



UNIVERZITET CRNE GORE  
MEDICINSKI FAKULTET  
PODGORICA

SMJER: STOMATOLOGIJA  
PREDMET: HEMIJA

SEMINARSKI RAD

# KOMPLEKSNA JEDINJENJA U MEDICINI

Profesor:

Prof. Dr. Milica Kosović Perutović

Student:

Bigović Bogdan 02/24

DECEMBAR, 2024.

# SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
2. OSNOVNO O KOMPLEKSNIM JEDINJENJIMA.....	2
3. PRIMJENA KOMPLEKSNIH JEDINJENJA U MEDICINI .....	4
3.1. Primjena kompleksnih jedinjenja sa gvožđem .....	4
3.2. Primjena kompleksnih jedinjenja sa manganom.....	6
3.3. Primjena kompleksnih jedinjenja sa hromom .....	6
3.4. Primjena kompleksnih jedinjenja sa kobaltom.....	7
3.5. Primjena kompleksnih jedinjenja sa antimonom .....	8
3.6. Primjena kompleksnih jedinjenja sa bizmutom.....	9
3.7. Primjena kompleksnih jedinjenja sa vanadijumom .....	9
4. PRIMJENA KOMPLEKSNIH JEDINJENJA PLEMENITIH METALA U MEDICINI .....	10
4.1. Kompleksna jedinjenja sa srebrom.....	10
4.2. Kompleksna jedinjenja sa zlatom .....	10
4.3. Kompleksna jedinjenja sa platinom .....	11
4.4. Kompleksna jedinjenja sa paladijumom .....	12
4.5 Kompleksna jedinjenja sa rutenijumom .....	13
5. ZAKLJUČAK .....	15
6. LITERATURA.....	16

# 1. UVOD

Kompleksna jedinjenja, zbog svoje specifične strukture i primjene u različitim oblastima, igraju ključnu ulogu u modernoj medicini. Bitna su za živote biljaka i životinja, posebno čovjeka.

Pored osnovnih i nama poznatih kompleksa, kao što su hemoglobin, koji je koordinaciono jedinjenje gvožđa i ima ulogu da nosi kiseonik u krvi, i hlorofil, koji je koordinaciono jedinjenje magnezijuma, postoje i kompleksi koji imaju široku primjenu u terapijske i dijagnostičke svrhe.

Njihova upotreba obuhvata oblasti poput hemoterapije, dijagnostike karcinoma, antibakterijske terapije, kao i tretmana neuroloških i kardiovaskularnih oboljenja.

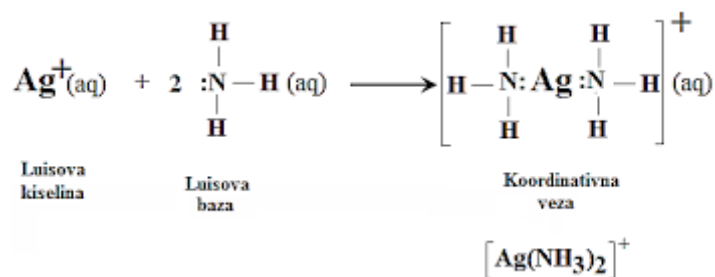
U daljem tekstu biće detaljno razmotreni najvažniji koordinacioni kompleksi, primjene i potencijali ovih jedinjenja, kao i njihov značaj za budućnost medicinskih tretmana.

## 2. OSNOVNO O KOMPLEKSNIM JEDINJENJIMA

Kompleksne soli čine specifičnu grupu koordinacionih jedinjenja. Ova jedinjenja se sastoje od jona metala koji formira koordinativno-kovalentne (donorsko-akceptorske) veze sa anjonima ili molekulima poznatim kao ligandi. Kompleksna jedinjenja se mogu identifikovati po tome što je njihov koordinacioni centar obično označen uglastim zagradama unutar hemijske formule. (1)

Prvu teoriju hemijske veze u kompleksnim jedinjenjima je postavio 1893. godine švajcarski hemičar A. Werner, zbog čega se veoma često i nazivaju Vernerovim kompleksima. (1)

Koordinativna veza je drugačija od klasične kovalentne veze. Ova veza nastaje tako što oba elektrona za formiranje kovalentne veze daje jedna čestica, donor (ligandi), a druga ih prima, akceptor (centralni metalni jon). (predstavljeno na slici 1.) (1)



Slika 1. Formiranje koordinativne veze

Jon metala gradi kompleks i naziva se centralni metalni jon. Najčešće su to joni prelaznih d-elemenata ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Ag}^+$ , ...), ali mogu biti i joni pojedinih metala p-metala ( $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Sn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ). Simbol centralnog metalnog jona se nalazi u uglastoj zagradi, ispred svih elemenata. (1)

Ligandi su molekuli ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ) ili anjoni ( $\text{OH}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ...) koji imaju slobodan elektronski par pomoću koga se formira koordinativno-kovalentna veza sa centralnim metalnim jonom. Ligandi se nalaze u uglastim zagradama odmah iza simbola metala. Mogu biti monodentatni i polidentatni. (1)

Kompleksna jedinjenja se sastoje od spoljašnje sfere (spoljašnji jon) i unutrašnje sfere (kompleksni jon). (1)

Koliko se koordinativnih veza ostvaruje u jednom kompleksu, govori koordinacioni broj. Ukupan broj liganada koji daju po jedan elektronski par odgovara koordinacionom broju (najčešće 2,4,6). (1)

Postoje anjonski i katjonski kompleksi.

Imenovanje anjonskih kompleksa - prvo se navodi spoljašnji jon, zatim broj liganada, vrsta liganda, centralni metalni jon sa naznakom oksidacionog broja. Centralnom metalnom jonu, tj. nazivu se uvijek dodaje sufiks -at (na osnovu latinskog naziva). (1)

$K_3[Fe(CN)_6]$  kalijum-heksacijanoferat (III)

Imenovanje katjonskih kompleksa - prvo se navodi broj liganada, pa vrsta liganda, zatim centralni metalni jon sa naznakom oksidacionog broja i na kraju spoljašnja sfera tj. jon. (1)

$[Cu(NH_3)_4]SO_4$  tetraamminbakar(II)-sulfat

Imena liganada možete vidjeti na slici 2.

Naziv	Formula
Molekuli	
Akva	$H_2O$
Amin	$NH_3$
Nitrozil	$NO$
Etilendiamin	$H_2N-CH_2-CH_2-NH_2$
Amini	$RNH_2; R_2NH; R_3N$
Anjoni	
Fluoro	$F^-$
Hloro	$Cl^-$
Bromo	$Br^-$
Jodo	$I^-$
Cijano	$CN^-$
Hidroksido	$OH^-$
Tiosulfato	$S_2O_3^{2-}$
Tiocijanato	$SCN^-$
Nitro	$NO_2^-$
Amido	$NH_2^-$
Acetato	$CH_3COO^-$
Glikolato ili Glicinato	$H_2N-CH_2-COO^-$
Oksalato	$C_2O_4^{2-}$

Slika br. 2 - Najčešći ligandi

### 3. PRIMJENA KOMPLEKSNIH JEDINJENJA U MEDICINI

Grana hemije koja se razvila zbog velike i značajne primjene neorganskih jedinjenja u medicini naziva se biomedicinska neorganska hemija. Ona vrši sintezu novih terapijskih i dijagnostičkih agenasa.

Kompleksna jedinjenja koja se danas koriste u medicini su : kompleksi zlata koji liječe reumatski artritis, kompleksi platine koji liječe maligne bolesti, kompleksi litijuma koji liječe nervnu depresiju, kompleksi bizmuta koji liječe čir u želucu, kompleksi srebra koji funkcionišu kao antimikrobiološki agensi i drugi. (2,3,4,7)

Veliki broj kompleksa platine, paladijuma, zlata, rutenijuma, i kobalta sa različitim ligandima je sintetisan, a sve u cilju dobijanja kompleksa sa što boljim antitumorskim djelovanjem.

Prirodni metalni kompleksi se nalaze u puno bioloških procesa kao što su fotosinteza, prenos kiseonika u krvi, enzimske reakcije i slično.

Postoje i lijekovi koji imaju različite terapijske efekte, a mogu biti : diuretčki, antimikrobni i antidepressivni, zbog kompleksa sa metalnim jonim na koje smo više obratili pažnju  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  i drugi. (2)

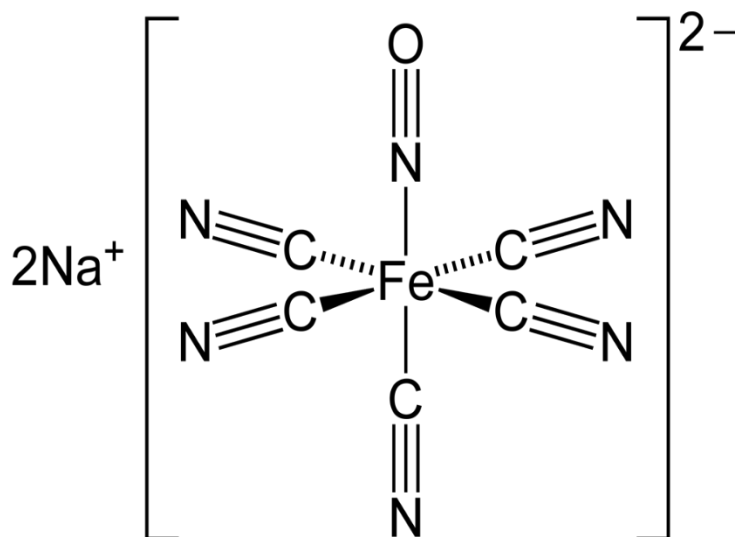
Takođe, u borbi protiv gljivica su se mnoga kompleksna jedinjenja pokazala kao korisna. (1)

#### 3.1. Primjena kompleksnih jedinjenja sa gvožđem

Gvožđe je najzastupljeniji prelazni metal u ljudskom organizmu. Svima poznata činjenica je da se veže za hemoglobin i da se pomoću njega vrši tranposrt kiseonika u krvi. Isto tako znamo da je nedovoljna količina gvožđa u krvi glavni uzrok anemije, za čije se liječenje koriste razni kompleksi gvožđa. Kompleksi kao što su gvožđe(III) hidrosid saharoza i gvožđe(III) hidrosid dekstran koriste se za intravensku primjenu kako bi se brzo nadoknadile rezerve gvožđa. Ovi kompleksi omogućavaju stabilno vezivanje i postepeno oslobađanje gvožđa, čime se smanjuje rizik od toksičnosti. Kompleksi gvožđa su efikasniji u

terapiji anemije u poređenju sa prostim solima gvožđa, jer imaju bolju bioraspodivost i manje nuspojave. (2,5)

Postoji i kompleks gvožđa koji snižava krvni pritisak kod čovjeka, to je natrijum-nitroprusid-gvožđe (II) (Slika 3) i koristi se u slučaju visokih hipertenzija, srčanog udara ili hirurških zahvata. (2)



Slika br. 3 - Natrijum-nitroprusid-gvožđe (II)

Kompleksna jedinjenja sa gvoždem se takođe koriste kao kontrastna sredstva za magnetnu rezonancu (MRI). Na primjer, superparamagnetne nanočestice gvožđe-oksida, poput ferumoksida ili ferumoksitola, imaju sposobnost da poboljšaju kontrast između različitih tkiva tokom snimanja. Ovi kompleksi se vezuju za specifične ćelije ili molekule, omogućavajući preciznu vizualizaciju i dijagnozu bolesti poput tumora, upalnih procesa i vaskularnih anomalija. Njihova biokompatibilnost i mogućnost izlučivanja iz organizma čine ih sigurnim za upotrebu u kliničkoj praksi. (2)

Bleomicin (BLM) je glikopeptidni antibiotik koji ima antitumorska svojstva. Ovi kompleksi mogu pokrenuti stvaranje reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS), koje mogu oštetiti ćelije tumora i dovesti do njihove smrti. To je kompleks gvožđe(II)-BLM. Takođe mogu degradirati DNK I RNK. (2)

Organski molekuli batimastat i galardin, koriste se u medicini za liječenje artritisa, karcinoma i kardiovaskularnih poremećaja. (2,5)

### 3.2. Primjena kompleksnih jedinjenja sa manganom

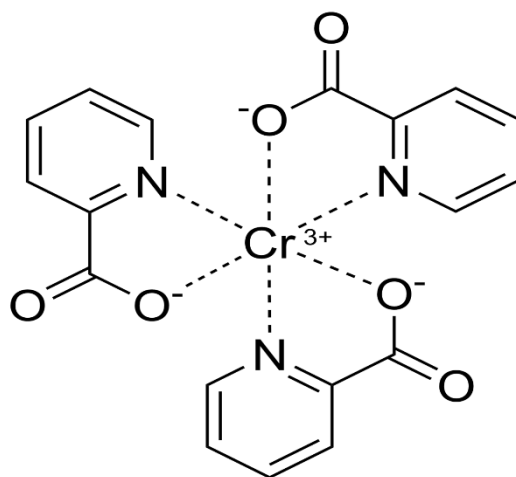
Kompleksi poput manganovog(II)dipiridoksil difosfata (Mn-DPDP) koriste se kao kontrastna sredstva za poboljšanje slike unutrašnjih organa. Ovi kompleksi imaju visoku sposobnost stvaranja kontrasta zahvaljujući paramagnetnim svojstvima mangana. Manganovi kompleksi su posebno korisni za snimanje jetre, jer se selektivno akumuliraju u jetrinim ćelijama, omogućavajući bolju detekciju tumora i oštećenja tkiva. (2,6)

Manganova kompleksna jedinjenja se istražuju i zbog njihovog potencijala u antioksidativnoj terapiji. Kompleksi koji imitiraju funkciju superoksid dismutaze (SOD) koriste se za smanjenje oksidativnog stresa u ćelijama, čime se sprečavaju oštećenja uzrokovana slobodnim radikalima. Ovi spojevi imaju potencijal za liječenje neurodegenerativnih bolesti, kao što su Parkinsonova i Alzheimerova bolest. (2,6)

### 3.3. Primjena kompleksnih jedinjenja sa hromom

Kompleksna jedinjenja sa hromom imaju značajnu primjenu u medicini, posebno u regulaciji metabolizma šećera i tretmanu dijabetesa tipa 2. Hrom(III) pikolinat (Slika 4.) je efikasan u povećanju aktivnosti insulina, što pomaže ćelijama da bolje apsorbuju glukozu iz krvi. Ovaj kompleks djeluje tako što stabilizuje molekule insulina i povećava njihovu efikasnost, smanjujući rizik od komplikacija povezanih sa dijabetesom, poput neuropatije i kardiovaskularnih bolesti. (2)



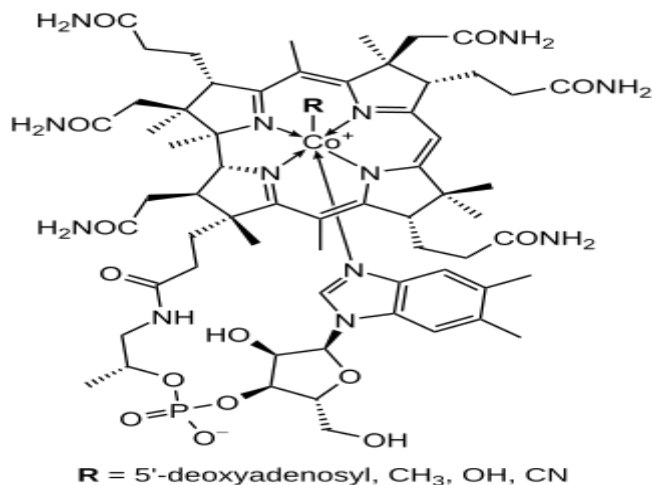


Slika br. 4 – Strukturna formula Hrom(III) pikolinata

### 3.4. Primjena kompleksnih jedinjenja sa kobaltom

Jedan od najvažnijih kobaltonih kompleksa je kobalamin, poznat kao vitamin B12. Ovaj kompleks sadrži kobalt kao centralni metalni jon okružen porfirinskim prstenom i različitim ligandima. Vitamin B12 (Slika 5.) je neophodan za sintezu DNK, stvaranje crvenih krvnih zrnaca i pravilno funkcionisanje nervnog sistema. Nedostatak ovog vitamina može dovesti do megaloblastne anemije i neuroloških oštećenja. Medicinska primjena vitamina B12 uključuje terapiju za pernicioznu anemiju, neuropatije i druge poremećaje. (2)

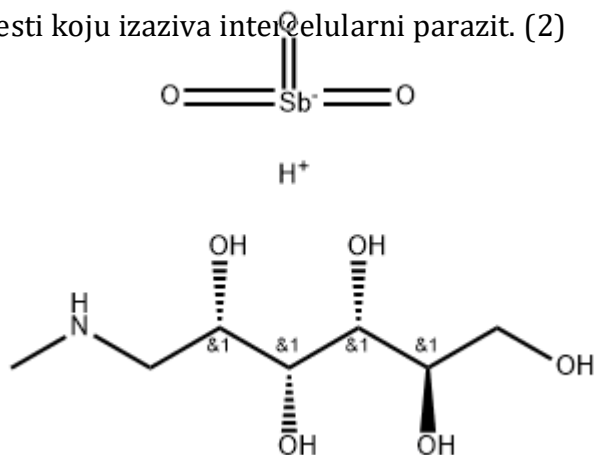
Kompleksi kobalta istražuju se zbog njihovog potencijala u tretmanu kancera. Na primjer, kobaltoni (III) kompleksni katjoni mogu djelovati kao lijekovi koji se aktiviraju u hipoksičnim (nizak nivo kiseonika) uslovima, kakvi su prisutni u tumorskim tkivima. Ovi kompleksi mogu oslobađati citotoksične agense selektivno u ćelijama tumora, smanjujući pri tom oštećenje zdravog tkiva. Ova metoda omogućava ciljanu hemoterapiju sa smanjenim neželjenim efektima. (2)



Slika br. 5 – Struktura vitamin B12

### 3.5. Primjena kompleksnih jedinjenja sa antimonom

U medicini se jedinjenja antimona koriste već nekoliko vjekova. N-metilglukaminantimonat (V) (Slika br. 6) i natrijum-stiboglukonat (V) su kompleksi antimona (V) i koriste se za liječenje Lašmanije, bolesti koju izaziva intercelularni parazit. (2)



Slika br. 6 – Struktura N – metilglukaminantimonata

### 3.6. Primjena kompleksnih jedinjenja sa bizmutom

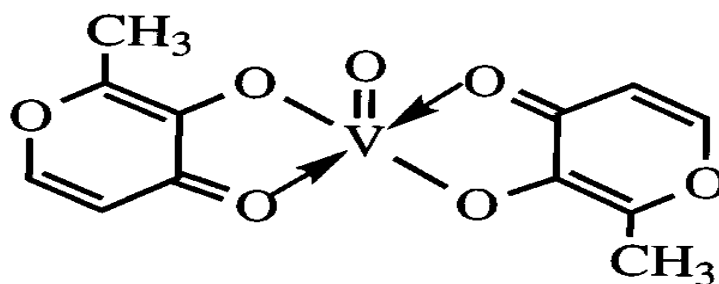
U početku se bizmut koristio u kozmetičke svrhe, zatim 1889. za liječenje sifilisa. Dok je 1921. godine počela intenzivna bizmut-hemoterapija za sifilis i druga polna oboljenja.

Jedna od najvažnijih primjena bizmuta je u tretmanu peptičkih ulkusa i infekcija uzrokovanih *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Kompleksi kao što su bizmut-subsalicilat i bizmut-subcitrata koriste se u kombinovanoj terapiji sa antibioticima i inhibitorima protonske pumpe. Ovi kompleksi djeluju na više načina: stvaraju zaštitni sloj na sluzokoži želuca, inhibiraju rast bakterija i smanjuju proizvodnju želudačne kiseline. Njihova multifunkcionalnost čini ih glavnim komponentama terapije protiv *H. pylori*. (2)

Kompleksna jedinjenja sa bizmutom imaju širok spektar antimikrobne aktivnosti, ne samo protiv *Helicobacter pylori*, već i protiv drugih bakterija i gljivica. Bizmut oksihlorid i bizmut nitrat su pokazali efikasnost protiv bakterija otpornih na antibiotike, što ih čini potencijalnim kandidatima za nove antimikrobne terapije. Vrlo je korisna njihova sposobnost da ometaju metaboličke procese bakterijskih ćelija, bez značajne toksičnosti za ljudske ćelije. (2)

### 3.7. Primjena kompleksnih jedinjenja sa vanadijumom

Kompleksi vanadijuma (V) i vanadijuma (IV) imaju efekte kao enzim insulin i oni prouzrokuju transport glukoze, njenu oksidaciju i sintezu glikogena. Kompleks BMOV (Slika 7.) ima slična svojstva kao insulin. (2)



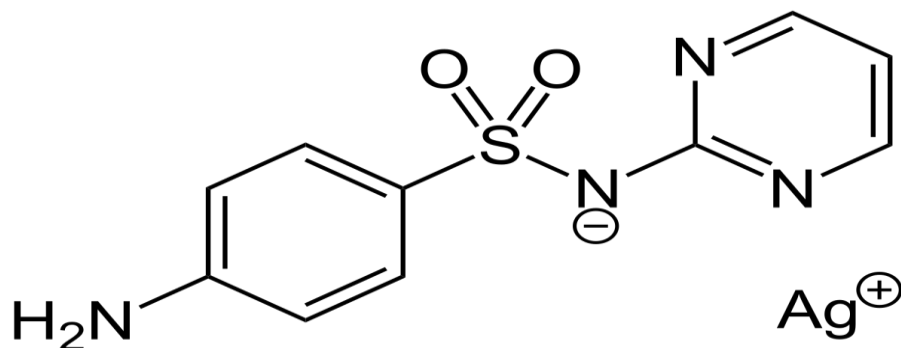
Slika br. 7 – Strukutra kompleksa BMOV

## 4. PRIMJENA KOMPLEKSNIH JEDINJENJA PLEMENITIH METALA U MEDICINI

### 4.1. Kompleksna jedinjenja sa srebrom

Srebro i njegova jedinjenja imaju antimikrobiološku funkciju. Posebnu svrhu ima kompleks srebra (I) i sulfadiazinskog liganda (Slika 8.) koji se koristi pri prevenciji težih opekotina u obliku kreme. (7)

Nanokompleksi sa srebrom, poput srebrnih nanopartikula (AgNPs), predstavljaju novo područje istraživanja u medicini. Ovi kompleksi imaju ogromnu površinu i mogućnost efikasne penetracije u tkiva i čini ih pogodnim za ciljanu dostavu lijekova, antitumorsku terapiju i medicinsku dijagnostiku. Srebrne nanopartikule se takođe istražuju kao premaz za medicinske instrumente kako bi se smanjio rizik od bolničkih infekcija. (2)



Slika br. 8 – Struktura srebra (I) sulfadiazina

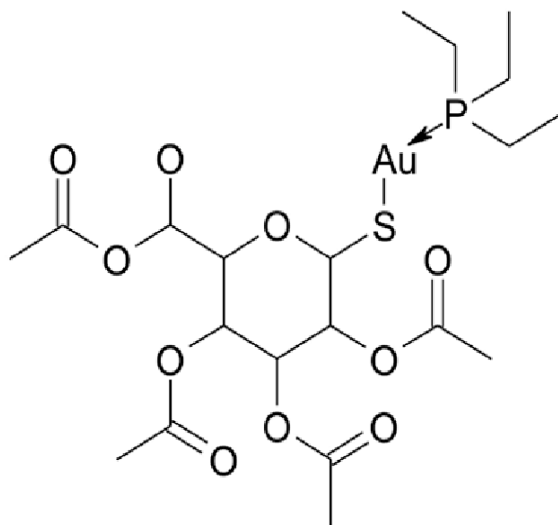
### 4.2. Kompleksna jedinjenja sa zlatom

Prvo se koristio kompleks dicijano-zlato(I) koji posjeduje antituberkuloznu aktivnost, ali je ubrzo izašao iz upotrebe zbog njegove prekomjerne toksičnosti. (4)

Zatim se sintetisao kompleks tiolato-zlato(I) sa smanjenom toksičnošću, a povećanim antituberkuloznim dejstvom, ali se on koristi i za liječenje reumatskog artritisa. I sa ovim kompleksom je postojao problem u toksičnosti i to razna kožna i bubrežna oboljenja.

Smanjivanje toksičnosti se izbacuje pomoću D-penicilinamina i auranofina. Auranofin (Slika 9.) se daje oralnim putem u dnevnim dozama. (2)

Ovaj mehanizam, iako nije poznat u potpunosti, funkcioniše tako što se kompleks zlata veže za albumin. To je protein koji se nalazi u krvnoj plazmi i vezuje se za auranofin. (2)

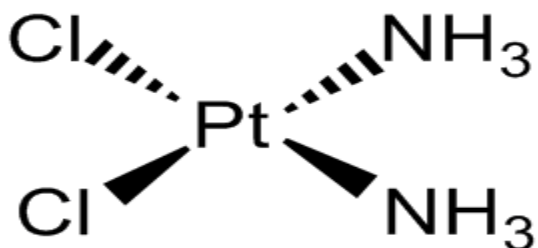


Slika br. 9 – Struktura auranofina

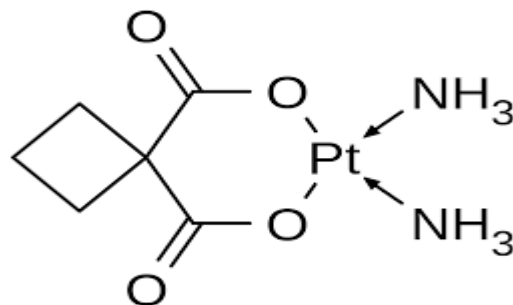
### 4.3. Kompleksna jedinjenja sa platinom

Kompleksna jedinjenja sa platinom imaju izuzetno značajnu ulogu u modernoj medicini, posebno u liječenju različitih vrsta kancera. Cisplatina (Slika 10.) je prvo platinasto kompleksno jedinjenje koje je odobreno za kliničku upotrebu 1979. godine. Najčešće se koristi za liječenje testikularnog, jajničkog, mokraćnog i plućnog karcinoma. Cisplatina je visoko efikasna, posebno u kombinaciji sa drugim hemoterapeutskim agensima, ali može izazvati neželjene efekte poput mučnine, povraćanja, nefrotoksičnosti i ototoksičnosti. Karboplatina (Slika 11.) je razvijena kao manje toksična alternativa cisplatinu. Ima sličan mehanizam djelovanja, ali je povezan sa manjim oštećenjem bubrega. Karboplatina se često koristi u liječenju raka jajnika i pluća. Zbog smanjene toksičnosti, preferira se kod pacijenata koji ne mogu tolerisati cisplatinu. Oksaliplatina se primarno koristi za liječenje kolorektalnog karcinoma. Njen mehanizam djelovanja je sličan cisplatinu, ali formira nešto drugačije adukte

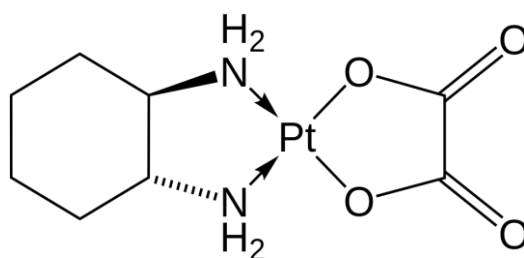
sa DNK, što mu omogućava da djeluje na ćelije koje su razvile otpornost na cisplatinu ili karboplatinu. Oksaliplatina (Slika 12.) ima neurotoksične nuspojave, koje se manifestuju kao periferna neuropatija. (2,3)



Slika br. 10 – Struktura cisplatine



Slika br. 11 – Struktura karboplatine



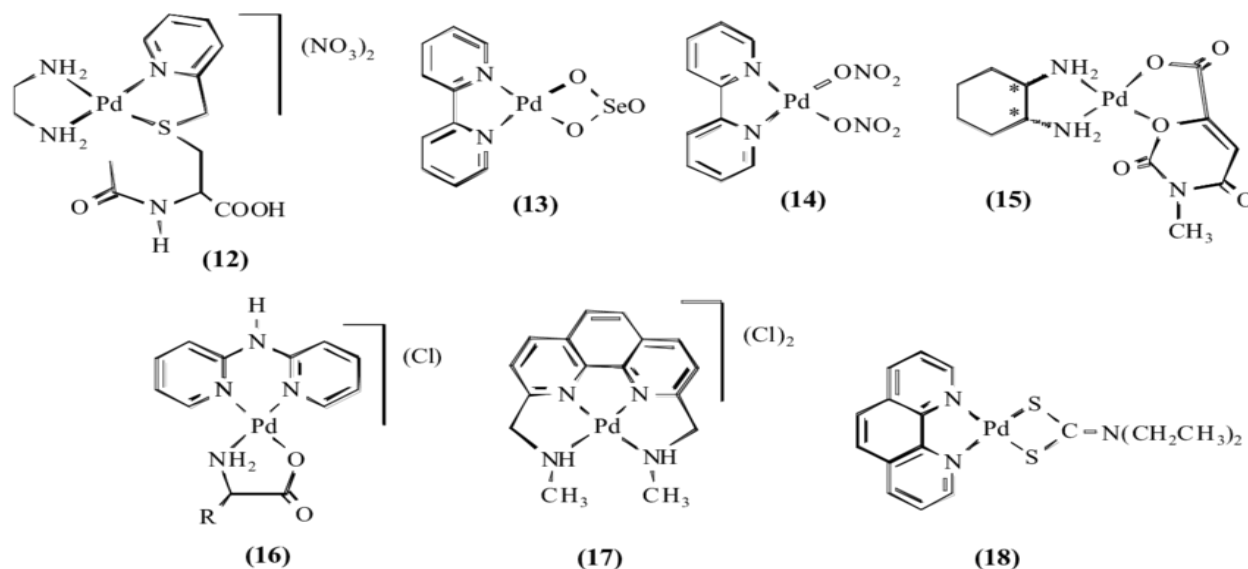
Slika br. 12 – Struktura oksaliplatine

#### 4.4. Kompleksna jedinjenja sa paladijumom

Kompleksi paladijuma pokazuju izuzetne sličnosti sa kompleksima platine, međutim kompleksi paladijuma nemaju veliku antitumorsku aktivnost, zbog toga su oni mnogo reaktivniji. Isto i djeluju kao platinasti kompleksi – vezuju se za DNK i ometaju proces replikacije ćelija, što dovodi do programirane ćelijske smrti (apoptoze). (2)

Jedan od važnih primjera paladijumovih kompleksa u antikancerogenoj terapiji su paladijum(II) kompleksi (Slika br.13) sa različitim ligandima kao što su amini, tiosemikarbazoni i fosfini. Ovi kompleksi pokazuju značajnu citotoksičnost protiv ćelija raka

dojke, debelog crijeva, pluća i jajnika. Pored toga, paladijumovi kompleksi često mogu da zaobiđu otpornost ćelija raka koja se javlja kod tradicionalnih platinastih lijekova, što ih čini važnim u tretmanima otpornih kancera. (2)



Slika br. 13 – Strukture raznih kompleksa paladijuma (II)

Osim antikancerogene primjene, oni pokazuju antimikrobnu i antifungalnu aktivnost. Kompleksi sa ligandima poput tiosemikarbazona pokazuju sposobnost inhibicije rasta bakterija i gljivica. Ovo ih čini potencijalnim kandidatima za razvoj novih antibiotika, što je posebno važno u eri sve veće otpornosti mikroorganizama na postojeće lijekove. (2)

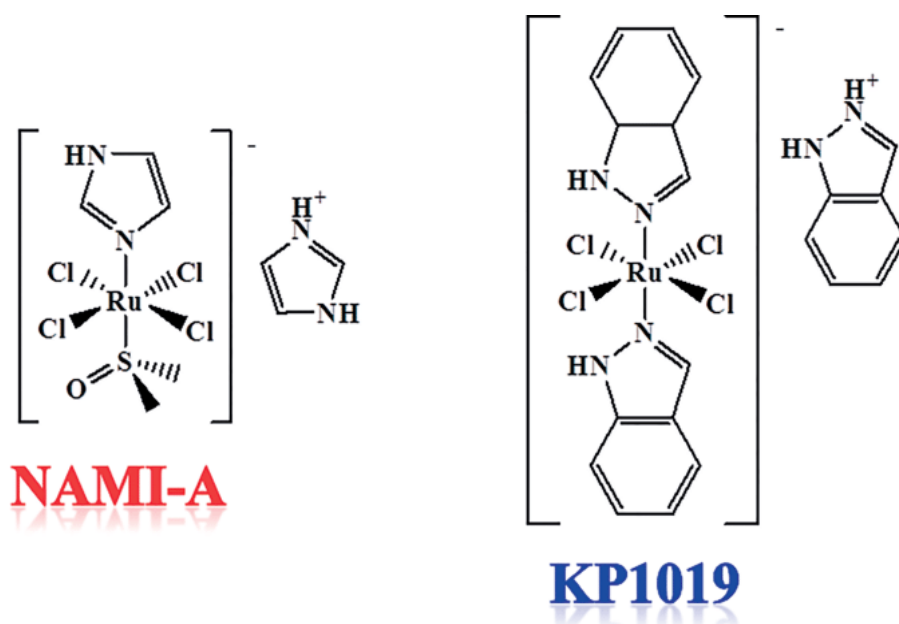
## 4.5 Kompleksna jedinjenja sa rutenijumom

Jedan od najpoznatijih rutenijumovih kompleksa je NAMI-A (slika 14.) i on pokazuje značajnu efikasnost protiv metastatskih tumora, posebno kada je riječ o inhibiciji širenja ćelija raka. Njegov mehanizam djelovanja uključuje interakciju sa ćelijskom DNK i ometanje procesa replikacije i transkripcije. (2)

Drugi važan kompleks je KP1019 (slika 14.) , koji pokazuje antitumorsku aktivnost protiv različitih vrsta karcinoma, uključujući rak debelog crijeva i jetre. Ovaj kompleks može da

indukuje apoptozu (programiranu ćelijsku smrt) kroz mehanizme koji uključuju oksidativni stres i oštećenje mitohondrija. (2)

Rutenijumovi kompleksi su takođe istraženi za primjenu u fotodinamičkoj terapiji (PDT), gdje djeluju kao fotosenzibilizatori. Kada se aktiviraju svjetlosnim zračenjem odgovarajuće talasne dužine, oni mogu stvarati slobodne radikale koji selektivno uništavaju ćelije raka. Ovo omogućava lokalizovani tretman sa minimalnim oštećenjem zdravog tkiva. (2)



Slika br. 14 – Strukture NAMI-A i KP1019



## 5. ZAKLJUČAK

Kompleksna jedinjenja imaju izuzetno važnu ulogu u modernoj medicini, pružajući efikasna rješenja za liječenje i dijagnostiku različitih bolesti. Njihova struktura, zasnovana na koordinativnim vezama između metalnih jona i liganda, omogućava specifična medicinska dejstva.

Njihova primjena je široka, kao i vrlo razvijena, a razvojem nauke i medicine moguć je pronalazak lijekova za potpuno izlječenje bolesti koje postaju sve učestalije.

Iako postoje izazovi poput toksičnosti, dalja istraživanja omogućavaju razvoj efikasnijih kompleksnih jedinjenja. Njihova prilagodljivost i terapijski potencijal čine ih ključnim za budućnost medicine.

## 6. LITERATURA

- (1) Slavica Veljović, Milenija Marković, Hemija – Udžbenik za II razred, Zavod za udžbenike, Beograd, 2021
- (2) Miloš I. Đuran, Primjena kompleksnih jedinjenja u medicine, Kragujevac, 2020.
- (3) SCIndeks - Antitumorsko dejstvo kompleksa platine na ćelije hronične limfocitne leukemije, dostupno na: <https://scindeks.ceon.rs/article.aspx?artid=1820-86651503181S&lang=sr>
- (4) Wikipedia – Preparat zlata, dostupno na: [https://sr.wikipedia.org/wiki/Preparat zlata](https://sr.wikipedia.org/wiki/Preparat_zlata)
- (5) Stetoskop – Nedostatak gvožđa u ishrani, dostupno na: <https://www.stetoskop.info/pravilna-ishrana/nedostatak-gvozdja-u-ishrani>
- (6) EKlinika - Zašto nam je potreban mangan i kako se pravilno dozira ovaj mineral, dostupno na: <https://eklinika.telegraf.rs/vitamini-i-suplementi/115992-zasto-nam-je-potreban-mangan-i-kako-se-pravilno-dozira-ovaj-mineral>
- (7) Oaza zdravlja - Srebro - prirodni antibiotik i njegova primena, dostupno na: <https://www.oazazdravlja.rs/novosti/17-srebro-prirodni-antibiotik-i-njegova-primena>