i budući da ove ćelije mogu reakcijama biotransformacije da grade aktivni metabolit vitamina D, vitamin D ima također potencijal da modulira urođene i adaptivne imunološke odgovore. (Zhu i sar.,2020).

Suplementi vitamina D mogu povećati nivoe T regulatornih ćelija kod zdravih osoba i pacijenata sa autoimunim bolestima; suplementi vitamina D također mogu povećati aktivnost T regulatornih stanica (Maguire i sar., 2021).

U meta-analizi randomiziranih kliničkih ispitivanja, pokazalo se da suplementacija vitaminom D štiti od akutne infekcije respiratornog trakta (Whittemore, 2020).

Međutim, u dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, randomizirana klinička ispitivanja, davanje visokih doza vitamina D kritično bolesnim pacijentima s nedostatkom vitamina D (ali ne i sa COVID-19) nije smanjilo dužinu boravka u bolnici ili stopu smrtnosti u poređenju s placebom.

Sa druge strane visoki nivoi vitamina D mogu da izazovu hiperkalcemiju i nefrokalcinozu (Thomas i sar., 2021).

Nedavno je izveden niz studija kojima je ispitivan uticaj vitamina D na tekuću pandemiju COVID-19 i zaključeno je da je vitamin D vjerovatno važan faktor koji doprinosi većoj prevalenci pandemije u zimskim mjesecima (Hernandez i sar., 2020).

Drugo kliničko ispitivanje (SHADE studija) je obuhvatilo pacijente koji su bili pozitivni na CoV-2 RNA i sa s nedostatkom vitamina D. Pacijenti su primali 60.000 IU vitamina D3 ili placebo, dnevno tokom 7 dana i rezultati su pokazali je da je suplementacija visokim dozama zaista dovela do značajnog smanjenja broja pozitivnih pacijenata na COVID-19 do 21. dana (Whittemore, 2020).

Nadalje, Jain i koautori su istraživali nivoe vitamina D kod kritično bolesnih pacijenata od COVID-19 i otkrili korelaciju s inflamatornim markerima: pacijenti koji su imali niske razine vitamina D imali su značajno više razine IL-6, TNF- α i feritina u serumu. Nivo vitamina D bio je značajno niži kod teških pacijenata sa COVID-19, a stopa smrtnosti je bila veoma visoka kod pacijenata sa nedostatkom vitamina D (Jain i sar., 2020).

VITAMIN C

Vitamin C (askorbinska kiselina) je vitamin rastvorljiv u vodi i pripadagrupi hidrosolubilnih vitamina. Smatra se da vitamin C ima blagotvorno dejstvo kod pacijenata sa teškim i kritičnim bolestima. Vitamin C je antioksidans i hvatač slobodnih radikala koji ima protuupalna svojstva, utječe na ćelijski imunitet i vaskularni integritet i služi kao kofaktor u stvaranju endogenih kateholamina (Wei i sar., 2020). Budući da infekcija SARS-CoV-2 može uzrokovati sepsu i sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS), proučava se potencijalna uloga visokih doza vitamina C u ublažavanju upale i vaskularnih ozljeda kod pacijenata s COVID-19.

Tabela 1. Doze vitamina D potrebne za suplementaciju ili liječenje i prevenciju bolesti u odnosu na dob.

DOB	DOZA ZA SUPLEMENTACIJU	GORNJA PODNOŠLJIVA DOZA	DOZA ZA LIJEČENJE I PREVENCIJU
0-1 GODINA	400–1000 IJ/d. Za postizanje nivoa 25(OH)D u serumu iznad 30 ng/mL potrebno je najmanje 1000 IJ/d.	2000 IJ/d	2000 IJ/d ili 50,000 IJ/tjedno tokom 6 sedmica da bi se postigao nivo 25(OH)D u serumu iznad 30 ng/mL, nakon čega slijedi 400-1000 IJ/d
1-18 GODINA	600–1000 IJ/d. Za postizanje nivoa 25(OH)D u serumu iznad 30 ng/mL potrebno je najmanje 1000 IJ/d.	4000IJ/d	2000 IJ/d ili 50 000 IJ/tjedno tokom 6 sedmica da bi se postigao nivo 25(OH)D u serumu iznad 30 ng/mL, nakon čega slijedi 600-1000 IJ/d.
19-50 GODINA	600–1500 IJ/d. Za postizanje nivoa 25(OH)D u serumu iznad 30 ng/mL potrebno je najmanje 1500 – 2000 IJ/d	4000 IJ/d	6000 IJ/d ili 50 000 IJ/tjedno tokom 6 sedmica da bi se postigao nivo 25(OH)D u serumu iznad 30 ng/mL, nakon čega slijedi 1500-2000 IJ/d.
50-70 GODINA	800–2000 IJ/d. Za postizanje nivoa 25(OH)D u serumu iznad 30 ng/mL potrebno je najmanje 1500 – 2000 IJ/d.	10 000 IJ/d	6000 IJ/d ili 50,000 IJ/tjedno tokom 8 sedmica da bi se postigao nivo serumskog 25(OH)D iznad 30 ng/mL, nakon čega slijedi 1500-2000 IJ/d.
PREKO 70 GODINA	1000–2000 IJ/d. Za postizanje nivoa 25(OH)D u serumu iznad 30 ng/mL potrebno je najmanje 1500 – 2000 IJ/d.	10 000 IJ/d	6000 IJ/d ili 50,000 IJ/tjedno tokom 8 sedmica da bi se postigao nivo serumskog 25(OH)D iznad 30 ng/mL, nakon čega slijedi 1500-2000 IJ/d.
TRUDNICE I DOJILJE	1500–2500 IJ/d. Za postizanje nivoa 25(OH)D u serumu iznad 30 ng/mL potrebno je najmanje 1500 – 2000 IJ/d.	10 000 IJ/d	6000 IJ/d ili 50,000 IJ/tjedno tokom 8 sedmica da bi se postigao nivo serumskog 25(OH)D iznad 30 ng/mL, nakon čega slijedi 1500-2000 IJ/d.
LIJEKOVI ZA GOJAZNOST I ANTIKONVULZIVI	Za postizanje nivoa 25(OH)D u serumu iznad 30 ng/mL potrebno je najmanje dva do tri puta više vitamina D za njihovu starosnu grupu.	-	2 do 3 puta više za njihovu starosnu grupu kako bi se postigao nivo 25(OH)D u serumu iznad 30 ng/mL, nakon čega slijedi terapija održavanja od 3000-6000 IJ/d.

Preuzeto sa: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov

U otvorenom kliničkom ispitivanju koje je provedeno na dvije lokacije u Sjedinjenim Državama, ambulantni pacijenti s laboratorijski potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2

randomizirani su tako da su 10 dana oralno primali 8000 mg askorbinske kiseline, 50 mg cink glukonata, oba lijeka, ili standardnu njegu. Primarna krajnja tačka studije je broj dana potrebnih da se postigne 50% smanjenje simptoma kod pacijenta (Thomas i sar., 2021).

Pacijenti koji su primili standardnu njegu postigli su 50% smanjenje simptoma u prosjeku za 6,7 dana (SD 4,4 dana) u poređenju sa 5,5 dana (SD 3,7 dana) za grupu koja je primala askorbinsku kiselinu, 5,9 dana (SD 4,9 dana) za grupu koja je primala cink glukonat i 5,5 dana (SD 3,4 dana) za grupu koja je primala oba lijeka (ukupno $P = 0,45$). Blage nuspojave su se češće javljale kod pacijenata koji su primali suplemente nego kod onih koji nisu; 39,5% pacijenata u grupi koja je primala askorbinsku kiselinu, 18,5% u grupi koja je primala cink glukonat i 32,1% u grupi koja je primala oba lijeka iskusilo je blage nuspojave u poređenju sa 0% pacijenata u grupi sa standardnom njegom (ukupni $P < 0,001$). Najčešći neželjeni efekti u ovoj studiji bile su gastrointestinalne smetnje. Ograničenja ove studije uključuju malu veličinu uzorka i nedostatak placebo kontrole. Zaključak je da kod ambulantnih pacijenata s COVID-19, liječenje visokim dozama cink glukonata, askorbinske kiseline ili kombinacijom ova dva suplementa nije značajno smanjilo broj dana potrebnih za postizanje 50% smanjenja simptoma u usporedbi sa standardnom njegom.

INTRAVENSKA PRIMJENA VITAMINA C KOD PACIJENATA SA COVID-19

Randomizirana pilot klinička studija u Kini obuhvatila je 56 odraslih osoba oboljelih od COVID-19 u jedinici intenzivne njege koji su primali 24g vitamin C (ili placebo) dnevno tokom 7 dana. Studija je prijevremeno prekinuta zbog smanjenja broja slučajeva COVID-19 u Kini. Sveukupno, studijom nisu potvrđene razlike između grupa u pogledu mortaliteta, trajanju mehaničke ventilacije ili promjeni srednjih rezultata sekvencijalnog zatajenja organa (SOFA). Studija je pokazala poboljšanje u oksigenaciji izmjerenoj omjerom arterijskog parcijalnog tlaka kisika i frakcije udahnutog kisika [PaO_2/FiO_2] od početne vrijednosti do 7. dana u liječenoj grupi koja su bila veća od onih uočениh u skupini koja je primala placebo (+20,0 prema -51,9; $P = 0,04$) (Zhang i sar., 2021).

CINK

Nekoliko kliničkih ispitivanja trenutno istražuje upotrebu suplemenata cinka samog ili u kombinaciji s hidrosiklorokinom za prevenciju i liječenje COVID-19. Preporučena količina elementarnog cinka u ishrani je 11 mg dnevno za muškarce i 8 mg za žene koje nisu trudne (National Institutes of Health, 2020). Doze korištene u registrovanim kliničkim ispitivanjima za pacijente sa COVID-19 variraju između

studija, s maksimalnom dozom cink sulfata od 220 mg (50 mg elementarnog cinka) dva puta dnevno.

RANDOMIZIRANO KLINIČKO ISPITIVANJE CINKA I HIDROKSIHLOROKINA U ODNOSU NA HIDROKSIHLOROKIN KOD HOSPITALIZOVANIH PACIJENATA SA COVID-19

U randomiziranom kliničkom ispitivanju koje je provedeno u tri akademska medicinska centra u Egiptu, 191 pacijent s laboratorijski potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 su dva puta dnevno primali ili 220 mg cinka sa hidroksihlorokinom ili samo hidroksihlorokin tokom 5 dana. Primarni ciljevi studije su bili oporavak u roku od 28 dana, procjena potrebe za mehaničkom ventilacijom i letalan ishod. Dvije grupe su uparene po godinama i spolu.(Abd-Elsalam i sar.,2020).

Nije bilo značajnih razlika između dvije grupe pacijenata koji su se oporavili u roku od 28 dana (79,2% u skupini koja je primala cink sa hidroksihlorokinom naspram 77,9% u skupini koja je primala samo hidroksihlorokin; $P = 0,969$), između pacijenata koji su imali potrebu za mehaničkom ventilacijom, odnosno ukupni mortalitet . Studija je pokazala da jedini faktori rizika za smrtnost su godine života i potreba za mehaničkom ventilacijom.

Ograničenje studije je relativno malu veličina uzorka. Zaključak je da klinička studija nije potvrdila kliničku korist od kombinacije cinka i hidroksihlorokina. Kod ambulantnih pacijenata s COVID-19, liječenje visokim dozama cink glukonata, askorbinske kiseline ili kombinacijom ova dva suplementa nije značajno smanjilo broj dana potrebnih za postizanje 50% smanjenja simptoma u usporedbi sa standardnom njegovom .

ZAKLJUČAK

Na osnovu prikazanih rezultata, vjerovatno je korisno uzimati suplemente vitamina D, posebno u zimskim mjesecima, za bolju kontrolu sezonskog gripa, prehlade, gripe i tekućeg COVID-a 19.

Preporuka je da ljekari mjere nivo vitamina D, a ako je nivo ispod normalnog, preporučiti suplementaciju vitamina D i/ili dovoljno izlaganja suncu.

Na osnovu dostupnih smjernica, prag 25(OH)D za zdrav serum je ~30 ng/mL za održavanje optimalnog nivoa kalcija u serumu. Ispod 20 ng/mL (50 nmol/L) smatra se nedostatkom vitamina D. (Holick i sar.,2011)

Za imunomodulatorni efekat, sugerirano je da je esencijalan nivo 25(OH)D u serumu od 30 ng/mL .

Međutim, ostaje pod raspravom o tome koji je optimalan nivo 25(OH)D u serumu da bi se maksimizirao njegov učinak na imuni sistem u slučajevima infekcije SARS-CoV-2.

Na osnovu izvedenih studija zaključeno je da dodatak vitamina C je koristan u brojnim bolesnim stanjima, uključujući ozbiljne infekcije i sepsu.

S obzirom da infekcija SARS-CoV-2 može uzrokovati sepsu i sindrom akutnog respiratornog distresa primijećena su poboljšanja u oksigenaciji kod pacijenata koji su intravenozno primali visoke doze vitamina C.

Trenutno nema dovoljno dokaza koji bi preporučili upotrebu cinka u liječenju infekcija izazvanim COVID-19.

Dugotrajna suplementacija cinka može uzrokovati nedostatak bakra s naknadnim reverzibilnim hematološkim defektima (tj. anemiju, leukopeniju) i potencijalno ireverzibilnim neurološkim manifestacijama (tj. mijelopatija, parestezija, ataksija, spastičnost). (Myint i sar., 2018)

Osim navedenog per os unijeti cink može smanjiti apsorpciju lijekova koji imaju sposobnost da se vežu za polivalentne katione.

Budući da nije dokazano da cink ima kliničku korist i da također može biti štetan, ne preporučuje se suplementacija cinka iznad preporučene dijetetske doze za prevenciju COVID-19, osim u kliničkom ispitivanju (BIII).

LITERATURA

- Abd-Elsalam S, Soliman S, Esmail ES, et al. Do zinc supplements enhance the clinical efficacy of hydroxychloroquine?: a randomized, multicenter trial. *Biol Trace Elem Res.* 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33247380>
- Holick M. F., Binkley N.C., Bischoff H. A. Ferrari, C.M. Gordon, D.A. Hanley, R.P. Heaney, M.H. Murad, C.M. Weaver Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (7) (2011), pp. 911-1930
- Jain A, Chaurasia R, Sengar N S, Singh M, Mahors, Narain S Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers *Sci. Rep.*, 10 (1) (2020), pp.1-8
- Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1371-1384.
- Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol.* 2018;97(9):1527-1534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29959467>.
- Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis.* 2013;57(3):392-397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677871>

- Thomas S, Patel D, Bittel B, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210369. Available
- Wei XB, Wang ZH, Liao XL, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2020;868:172889. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870831>
- Whittemore P B. mCOVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D *Am. J. Infect. Control*, 48 (9) (2020), pp. 1042-1044 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
- Xu Z., Zhong L., Deng J., Peng J., H. Dan, X. Zeng, T. Li, Q. Chen High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa *Int J Oral Sci*, 12 (1) (2020), p. 8
- Zhang H, Penninger JM, Y. Li, Zhong N, Slutsky A S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target *Intensive Care Med.*, 46 (4) (2020), pp. 586-590
- Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33420963>
- National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Zinc fact sheet for health professionals. 2020. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>
- Zhu N., Zhang D., Wang W, X. Li, Yang B, Song J, X. Zhao, Huang B, Shi W, Lu R., Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao G F, Tan W, I. China Novel Coronavirus, T. Research, A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019, *N Engl J Med* 382(8) (2020) 727-733.

SUPPLEMENTS IN COVID-19 INFECTION; VALIDITY OF USE FROM THE ASPECT OF PHARMACY PRACTICE

¹Melisa Bajrić

¹Mr.ph.,PZU International Pharmacy Ibn-Sina, Tuzla

Professional paper

ABSTRACT

Introduction: From a time distance of two years from the beginning of the COVID-19 pandemic, and based on the work in the pharmacy, three supplements were singled out for the prevention and strengthening of immunity.

Aim of the study: Collect and analyze data from clinical studies. Determine the justification of vitamin D, vitamin C and zinc supplementation.

Results. The clinical trial (SHADE study) included CoV-2 RNA-positive and vitamin D-deficient patients. Patients received 60,000 IU of vitamin D3 or placebo daily for 7 days and the results showed that high-dose supplementation was indeed led to a significant reduction in the number of COVID positive patients by 21st day. Patients who had low levels of vitamin D also had significantly higher levels of IL-6, TNF- α , and serum ferritin. In an open-label clinical trial conducted at two locations in the U.S., patients receiving zinc gluconate and ascorbic acid achieved faster recovery compared to standard care. In patients with COVID-19, treatment with high doses of zinc gluconate, ascorbic acid, or a combination of these two supplements did not significantly reduce the number of days required to achieve a 50% reduction in symptom severity compared to standard care.

Conclusion:It is useful to take vitamin D supplements, especially for better control of seasonal flu, colds, COVID-19. It is recommended that doctors measure vitamin D levels, if the level is below normal, recommend vitamin D supplementation and / or sufficient sun exposure. Improvements in oxygenation have been observed in patients receiving high doses of vitamin C intravenously. Prolonged zinc supplementation can cause copper deficiency with subsequent reversible haematological defects and potentially irreversible neurological manifestations. It is not recommended to use zinc supplementation above the recommended dietary dose (11 mg daily for men, 8 mg for non-pregnant women).

Key words: COVID-19 infection, vitamin D, vitamin C, zinc

Corresponding autor:Melisa Bajrić, mr.ph.
Phone:06 1671 090
E-mail:m_ell_a01@hotmail.com

KOGNITIVNE DISFUNKCIJE UZROKOVANE POST COVID-19 STANJEM: LUTEOLIN KAO POTENCIJALNI TRETMAN

Irma Gušić, Emina Korić, Haris Nikšić, Kemal Durić

Univerzitet u Sarajevu, Farmaceutski fakultet, Zmaja od Bosne 8, 71000 Sarajevo, Bosna i
Hercegovina

Stručni rad

SAŽETAK

Umor, kognitivne disfunkcije i otežano disanje su najčešće reportirani simptomi post COVID-19 stanja. Izvještaji relevantnih organizacija pokazuju da 10-20% COVID-19 pacijenata ima dugotrajne simptome koji perzistiraju sedmicama do mjesecima nakon akutne infekcije SARS-CoV-2. Kognitivne disfunkcije manifestiraju se kao mentalna magla (engl. *mental fog*, *brain fog* ili *clouding of consciousness*) i predstavljaju stanja reducirane kognitivne svijesti, smanjene koncentracije i fokusa, nemogućnosti pronalaženja “pravih riječi” i multitaskinga. Brojni su patofiziološki mehanizmi kojima se pokušavaju objasniti neurološki i psihijatrijski simptomi post COVID-19 stanja i uključuju infekciju astrocita SARS-CoV-2 virusom, SARS-CoV-2 disregulaciju vaskularne i imune funkcije pericita mozga i post-infekcijski autoimuni odgovor. Trenutno ne postoji klinički efikasan tretman kognitivnih disfunkcija asociраних sa post COVID-19 stanjem. Ovaj rad evaluira jedan od mogućih pristupa tretmanu mentalne magle, povezane sa post COVID-19 stanjem, baziran na mehanizmu inhibicije neuroinflamacije povezane sa mastocitima. Poseban osvrt u radu dat je na mogućnost primjene luteolina – polifenolnog spoja iz grupe flavonoida sa dokazanom inhibitornom aktivnošću na mastocyte. Na osnovu naučne i stručne literature, te pregledom dostupnih deklariranih preparata na bazi luteolina na tržištu, definisani su kriteriji kvaliteta preparata u cilju postizanja signifikantnih učinaka tretmana mentalne magle: sadržaj aktivnog principa, izvor i čistoća aktivnog principa, te vrsta formulacije aktivnog principa.

Ključne riječi: luteolin, mentalna magla, kognitivne disfunkcije, post COVID-19 stanje

Autor za korespondenciju: Irma Gušić, mr. ph., viši asistent

Telefon: +387 61 512 767

E-mail: irma.gusic@ffsa.unsa.ba

UVOD

Početak 2020. godine suočili smo se sa jednom od najvećih pandemija u historiji čovječanstva, pandemijom novim koronavirusom – virus teškog akutnog respiratornog sindroma tipa 2 (*engl.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) uzročnikom nove bolesti koja je nazvana COVID-19 (WHO, 2020). Do dana pisanja ovog članka, infekcija koronavirusom potvrđena je kod više od 448 miliona ljudi, sa smrtnim ishodom kod šest miliona ljudi (WHO, 2022). Priroda, klinički tok i posljedice ove nove bolesti još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni (WHO, 2022).

Objavljeni izvještaji relevantnih organizacija pokazuju da 10-20% COVID-19 pacijenata ima dugotrajne simptome koji perzistiraju sedmicama do mjesecima nakon akutne infekcije SARS-CoV-2. Dugotrajni simptomi COVID-19 obuhvataju nekoliko organskih sistema i to: respiratorni, kardiovaskularni i nervni sistem, kao i psihološke efekte. Tokom pandemije, predložena je različita terminologija koja opisuje navedeno stanje, uključujući dugi COVID, dugotrajni COVID, post COVID-19 sindrom i dr. Svjetska zdravstvena organizacija daje definiciju kliničkog slučaja ovog stanja prema Delphi konsenzusu i naziva ga **post COVID-19 stanje**. “Post COVID-19 stanje javlja se kod osoba s historijom vjerovatne ili potvrđene infekcije SARS-CoV-2, obično unutar tri mjeseca od početka COVID-19 sa simptomima koji traju najmanje 2 mjeseca i ne mogu se objasniti drugom, alternativnom, dijagnozom. Uobičajni simptomi uključuju umor, otežano disanje, kognitivnu disfunkciju, ali i druge, i općenito imaju utjecaj na svakodnevno funkcioniranje. Simptomi mogu biti novi nakon početnog oporavka od akutne epizode COVID-19 ili perzistirati od početne bolesti. Simptomi također mogu fluktuirati ili se ponovo pojavljivati tokom vremena.” (WHO, 2021).

Svrha ovog članka je dati pregled rezultata naučnih studija koje za predmet istraživanja imaju patofiziologiju kognitivnih disfunkcija, kao jednog od tri najčešća simptoma post COVID-19 stanja. Dat je pregled naučnih dokaza kojima se pokušavaju objasniti mehanizmi razvoja neuroloških i psihijatrijskih manifestacija u post COVID-19 stanju u cilju odabira adekvatnog terapijskog rješenja. Evaluirana je potencijalna upotreba prirodnih flavonoida u tretmanu simptoma mentalne magle kao istaknute kognitivne disfunkcije post COVID-19 stanja kod pacijenata.

PSIHIJATRIJSKI I NEUROLOŠKI SIMPTOMI I POREMEĆAJI AKUTNOG I POST COVID-19 STANJA

Prema objavljenim podacima studija širok je raspon klinički ispoljenih psihijatrijskih i neuroloških simptoma i poremećaja u toku i nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom. Stanja kognitivne disfunkcije, poremećaji stanja svijesti, depresija, anksioznost, poremećaj spavanja, generalizirana slabost, simptomi iz kruga posttraumatskog stresnog poremećaja predstavljaju psihijatrijske simptome COVID-19 i post COVID-19 stanja (Crossley i sar., 2015; Xie i sar., 2021).

U okviru neuroloških simptoma i poremećaja opisani su disfagija, akutni demijelinizirajući encefalomijelitis, akutna nekrotizirajuća encefalopatija,

Bickerstaffovov encefalitis, generalizirani mioklonus i akutni transverzalni mijelitis, limbički encephalitis, akutne cerebrovaskularne bolesti uključujući ishemijske i hemoragijske moždane udare, cerebralnu vensku trombozu i sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (Crossley i sar., 2015; Bašić Kes i sar., 2020).

Neurološki i psihijatrijski simptomi prisutni više od dva mjeseca nakon akutne infekcije, prema dosada objavljenim studijama studijama, su opća slabost i umor, kognitivna disfunkcija “mentalna magla”, poremećaj spavanja, djelimični/potpuni gubitak čula mirisa i okusa, glavobolja.

Brojni su patofiziološki mehanizmi kojima se pokušava objasniti neuropatologija COVID-19 bolesti i mogu se grupisati u preklapajuće kategorije direktne virusne infekcije, teške sistemske upale, neuroinflamacije, mikrovaskularne tromboze i neurodegeneracije.

1. Simptom mentalne magle kod post COVID-19 stanja

Kognitivne disfunkcije post COVID-19 stanja manifestiraju se kao mentalna magla (engl. *mental fog, brain fog ili clouding of consciousness*) i predstavljaju stanje reducirane kognitivne svijesti, smanjene koncentracije i fokusa, nemogućnosti pronalazjenja “pravih riječi” i multitaskinga. Mentalna magla je perzistirajuća manifestacija psihijatrijskih simptoma post COVID-19 stanja, Istraživanja su pokazala da pacijenti sa više od jednog faktora rizika imaju veću incidencu nastanka mentalne magle u COVID-19 i post COVID-19 stanju. Faktori rizika za razvoj mentalne magle uključuju dijabetes, hipertenziju, anksioznost, depresiju, historiju alkoholizma ili upotrebe stimulansa, kao i poteškoće u učenju.

Provedena istraživanja koja za cilj imaju objašnjenje patogeneze mentalne magle i drugih neuroloških i psihijatrijskih simptoma post COVID-19 stanja impliciraju multiple patofiziološke mehanizme i to:

- i. Infekcija astrocita SARS-CoV-2 virusom – pre-kliničke studije na *in vitro* i *ex vivo* modelima pokazale su da SARS-CoV-2 virus inficira isključivo astrocite u odnosu na druge ćelije mozga u kulturi ćelija mozga (Marshall, 2021) i da su atrociti glavni targeti virusne infekcije u CNS-u. Rezultati navedenih studija dokazani su translacijskim istraživanjima kod živih pacijenata i *postmortem* moždanog tkiva. Inficirani SARS-CoV-2 atrociti pokazali su izražene metaboličke promjene koje su rezultirale smanjenim nivou neuronskih nutritijenata odgovornih za izgradnju neurotransmitera, (Crunfli F i sar., 2022). Dokazano je da inficirani astrociti luče neidentificirane faktore koji bi mogli doprinijeti nastanku neuropatoloških promjena neurona i posljedično neurološkim simptomima post COVID-19 stanja (Crunfli F i sar., 2022).
- ii. SARS-CoV-2 disregulira vaskularnu i imunu funkciju pericita mozga – *in vivo* studija potvrdila je da SARS-CoV-2 spike protein povećava ekspresiju angiotensin konvertirajući enzim 2 (engl. *Angiotensin converting enzyme 2, ACE2*) u pericitima mozga pri čemu dolazi do promjene u kontraktilnosti miofibrinogena pericita uz promjenu nivoa intracelijskog Ca^{2+} (Khadaj-Mallat i sar., 2021). Posljedično se javlja upalni odgovor u pericitima mozga i konstrikcija

- kapilara tkiva. Infekcija SARS-CoV-2 inducira ishemijsku pericitnu i vaskularnu ACE2 reaktivnost kod miševa koji eksprimiraju humani ACE2.
- iii. Post-infekcijski autoimuni odgovor - pregledi cerebrospinalne tečnosti ustanovili su povišene nivoe proteina, što ukazuje na inflamaciju i prisustvo autoantitijela pronađenih u aktiviranom imunološkom sistemu (Marshall, 2021). Neka od njih su pronađena u krvi i cerebrospinalnoj tečnosti, što implicira na sistemski inflamatorni odgovor, ili su bili jedinstveni za cerebrospinalnu tečnost, što ukazuje na inflamaciju unutar mozga (Apple i sar., 2021). Detektovana autoantitijela prolaze krvno-moždanu barijeru i doprinose nastanku neuroloških simptoma, zajedno sa povišenim nivoima inflamatornih citokina.

2. *Post-infekcijski autoimuni odgovor posredovan aktivacijom mastocita*

Simptom mentalne magle post COVID-19 stanja vrlo je sličan simptomima pacijenata sa benignim mijagličnim encefalomijelitisom/hroničnim sindromom umora, sistemskom mastocitozom (SM) i sindromom aktivacije mastocita (Theoharides i Conti, 2020). Mastociti prisutni u mozgu, lokalizirani su u srednjoj masi hipotalamusa, perivaskularno blizu nervnih završetaka pozitivnih na kortikotropni-oslobađajući hormon (engl. *Corticotropin-releasing hormone*, CRH). Mastociti mogu biti stimulirani podražajima iz okoline, patogenima i stresom. Visoke vrijednosti mastocita prisutne su kod alergijskih bolesti, ali i inflamacija. Mastocite aktiviraju virusi, uključujući SARS-CoV-2 (Theoharides, 2020; Motta Junior JDS i sar., 2020). Jedan od mogućih uzroka simptoma kognitivnih disfunkcija je aktivacija mastocita i mikroglia u hipotalamusu. Put aktivacije mastocita i/ili mikroglia kod SARS-CoV-2 infekcije počinje ulaskom virusa olifaktornim nervnim putem do hipotalamusa, gdje se aktiviraju mastociti i mikroglie što za posljedicu ima oslobađanje proinflamatornih medijatora - hemokina (CCL2, CCXL8) i citokina (IL-6, IL-1 β) i tumor nekroza faktora TNF, koji vode ka neuroinflamaciji i mentalnoj magli (Theoharides i sar., 2021).

LUTEOLIN - TERAPIJSKI PRISTUP TRETMANU MENTALNE MAGLE

Nažalost, trenutno, ne postoji klinički efikasan tretman post COVID-19 stanja i mentalne magle asocirane sa post COVID-19 stanjem. Jedan od razloga je multipli patofiziološki put nastanka mentalne magle navedenog stanja, kao i činjenica da naučna zajednica još uvijek nema dokaza da li je bolje stimulirati ili suprimirati imuni sistem kod infekcije SARS-CoV-2, s obzirom da produkcija antitijela i T ćelija ima protektivni efekat, dok su proinflamatorni citokini destruktivnog karaktera (Ye i sur., 2020). Na osnovu svega navedenog, jedan od mogućih pristupa tretmanu mentalne magle povezanog sa post COVID-19 stanjem jeste inhibicija neuroinflamacije povezane sa mastocitima. Ne postoje efikasni inhibitori mastocita. Umjesto toga, mastociti mogu biti inhibirani samo sa strukturno sličnim molekulama poput grupe spojeva prirodnog porijekla – flavonoida (Kempuraj i sar., 2005). Mnogobrojne studije navode potencijalnu upotrebu prirodnih flavonoida u tretmanu neuropsihijatrijskih i neurodegenerativnih bolesti. Polifenolni spojevi, uključujući

flavonoide, posjeduju antioksidativni, antialergijski, antiinflamatorni i citoprotektivni potencijal (Middleton i sar., 2000). Najznačajniji predstavnik grupe flavonoida sa dokazanom inhibitornom aktivnošću na mastocyte je luteolin. Luteolin lakše penetrira kroz krvno-moždanu barijeru od kvercetina i inhibira oslobađanje proinflamatornih medijatora iz mastocita i mikroglia (Jang i sar., 2008; Weng i sar., 2015). Luteolin inhibira otpuštanje IL-6 iz mikroglia (Jang i sar., 2008), mikroglialnu aktivaciju i proliferaciju (Chen i sar., 2021; Dirscherl i sar., 2010; Kao i sar., 2011) kao i mikroglia induciranu apoptozu neurona (Zhu i sar., 2011). Primjenom luteolina reportirano je smanjenje neuroinflamacije (Thepharides i sar., 2014) i kognitivnih disfunkcija (Theoharides i sar., 2015) uključujući Alzheimer-ovu bolest kod animalnog modela (Kwon, 2017) i kod čovjeka (Wang i sar., 2016). Studije su pokazale da je tetrametoksiluteolin potentniji inhibitor mastocita u odnosu na luteolin (Weng i sar., 2014). Dokazano je da luteolin poboljšava pamćenje u skopolamin-induciranom modelu (Yoo i sar., 2013) i amiloid β -peptid-induciranoj toksičnosti kod štakora (Liu i sar., 2009). Također se pokazalo da luteolin indukuje sintezu i sekreciju neutrotrofnih faktora u kultivisanim astrocitima štakora (Xu i sar., 2013). Luteolin poboljšava pamćenje i inhibira ponašanje slično autizmu na modelu miša sa autizmom (Parker-Athill i sar., 2009).

Luteolin se generalno smatra sigurnim za upotrebu (Taliou i sar., 2013). Dijetetski suplementi dostupni na tržištu sadrže luteolin čiji sadržaj nije deklariran ili je deklariran na neadekvatan način bez navođenja izvora i čistoće luteolina. Dijetetski suplementi deklarirani kao “bioflavonoidi”, “citrus flavonoidi” i “luteolin kompleks” sadrže niske koncentracije luteolina i često su miješani sa visokim koncentracijama manje efikasnog i jeftinijeg kvercetin glikozida – rutina. Deklariranje prirodne sirovine iz koje se luteolin izolira je od važnosti, s obzirom da luteolin i kvercetin izolirani iz ljuske kikirikija (*Arachis hypogaea* L., Fabaceae) mogu izazvati alergijsku reakciju pacijenta alergičnih na kikiriki, ili luteolin izoliran iz sjemenki boba (*Vicia faba* L., Fabaceae) može dovesti do hemolitičke anemije, posebno kod pacijenata sa Mediteranskog podneblja koji imaju nisku aktivnost enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (engl. *glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G₆PD). Ograničavajući faktor oralne primjene luteolina jeste njegova slaba apsorpcija u gastrointestinalnom traktu (<10%) (Ross i Kasum, 2022). Problem je moguće prevazići inkorporacijom luteolina u liposomalne formulacije, čime je farmakokinetika luteolina značajno poboljšana. Liposomalne formulacije povećanjem oralne apsorpcije i biodostupnosti luteolina i strukturno sličnih spojeva (kvercetina), povećavaju efikasnost njihovog neuroprotektivnog i antiinflamatornog djelovanja. Najveća ukupna dnevna doza flavonoida ne treba biti veća od 1.5g, posebno kod osoba koji su spori metabolizatori (Cao i sar., 2017). Administracijom većih doza od navedene dolazi do akumulacije flavonoida u intestinumu i inhibicije crijevnog mikrobioma (Duda-Chodak, 2017).

U zaključku, luteolin može imati značajne protektivne efekte u stanjima praćenim inflamacijom, uključujući COVID-19 i post COVID-19 stanje, mehanizmom inhibicije aktiviranih mastocita i mikroglia. Primjenom inkorporiranog luteolina visoke čistoće u liposomalnim formulacijama moguće je postići signifikatne učinke u tretmanu mentalne magle.

LITERATURA

- Apple A, Oddi A, Peluso MJ, Breton MA et al (2022) Risk factors and abnormal cerebrospinal fluid associate with cognitive symptoms after mild COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol* 9(2):221-226
- Bašić Ke V, Supanc V, Trkanjec Z et al (2020) Neurološke manifestacije COVID-19: Preporuke za dijagnostiku i liječenje. *Acta Med Croat* 74:385-398
- Cao L, Kwara A, Greenblatt DJ (2017) Metabolic interactions between acetaminophen (paracetamol) and two flavonoids, luteolin and quercetin, through in-vitro inhibition studies. *J Pharm Pharmacol* 69(12):1762-1772
- Chen HQ, Jin ZY, Wang XJ et al (2008) Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation. *Neurosci Lett* 448:175-179
- Crossley NA, Scott J, Ellison-Wright I et al (2015) Neuroimaging distinction between neurological and psychiatric disorders. *B J Psychiatry* 207(5):429-434
- Crunfli F, Corasolla Carregari V, Protasio Veras F et al (2022) Morphological, cellular and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. Preprint at medRxiv
- Dirscherl K, Karlstetter M, Ebert S et al (2010) Luteolin triggers global changes in the microglial transcriptome leading to a unique anti-inflammatory and neuroprotective phenotype. *J Neuroinflammation* 7:3:1742-2094
- Duda-Chodak A (2017) The inhibitory effect of polyphenols on gut microbiota. *J Physiol Pharmacol* 63(5):497-503
- Jang S, Kelley KW, Johnson RW (2008) Luteolin reduces IL-6 production in microglia by inhibiting JNK phosphorylation and activation of AP-1. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 105:7534-7539
- Kao TK, Ou YC, Lin SY et al (2011) Luteolin inhibits cytokine expression in endotoxin/cytokine-stimulated microglia. *J Nutr Biochem* 22:612-624
- Khaddaj-Mallat R, Aldib N, Bernard M et al (2021) SARS-COV-2 deregulates the vascular and immune functions of brain pericytes via spike protein. *Neurobiol Dis* 161:105561
- Kempuraj D, Madhappan B, Christodoulou S et al (2005) Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br J Pharmacol* 145:934-944
- Kimata M, Shichijo M, Miura T et al (2000) Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells. *Clin Exp Allergy* 30:501-508
- Kwon Y (2017) Luteolin as a potential preventive and therapeutic candidate for Alzheimer's disease model. *Exp Gerontol* 95:39-43
- Liu R, Gao M, Qiang GF (2009) The anti-amnesic effects of luteolin against amyloid beta (25-35) peptide-induced toxicity in mice involve the protection of neurovascular unit. *Neuroscience* 162:1232-1234
- Marshall M (2021) COVID and the brain: Researchers zero in on how damage occurs *Nature* 595:484-485
- Middleton EJ, Kandaswami C, Theoharides TC (2000) The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev* 52:673-751
- Motta Junior JDS, Miggiolaro AFRD, Nagashima S et al (2020) Mast cells in alveolar septa of COVID-19 patients: a pathogenic pathway that may link interstitial edema to immunothrombosis. *Front Immunol* 11:574862

- Parker-Athill E, Luo D, Bailey A et al (2009) Flavonoids a prenatal prophylaxis via targeting JAK2/STAT3 signaling to oppose IL-6/MIA associated autism. *J Neuroimmunol* 217:20-27
- Passamonti S, Terdoslavich M, Franca R et al (2009) Bioavailability of flavonoids: a review of their membrane transport and the function of bilitranslocase in animal and plant organisms. *Curr Drug Metab* 10:369-394
- Ross JA, Kasum CM (2022) Dietary flavonoids: Bioavailability, metabolic effects and safety. *Annu Rev Nutr* 22:19-34
- Taliou A, Zintzaras E, Lykouras L et al (2013) An open-label pilot study of a formulation containing the anti-inflammatory flavonoid luteolin and its effects on behavior in children with autism spectrum disorders. *Clin Ther* 35(5):592-602
- Theoharides TC, Stewart JM, Hatziagelaki E et al (2015) Brain “fog” inflammation and obesity: key aspects of 3 neuropsychiatric disorders improved by luteolin. *Front Neurosci* 9:225
- Theoharides TC (2020) Potential association of mast cells with COVID-19. *Ann Allergy Asthma Immunol* 126(3):217-218
- Theoharides TC, Conti P (2020) COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome, or is it mast cell activation syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents* 34(5):1633-1636
- Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K et al (2021) Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *IUBMB* 47:232-241
- Theoharides TC, Conti P, Economu M. (2014) Brain inflammation, neuropsychiatric disorders, and immunoendocrine effects of luteolin. *J Clin Psychopharmacol* 34(2):187-189
- Wang H, Wang H, Cheng G et al (2016) Ameliorating effect of luteolin on memory impairment in an Alzheimer’s disease model. *Mol Med Rep* 13(5):4215-4220
- Xie Q, Liu XB, Xu Ym et al (2021) Understanding the psychiatric symptoms of COVID-19: a meta-analysis of studies assessing psychiatric symptoms in Chinese patients with and survivors of COVID-19 and SARS by using the Symptom Checklist-90-Revised. *Transl Psychiatry* 11:290
- WHO (2020). Coronavirus (COVID-19) Pandemic. Dostupno na: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov> Pristupljeno: 10.03.2022.
- WHO (2021). A clinical case definition of post COVID-19 condition by Delphi consensus. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition Pristupljeno: 09.03.2022
- WHO (2022). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Dostupno na: <https://covid19.who.int/> Pristupljeno 12.03.2022.
- Weng Z, Patel AB, Panagiotidou et al (2014) The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 14:01574-01577
- Xu SL, Bi CW, Choi RC et al (2013) Flavonoids induce the synthesis and secretion of neurotrophic factors in cultured rat astrocytes: a signaling response mediated by estrogen receptor. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:127075
- Ye Q, Wang B, Mao J (2020) The pathogenesis and treatment of the “cytokine storm” in COVID-19. *80(6):607-613.*
- Yoo DY, Choi JH, Kim W et al (2013) Effects of luteolin on spatial memory, cell proliferation, and neuroblast differentiation in the hippocampal dentate gyrus in a scopolamine-induced amnesia model. *Neurol Res* 35:813-820
- Zhu Lh, Bi W, Qi RB et al (2011) Luteolin inhibits microglial inflammation and improves neuron survival against inflammation. *Int J Neurosci* 121:329-336

COGNITIVE DYSFUNCTION CAUSED BY POST COVID-19 CONDITION: LUTEOLIN AS A POTENTIAL TREATMENT

Irma Gušić, Emina Korić, Haris Nikšić, Kemal Durić

*University of Sarajevo, Faculty of Pharmacy, Zmaja od Bosne 8, 71000 Sarajevo, Bosnia
and Herzegovina*

Professional paper

ABSTRACT

Fatigue, cognitive dysfunction, and shortness of breath are the most commonly reported symptoms of the post COVID-19 condition. Reports from relevant organizations show that 10-20% of COVID-19 patients have long-term symptoms that persist for weeks to months after acute SARS-CoV-2 infection. Cognitive dysfunction manifests as mental fog, brain fog or clouding of consciousness and represents state of reduced cognitive consciousness, decreased concentration and focus, inability to find the "right words" and multitasking. There are a number of pathophysiological mechanisms that attempt to explain the neurological and psychiatric symptoms of the post COVID-19 condition and include infection of astrocytes with SARS-CoV-2 virus, SARS-CoV-2 dysregulation of vascular and immune function of brain pericyte, and post-infectious autoimmune response. There is currently no clinically effective treatment for cognitive dysfunction associated with the post COVID-19 condition. This paper evaluates one of the possible approaches to the treatment of mental fog, associated with the post COVID-19 condition, based on the mechanism of inhibition of mast cell-related neuroinflammation. Special attention is paid to the possibility of using luteolin - a polyphenolic compound from the group of flavonoids with proven inhibitory activity on mast cells. Based on scientific and professional literature, and a review of available preparations based on luteolin on the market, quality declaration criteria are defined in order to achieve significant effects of mental fog treatment: content of active principle, source and purity of active principle, and type of active principle formulation.

Keywords: luteolin, mental fog, cognitive dysfunction, post COVID-19 condition

Corresponding author: Irma Gušić, MPharm, senior teaching and research assistant
Phone: +387 61 512 767
Email: irma.gusic@ffsa.unsa.ba

SPONZORI / SPONSORS



DERMEDIC
Recommended by dermatologists



Galenika

HERCEGOVINALIJEK
S punim posvećenjem !!!

HIF Hemofarm
STADA GRUPA

amsal

ZADA
PHARMACEUTICALS

MEDIS

d.o.o.
MGM
FARM
P.T.D. KAKANJ



TUZLAFARM
Vaša veledrogerija

NOBEL

OKTAL PHARMA

PharmaS®

Co plus
R&B MEDICAL

AMICUS Bosnia and Herzegovina
a Swiss BioPharma company

BOSNALIJEK
Prvo zdravlje!