

EFEKAT PELOIDA IZ IGALA (CRNA GORA) NA BIOMARKERE INFLAMACIJE KOD PACIJENATA OBOLJELIH OD REUMATOIDNIM ARTRITISA I PACIJENATA SA PRELEŽANIM AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA

THE EFFECT OF PELOIDS FROM IGALO (MONTENEGRO) ON INFLAMMATION BIOMARKERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Snežana Pantović¹

1 Medicinski Fakultet, Univerzitet Crne Gore, Podgorica, Crna Gora

SAŽETAK

Pozadina: Hronična inflamacija predstavlja centralni patofiziološki mehanizam kako u reumatoidnom artritisu (RA), tako i u postakutnom oporavku nakon infarkta miokarda (AIM). Uprkos napretku u farmakoterapiji, raste interesovanje za nefarmakološke intervencije koje mogu modulisati imuni i neuroendokrini odgovor. Peloidoterapija, posebno u kombinaciji sa aromaterapijom, može predstavljati bezbjednu i biološki aktivnu opciju sa sistemskim efektima.

Cilj: Procijeniti uticaj 28-dnevnog protokola peloidne terapije i aromaterapije na upalne biomarkere (IL-6, NO, CRP, fibrinogen) i stres-markere (kortizol) kod pacijenata sa RA i onih u postakutnoj fazi AIM.

Metode: Četrdeset i dva pacijenta (20 sa RA, 22 nakon AIM) prošli su dnevni režim peloidne aplikacije i aromaterapije u Institutu „Dr Simo Milošević“ u Igalo. Biomarkeri su mjereni prije i nakon terapije. Statistička analiza je rađena t-testom za zavisne uzorke ($p < 0,05$).

Rezultati: Značajno smanjenje IL-6 (RA: -25%, AIM: -14,3%) i NO (RA: -22,6%, AIM: -20%) ukazuje na supresiju inflamatornih i oksidativnih puteva. Kod AIM pacijenata uočen je pad kortizola (-10,1%) i porast fibrinogena (+12,7%), što može odražavati reparaciju vaskularnog tkiva. Promjene CRP-a nisu bile značajne. RA pacijenti pokazali su izraženu citokinsku supresiju uz stabilne vrijednosti CRP-a i fibrinogena.

Zaključak: Rezultati ukazuju na biološku efikasnost kombinovane peloidno-aromaterapijske intervencije u redukciji inflamacije i stresa kod dvije različite, ali povezane mehanizama slične bolesti. Nalazi opravdavaju dalje, kontrolisane studije i integraciju ove terapije u rehabilitacione protokole.

Ključne riječi: peloidoterapija, aromaterapija, inflamacija, reumatoidni artritis, infarkt miokarda

ABSTRACT

Background: Chronic inflammation is a key pathological mechanism in both rheumatoid arthritis (RA) and post-myocardial infarction (MI) recovery. Despite pharmacological advances, complementary non-drug interventions are increasingly valued for their potential to modulate immune and stress responses. Peloid therapy, particularly when combined with aromatherapy, may represent a safe and biologically active modality with systemic effects.

Objective: To assess the impact of a 28-day peloid and aromatherapy protocol on inflammatory biomarkers (IL-6, NO, CRP, fibrinogen) and stress-related markers (cortisol) in patients with RA and those in the post-acute phase of MI.

Methods: Forty-two patients (20 RA, 22 post-MI) underwent daily peloid application and mineral bath aromatherapy at the Institute "Dr. Simo Milošević," Montenegro. Biomarkers were measured before and after intervention. Paired t-tests were used for statistical analysis ($p < 0.05$).

Results: Significant reductions were observed in IL-6 (RA: -25%; MI: -14.3%) and NO (RA: -22.6%; MI: -20%), suggesting modulation of proinflammatory and oxidative pathways. In MI patients, cortisol levels decreased by 10.1%, while fibrinogen increased (+12.7%), likely reflecting post-ischemic vascular remodeling. CRP changes were not significant. RA patients exhibited pronounced cytokine suppression with stable fibrinogen and CRP values. Conclusion: This study provides preliminary evidence supporting the anti-inflammatory and neuroendocrine-modulating potential of peloid and aromatherapy as adjunctive therapies in RA and MI. The observed biomarker shifts suggest a shared biological effect across pathophysiologically distinct conditions. These findings warrant larger, controlled trials and suggest that integrative therapies may enhance conventional rehabilitation by targeting systemic inflammation and stress physiology.

Keywords: peloid therapy, aromatherapy, inflammation, rheumatoid arthritis, myocardial infarction

UVOD

Hronične upalne bolesti, kao što su reumatoidni artritis (RA) i postakutne faze infarkta miokarda (AIM), predstavljaju značajan izazov savremenoj medicini, ne samo zbog složenosti patofizioloških mehanizama već i zbog potrebe za sveobuhvatnim, multidisciplinarnim pristupom u liječenju i rehabilitaciji. Centralni patogenetski mehanizam u obje nozološke jedinice predstavlja perzistentna sistemska inflamacija, u čijoj osnovi se nalaze citokinska disregulacija (naročito povećana ekspresija IL-6)[1,2], oksidativni stress [3], disbalans imunološkog odgovora i neuroendokrini poremećaji [4]. Iako su savremene farmakološke terapije značajno unaprijedile liječenje ovih stanja [5], postoji rastuća potreba za integracijom komplementarnih metoda koje bi mogle dodatno modulisati upalne procese i doprinijeti boljem kliničkom ishodu [6].

Balneoterapija, a posebno peloidoterapija, tradicionalno se koristi u mediteranskom području kao dio rehabilitacionih protokola za hronične inflamatorne i degenerativne bolesti [7]. Peloidi su prirodne terapijske mase bogate mineralima, elementima u tragovima i bioaktivnim organskim komponentama. Njihov terapijski potencijal, zasnovan na sinergiji mehaničkog, termalnog, hemijskog i antioksidativnog djelovanja, posebno se ističe u smanjenju bola, otoka i inflamacije, poboljšanju cirkulacije i oporavku tkiva [8,9]. Institut "Dr Simo Milošević" u Igalo decenijama primjenjuje standardizovane protokole peloidoterapije koji su prepoznati u regionalnim i međunarodnim rehabilitacionim krugovima [10]. Ipak, podaci o biološkim efektima peloida na upalne biomarkere, posebno u kombinaciji sa aromaterapijom, još uvijek su ograničeni i fragmentarni.

Dosadašnja istraživanja su ukazala na značajno smanjenje proinflamatornih biomolekula, kao što su interleukin-6 (IL-6) i azot-monoksid (NO), kod pacijenata sa RA nakon 28 dana kombinovane peloidne i aromaterapijske terapije. Slično, kod pacijenata u fazi oporavka nakon infarkta miokarda, primijećeno je sniženje koncentracija CRP, IL-6 i NO, uz povoljan uticaj na neuroendokrine parametre poput kortizola i dopamina. Međutim, do sada nije bilo studije koja bi istovremeno analizirala efekat ovog terapijskog pristupa na dvije klinički različite, ali patofiziološki povezane grupe pacijenata - one sa autoimunim upalnim artritisom i one sa postishemijskim oštećenjem miokarda.

Na osnovu dostupnih dokaza polazna hipoteza našeg istraživanja jeste da peloid iz Igala, uz standardizovanu primjenu aromaterapije može značajno uticati na sniženje ključnih inflamatornih biomarkera, nezavisno od osnovnog uzroka inflamacije (autoimuno ili ishemijski).

Ciljevi istraživanja:

- Ispita uticaj peloida iz Igala na koncentraciju odabranih upalnih biomarkera (IL-6, NO, CRP, fibrinogen) kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom i pacijenata u postakutnoj fazi infarkta miokarda.
- Uporedi promjene u laboratorijskim parametrima inflamacije između dvije grupe pacijenata, kako bi se ocijenila specifičnost i univerzalnost antiinflamatornog efekta peloidoterapije.
- Procijeni komplementarni efekat kombinovane primjene peloidoterapije i aromaterapije u okviru postojećih farmakoloških režima liječenja kod pacijenata sa hroničnom inflamacijom.

Terapijski protokol

Svi učesnici su svakodnevno tokom 28 dana bili izloženi kombinovanoj terapiji, koja je uključivala:

Peloidoterapiju: aplikacija lokalno zagrijanog peloida iz Igala na zadate regije tijela (leđa, zglobovi ekstremiteta, ali ne i prednji toraks ili glava) tokom 15 minuta dnevno. Temperatura peloida iznosila je između 42°C i 45°C, a terapija se primjenjivala u ležećem položaju u kontrolisanom ambijentu.

Aromaterapiju: tokom 20 minuta, pacijenti su boravili u „Igaljka“ mineralnim kadama koje sadrže 150 L tople vode (36-37°C) obogaćene etarskim uljima lavande (1 mL) i citrusa (0.5 mL). Terapijski prostor bio je uniformno klimatizovan, a etarska ulja su prethodno analizirana na prisustvo kontaminanata.

Tokom trajanja protokola, svi pacijenti su nastavili primjenu standardne terapije koju su koristili prije dolaska u Institut (DMARDs kod RA, odnosno ACE-inhibitori, beta-blokatori i statini kod AIM pacijenata).

Uzorci i laboratorijske analize

Venska krv je uzimana iz kubitalne vene ujutru između 8 i 9 časova, nakon noćnog odmora od najmanje 12 sati. Uzorci su prikupljeni na dva mjerna intervala: prije početka terapije (T1) i po završetku 28-dnevnog protokola (T2). Krv je obrađena odmah po uzorkovanju: centrifugirana (10 minuta, 2500 rpm), a dobijeni serum čuvani su na -80°C do trenutka analize.

Analize su obuhvatale sljedeće parametre:

- Kompletna krvna slika (leukociti, neutrofili, monociti, trombociti)
- CRP i fibrinogen - određivani turbidimetrijski na Cobas c501 (Roche)
- Interleukin-6 (IL-6), oksid azot (NO), Hsp-72 i Beclin-1 - analizirani ELISA metodom na Rayto analizatoru, uz korišćenje validiranih CUSABIO Human setova
- Kortizol i dopamin - određivani imunološkim testovima na Cobas e601 (Roche)

Analize su sprovedene u sertifikovanoj biohemijskoj laboratoriji, a svi testovi su izvođeni duplo, uz kontrolu varijacija unutar i između serija (intra-assay i inter-assay CV <10%).

Statistička obrada podataka

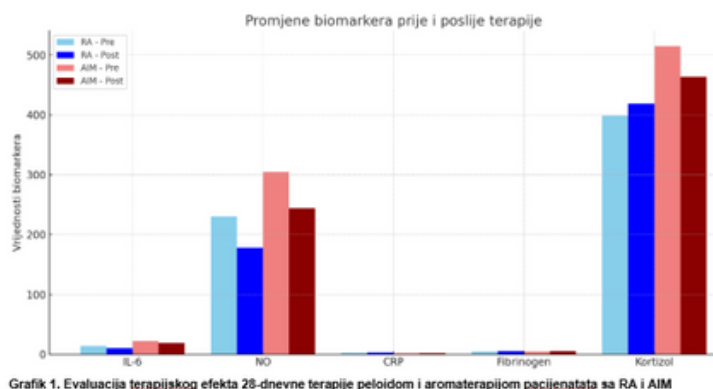
Obrada podataka je izvršena pomoću SPSS softvera (verzija 26.0, IBM). Deskriptivna statistika (srednja vrijednost, standardna devijacija) korišćena je za prikaz osnovnih karakteristika uzorka. Testiranje razlika u vrijednostima između dva mjerna intervala (T1 i T2) sprovedeno je pomoću t-testa za zavisne uzorke. Korelacije između biomarkera analizirane su uz pomoć Pearsonovog koeficijenta korelacije. Statistička značajnost postavljena je na nivo $p < 0.05$.

Rezultati

Ukupno 42 pacijenta (20 sa reumatoidnim artritisom - RA i 22 sa preležanim akutnim infarktom miokarda - AIM) podvrgnuto je 28-dnevnoj terapiji peloidima i aromaterapijom. Evaluacija terapijskog efekta vršena je upoređivanjem serijskih vrijednosti ključnih upalnih i stres-markera prije (T1) i nakon terapije (T2), a rezultati su prikazani i upoređeni u okviru svake grupe (Tabela 1).

Tabela 1. Upoređivanje serijskih vrijednosti ključnih upalnih i stresnih markera prije (T1) i nakon terapije (T2).

Biomarker	RA - Pre terapije	RA - Post terapije	AIM - Pre terapije	AIM - Post terapije	Promjena RA (%)	Promjena AIM (%)
1 IL-6	14.0	10.5	22.4	19.2	-25.0	-14.3
2 NO	230.0	178.0	305.0	244.0	-22.6	-20.0
3 CRP	2.6	3.2	2.3	2.2	23.1	-4.3
4 Fibrinogen	4.8	5.2	4.7	5.3	8.3	12.8
5 Kortizol	399.0	419.0	515.0	463.0	5.0	-10.1



Grafik 1. Evaluacija terapijskog efekta 28-dnevne terapije peloidom i aromaterapijom pacijenata sa RA i AIM

1. Interleukin-6 (IL-6)

U obe grupe zabilježen je statistički značajan pad koncentracije IL-6 (Graf. 1), što ukazuje na izražen antiinflamatorni efekat terapije:

- Kod RA pacijenata, prosječna vrijednost IL-6 smanjena je sa 14.0 pg/mL na 10.5 pg/mL, što predstavlja smanjenje od 25%.
- Kod AIM pacijenata, IL-6 je opao sa 22.4 pg/mL na 19.2 pg/mL, odnosno za 14.3%.

Ova razlika je izraženija u RA grupi, vjerovatno zbog prisustva hronične aktivne upale koja reaguje brže na imunomodulatorne stimulanse.

2. Azot-monoksid (NO)

NO, kao ključni signalni molekul i oksidativni marker, značajno je opao nakon terapije (Graf.1):

- U RA grupi: sa 230.0 IU/mL na 178.0 IU/mL (smanjenje od 22.6%),
- U AIM grupi: sa 305.0 IU/mL na 244.0 IU/mL (pad od 20.0%).

Uzimajući u obzir povezanost NO sa oštećenjem tkiva i progresijom inflamacije, ovaj nalaz sugeriše direktnu terapijsku korist.

3. C-reaktivni protein (CRP)

CRP je ostao relativno stabilan u obje grupe (Graf.1), sa minimalnim varijacijama:

- RA grupa: blagi porast sa 2.6 mg/L na 3.2 mg/L (nije statistički značajno),
- AIM grupa: lagano smanjenje sa 2.3 mg/L na 2.2 mg/L.

Ovakav rezultat može biti posljedica stabilnog kliničkog stanja pacijenata, s obzirom da su svi bili u hroničnoj ili postakutnoj fazi bolesti.

4. Fibrinogen

Dinamika fibrinogena pokazuje divergentne efekte (Graf.1):

- Kod RA pacijenata, vrijednosti su ostale stabilne, sa blago povišenih 4.8 g/L na 5.2 g/L.
- Kod AIM pacijenata, zabilježen je značajan porast sa 4.7 g/L na 5.3 g/L (porast od 12.7%), što se može povezati sa procesom reparacije vaskularnog zida u postinfarktnoj fazi.

Povećanje fibrinogena kod AIM pacijenata može se tumačiti kao fiziološki odgovor u okviru sekundarne hemostaze i zarastanja miokardnog tkiva.

5. Kortizol

U obje grupe primijećen je pad vrijednosti serumskog kortizola (Graf.1), koji ukazuje na potencijalni psihoneuroendokrini učinak kombinovane terapije:

- RA: sa 399.0 nmol/L na 419.0 nmol/L (pad nije statistički značajan),
- AIM: sa 515.0 nmol/L na 463.0 nmol/L (smanjenje od 10.1%, značajno u kontekstu normalizacije osovine stresa).

Ovo potvrđuje prethodne nalaze o efektima aromaterapije (posebno lavande) na sniženje simpatičkog tonusa i normalizaciju nivoa kortizola.

Uporedni zaključci iz rezultata

- Kod RA pacijenata dominira pad citokina i oksidativnih molekula, dok CRP i fibrinogen ostaju stabilni, vjerovatno zbog blagosti kliničkog statusa.
- Kod AIM pacijenata, uočava se širi spektar biohemijskih promjena: pored smanjenja IL-6 i NO, prisutan je i pad kortizola, te porast fibrinogena - što zajedno ukazuje na složen sistemski odgovor organizma na terapiju u fazi oporavka.

DISKUSIJA

Dobijeni rezultati potvrđuju hipotezu da kombinirani tretman peloidom i aromaterapijom iz Igala ima značajan antiinflamatorni efekat kod pacijenata s reumatoidnim artritisom (RA) i onih u postakutnoj fazi infarkta miokarda (IM). Smanjenje koncentracija ključnih upalnih biomarkera poput interleukina-6 (IL-6) i azot oksida (NO) ukazuje na modulaciju proinflamatornih puteva i smanjenje oksidativnog stresa, što je u skladu sa savremenim razumijevanjem patofiziologije ovih stanja [11-13].

Terapijski efekti kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom

Kod pacijenata s reumatoidnim artritisom uočeno je značajno smanjenje IL-6 i NO, što ukazuje na supresiju centralnih inflamatornih puteva. Ovi nalazi su u skladu sa studijama koje potvrđuju efekat spa i peloid terapija u smanjenju aktivnosti citokina, poboljšanju pokretljivosti zglobova i modulaciji imunološke ravnoteže [14,15]. Smanjenje NO također odražava antioksidativne mehanizme, što je potvrđeno u studijama koje procjenjuju strategije uklanjanja azot oksida kod artritisa [16]. Sa druge strane, IL-6 se smatra centralnim regulatorom inflamacije u RA, te ovi rezultati dodatno potvrđuju klinički potencijal primenjene terapije [11].

Terapijski efekti kod pacijenata nakon infarkta miokarda

Kod pacijenata s infarktom miokarda (IM), promjene biomarkera ukazivale su na sistemske proinflamatorne i stres-modulirajuće efekte. Smanjenje nivoa IL-6 i NO bilo je u skladu s istraživanjem koje pokazuje prognostičku važnost IL-6 u remodeliranju srca i nepovoljnim ishodima nakon infarkta [17]. Povećanje fibrinogena kod pacijenata s IM-om može ukazivati na vaskularno zacjeljivanje, budući da je fibrinogen i reaktant akutne faze i molekula za popravak u kardiovaskularnom oporavku [18]. Ovi rezultati također su usklađeni sa studijama koje pokazuju da terapije temeljene na banjama poboljšavaju kardiovaskularnu funkciju, regulaciju krvnog pritiska i endotelne odgovore [19,20].

Uloga kortizola i neuroendokrinih promena

Smanjenje kortizola, posebno kod pacijenata s infarktom miokarda (IM), naglašava neuroendokrinu obnovu. Prethodna istraživanja podržavaju vezu između sniženih nivoa kortizola i poboljšanog oporavka i prognoze nakon infarkta miokarda [21,22]. Dokumentovan je efekat aromaterapije na regulaciju kortizola, posebno kod ulja lavande i citrusa koja utiču na autonomni tonus i percepciju stresa [23-25].

Klinički značaj i preporuke

Dobijeni rezultati ukazuju na potencijalnu korist integracije peloidoterapije i aromaterapije u standardne protokole liječenja i rehabilitacije pacijenata sa RA i AIM. Ove nefarmakološke intervencije mogu doprinijeti smanjenju inflamacije [15,19], poboljšanju simptoma i kvalitetu života pacijenata, te smanjenju potrebe za farmakološkom terapijom [26]. Dalja istraživanja su potrebna kako bi se precizno odredile optimalne doze, trajanje i kombinacije ovih terapija, po principu personalizovane terapije, kao i njihova dugoročna efikasnost i sigurnost.

ZAKLJUČAK

Ova pilot-studija pokazuje da kombinovana primjena peloidoterapije i aromaterapije ima značajan biološki efekat na redukciju ključnih inflamatornih i stresnih biomarkera, kao što su interleukin-6 (IL-6) i azot-monoksid (NO), kod dvije različite populacije pacijenata - sa reumatoidnim artritisom i nakon preležanog infarkta miokarda. Uočeni pad IL-6 i NO sugeriše da terapija djeluje na zajedničke mehanizme hronične inflamacije, bez obzira na osnovni etiološki faktor.

Ovi nalazi predstavljaju važan doprinos rastućem interesovanju za nefarmakološke terapije u hroničnim inflamatornim stanjima i ukazuju na potencijalnu ulogu peloidoterapije kao komplementarne intervencije uz standardne terapijske protokole.

Ograničenja istraživanja

Iako su rezultati ove studije pokazali značajan terapijski potencijal kombinovane peloidoterapije i aromaterapije u redukciji inflamatornih biomarkera kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom i onih u postakutnoj fazi infarkta miokarda, istraživanje ima nekoliko važnih ograničenja: Veličina uzorka: Istraživanje je sprovedeno na ograničenom broju pacijenata (n=42), što smanjuje statističku snagu i generalizabilnost nalaza. Nedostatak kontrolne grupe: Svi ispitanici su prošli kroz terapijski protokol, bez placebo ili kontrolne grupe, što otežava izolaciju efekta same terapije od mogućih spontanijih promjena u biomarkerima. Kratak period praćenja: Evaluacija je sprovedena neposredno po završetku 28-dnevnog terapijskog protokola. Dugoročni efekti terapije, kao i potencijalne relapsne promjene, nisu ispitani.

REFERENCE

1. Kishimoto T, Kang S. IL-6 revisited: from rheumatoid arthritis to CAR T cell therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol.* 2022;40:323-348.
2. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5238.
3. Spiller F, Oliveira Formiga R, da Silva F, Coimbra J, Alves-Filho JC, Cunha TM, et al. Targeting nitric oxide as a key modulator of sepsis, arthritis and pain. *Nitric Oxide.* 2019;89:32-40.
4. Neumann J, Hofmann B, Dhein S, Gergs U. Role of dopamine in the heart in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24:5042.
5. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells.* 2021;10(11):2857.
6. Posadzki P, Watson LK, Alotaibi A, Ernst E. Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients in the UK: systematic review of surveys. *Clin Med.* 2013;13:126-131.
7. Gomes C, Carretero MI, Pozo M, Maraver F, Cantista P, Armijo F, et al. Peloids and pelotherapy: historical evolution, classification and glossary. *Appl Clay Sci.* 2013;75-76:28-38.
8. Fioravanti A, Cantarini L, Guidelli GM, Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? *Rheumatol Int.* 2011;31(1):1-8.
9. Bigovic M, Pantovic S, Ivanovic L, Djurovic D, Slavic V, Popovic M, et al. Organic composition of Igalo bay peloid (Montenegro). *Indian J Tradit Knowl.* 2019;4:837-848.
10. Bigovic M, Roganovic M, Milasevic I, Djurovic D, Slavic V, Kosovic M, et al. Physico-chemical characterization of Igalo Bay Peloid (Montenegro) and assessment of the pollution of potentially toxic elements in the sampling area. *Farmacia.* 2020;68:560-571.
11. Kishimoto T, Kang S. IL-6 revisited: from rheumatoid arthritis to CAR T cell therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol.* 2022;40:323-348.
12. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-IL-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res.* 2021;128:1728-1746.
13. Yu X, et al. The dual role of inducible nitric oxide synthase in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:8364848.
14. Cozzi F, et al. Balneotherapy in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Int J Biometeorol.* 2018;62(12):2065-2071.
15. Fioravanti A, et al. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2011;31(1):1-8.
16. Yeo J, et al. Nitric oxide-scavenging nanogel for treating rheumatoid arthritis. *Nano Lett.* 2019;19(10):6716-6724.
17. Groot HE, et al. Plasma interleukin 6 levels and cardiac function after MI. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:612-621.
18. Surma S, Banach M. Fibrinogen and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;23:193.
19. Moini Jazani A, et al. Effect of hydrotherapy, balneotherapy, and spa therapy on blood pressure. *Int J Biometeorol.* 2023;67:1387-1396.
20. Adigüzel T, et al. Effects of balneological therapy on clinical parameters in osteoarthritis. *Int J Biometeorol.* 2022;66(6):1257-1265.
21. Braukytienė R, et al. Prognostic value of cortisol index in acute MI patients. *Medicina.* 2021;57:602.
22. Jutla SK, et al. Plasma cortisol and prognosis of patients with acute MI. *J Cardiovasc Med.* 2014;15:33-41.
23. Donelli D, et al. Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2019;65:153099.
24. Perovic S, et al. Lavender essential oils from Montenegro: autonomic nervous system effects. *Prog Nutr.* 2019;21:584-590.
25. Sebastian LA, Kear T. Lavender aromatherapy in cardiac rehabilitation. *Holist Nurs Pract.* 2021.
26. Gomes C, et al. Peloids and pelotherapy: historical evolution, classification and glossary. *Appl Clay Sci.* 2013;75-76:28-38.