



PRAXIS MEDICA

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini
Kosovska Mitrovica



KNJIGA SAŽETAKA

“Drugi kongres lekara Kosova i Metohije”
u susret Vidovdanu

Jun 2025. Kosovska Mitrovica



1/2025

**DRUGI KONGRES LEKARA KOSOVA I METOHIJE
“U SUSRET VIDOVDANU”**

JUN 2025. KOSOVSKA MITROVICA

KNJIGA SAŽETAKA

IZDAVAČ

**MEDICINSKI FAKULTETET UNIVERZITETA U PRIŠTINI
SA PRIVREMENIM SEDIŠTEM U KOSOVSKOJ MITROVICI**

ZA IZDAVAČA

Prof. dr Tatjana Novaković, dekan

UREDNIK

Prof. dr Bojana Kisić

ISBN IZADAVČKE CELINE 978-86-81824-46-7

ISBN IZDANJA 978-86-81824-42-9

ŠTAMPA

SVEN Niš

Tiraž

50 primeraka

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini
Kosovska Mitrovica

KNJIGA SAŽETAKA

“Drugi kongres lekara Kosova i Metohije”
u susret Vidovdanu

jun 2025. Kosovska Mitrovica

1/2025

ORGANIZACIONI ODBOR

Predsednik

Prof. dr Tatjana Novaković, dekan

1. Prof. dr Zdravko Vitošević
2. Prof. dr Branko Mihailović
3. Prof. dr Bratislav Lazić
4. Prof. dr Ljiljana Popović
5. Prof. dr Nenad Milošević
6. Prof. dr Dragoslav Lazić
7. Prof. dr Momir Dunjić
8. Prof. dr Aleksandar Jovanović
9. Prof. dr Slaviša Stanišić
10. Prof. dr Milan Filipović
11. Prof. dr Jelena Todić
12. Prof. dr Momčilo Miroković
13. Prof. dr Mirjana Stojanović Tasić
14. Prof. dr Slađana Savić
15. Prof. dr Tatjana Filipović
16. Prof. dr Slađana Trpković
17. Prof. dr Lepša Žorić
18. Prof. dr Danijela Ilić
19. Prof. dr Dragan Marjanović
20. Prof. dr Brankica Martinović
21. Prof. dr Zoran Vlahović
22. Prof. dr Saša Tabaković
23. Prof. dr Božidar Odalović
24. Prof. dr Dejan Tabaković
25. Prof. dr Aleksandar Božović
26. Prof. dr Snežana Jovanović
27. Prof. dr Tanja Rajković
28. Prof. dr Amila Vujačić
29. Dr Boban Biševac

NAUČNI ODBOR

Predsednik

Prof. dr Aleksandar Pavlović

1. Prof. dr Tatjana Simić
2. Prof. dr Lazar Davidović
3. Akademik prof. dr Branko Beleslin
4. Prof. dr Ranko Škrbić
5. Prof. dr Dejan Bakonjić
6. Prof. dr Snežana Brkić
7. Prof. dr Vladimir Injić
8. Prof. dr Dobrila Stanković Đorđević
9. Prof. dr Aleksanda Mitić
10. Prof. dr Miodrag Radunović
11. Prof. dr Aleksa Marković
12. Prof. dr Sonja Marjanović
13. Prof. dr Tomisla Đokić
14. Prof. dr Vladimir Jakovljević
15. Prof. dr Elek Zlatan
16. Prof. dr Jasna Pavlović
17. Prof. dr Nevenka Kalezić
18. Prof. dr Zran Lazić
19. Prof. dr Vaska Vandevska, Radunović
20. Prof. dr Maja Ercegovac
21. Prof. dr Nedeljka Ivković
22. Prof. dr Julijana Radojčić
23. Prof. dr Ivica Lalić
24. Prof. dr Aleksanda Čorac
25. Prof. dr Milica Mijović
26. Prof. dr Aleksandra Ilić
27. Prof. dr Marija Milić
28. Prof. dr Snežana Janićijević Hudomal
29. Prof. dr Dijana Mirić
30. Prof. dr Bojana Kisić
31. Prof. dr Ljiljana Šulović
32. Prof. dr Nataša Katanić
33. Prof. dr Biljana Krdžić
34. Prof. dr Vladan Perić
35. Prof. dr Sonja Smiljić
36. Prof. dr Julijana Rašić
37. Prof. dr Snežana Hadžistević
38. Prof. dr Vladimir Matvijenko
39. Prof. dr Andrijana Cvetković

Uz podršku Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija



Република Србија

МИНИСТАРСТВО НАУКЕ,
ТЕХНОЛОШКОГ РАЗВОЈА И ИНОВАЦИЈА

Sponzor



UVODNA REČ

Poštovane kolegice i kolege, učesnici Drugog Kongresa lekara Kosova i Metohije

Pred vama je Zbornik radova Drugog kongresa lekara Kosova i Metohije, međunarodnog kongresa u organizaciji Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica, koji je održan od 13 -15. juna 2025. godine u Kosovskoj Mitrovici. Drugi kongres lekara Kosova i Metohije je najveći međunarodni medicinski naučni skup u poslednjih trideset godina na prostorima Kosova i Metohije.

Kada smo 2019. godine održali Prvi kongres lekara Kosova i Metohije, obećali smo da će to postati tradicija našeg fakulteta. Međutim, poznata dešavanja na Kosovu i Metohiji su delom poremetila naše planove. Danas, šest godina kasnije, ponosno i dostojanstveno, ispunjavamo naše obećanje. Kongres je okupio preko 100 plenarnih predavača i preko 60 oralnih prezentera. Takođe u danima kongresa su održana i četiri pretkongresna stručna skupa - radionice koji su posebno akreditovani.

Na Drugom Kongresu lekara Kosova i Metohije je održan i okrugli sto pod nazivom "Neurologija na Kosovu i Metohiji - gde smo sada i kakva je budućnost" koji okuplja eminentne neurologe, rukovodioce neuroloških klinika, specijalnih bolnica i odeljenja u Republici Srbiji, čiji je cilj utvrđivanje glavnih problema u funkcionisanju neuroloških službi na Kosovu i Metohiji i pravljenje plana za otklanjanje istih. Na okruglom stolu je doneta deklaracija o sveobuhvatnoj podršci razvoju neurologije na ovim prostorima.

Naučni deo kongresa se sastojao od šest plenarnih sesija koje su obuhvatile gotovo sve grane medicine i stomatologije.

Prva, pretklinička sesija pod nazivom "Moć bazičnih nauka kao osnova medicinskih znanja" bila je posvećena bazičnim biomedicinskim istraživanjima i specifičnostima u okviru morfoloških i funkcijskih pretkliničkih grana, kao i njihovom uticaju na unapređenje dijagnostičkih i terapijskih procedura. Sesija je bila podeljena u dva dela, sa ukupno 16 predavača. Predavanja su bila sa aktuelnom tematikom i zanimljivim prezentacijama. Učesnici su iskazali svoju zainteresovanost kroz aktivno postavljanje pitanja i učešće u diskusiji koja je sledila. Na kraju sesije svi učesnici (predavači i pasivni učesnici) su iskazali svoje zadovoljstvo prikazanim sadržajem i mogućnošću da u aktivnoj interakciji razmene iskustva/dobiju odgovore u oblasti svog interesovanja.

U okviru Drugog kongresa lekara Kosova i Metohije održana je i sesija iz oblasti preventivne medicine, koja je okupila ukupno 28 izlagača - 19 plenarnih predavača i 9 autora oralnih prezentacija. Sesija se bavila zdravstvenim rizicima budućnosti. Ova sesija je omogućila razmenu novih, značajnih informacija u vezi sa organizacijom i vođenjem zdravstvene politike i sistema, zdravstvenim rizicima na radnom mestu, kretanjem zaraznih bolesti i novih trendova imunizacije, značajem nacionalne "vakcinalne nezavisnosti", antimikrobnom rezistencijom, zloupotrebom supstanci, trendovima kardiovaskularnih i malignih bolesti, kao i problemima ishrane. Teme izlaganja bile su fokusirane na aktuelne izazove u oblasti javnog zdravlja, sa posebnim osvrtom na: porast učestalosti hroničnih nezaraznih bolesti i identifikaciju glavnih faktora rizika koji doprinose njihovom nastanku; značaj ishrane u prevenciji i terapiji hroničnih oboljenja; sve češću pojavu i širenje infekcija HPV virusom među studentskom populacijom; problem porasta broja obolelih od tuberkuloze; očuvanje i unapređenje reproduktivnog zdravlja. Prikazani radovi i razmena znanja značajno doprinose razvoju javnozdravstvene prakse u regionu.

Posebna, klinička sesija je obuhvatila predavanja iz različitih oblasti kliničke medicine. Prvi deo sesije je bio posvećen internističkim granama medicine. U ovoj sesiji su prikazane aktuelnosti i dileme u dijagnostici i lečenju hroničnog koronarnog sindroma, kao i novi izazovi u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Takođe su prikazana i interesantna izlaganja na temu srčane slabosti i urođenih srčanih mana. Na ove teme su se nadovezala predavanja iz neurologije: neuropski bol, etiologija i terapija neurorazvojnih poremećaja, kako i novosti u sekundarnoj profilaksi infarkta mozga antiagregacionom terapijom. Ovaj deo sesije je završen plenarnim predavanjima iz oblasti pulmologije i pneumofiziologije. Drugi deo sesije je bio posvećen istorijskim razvojem medicine u Srbiji: Istorijskim razvojem SLD-a od 1872. god do danas, razvoju porodiljske u Srbiji, kao i razvoju plastične hirurgije u Srbiji. U ovom delu sesije su obrađene različite aktuelne teme: metabolički sindrom; uticaj komercijalnih letova avionom na akutne i hronične bolesti putnika; razlike i sličnosti između konvencionalne i integrativne medicine. Treći deo kliničke sesije je bio posvećen interesantnim temama iz oblasti hirurgije i intenzivne terapije: od razvoja plastične hirurgije u Srbiji, preko hirurgije štitaste žlezde i feohromocitoma, do interesantnih tema iz ortopedije. Sesija je završena aktuelnim saznanjima o septičnom šoku i terapiji kisoenikom visokog protoka.

U stomatološkoj sesiji se potvrdio značaj prevencije, ali i da se već narušeno oralno zdravlje može efikasno lečiti uz savremene dijagnostičke i terapijske metode. U drugom delu sesije, predstavljena su najnovija znanja i dostignuća u rešavanju stomatoloških oboljenja, sa posebnim osvrtom na estetska očekivanja i zahteva pacijenata. U tom cilju značajan deo predavanja je posvećen primeni digitalne stomatologije u dijagnostici, planiranju, ali i nekim fazama stomatološke terapije.

Sesija "Novi modeli u edukaciji u medicini - razvoj i implementacija metakognitivnih problemski baziranih modula u medicinskim naukama" ima za cilj da prikažu rezultate istoimenog Erasmus plus projekta i drugih edukativnih rešenja koja se koriste za unapređenje obrazovanja lekara, uz korišćenje konceptualnih, proceduralnih i metakognitivnih znanja. Teme u ovoj sesiji obrađuju metode koje upotpunjuju tradicionalni način učenja sa primenom digitalnih alata, kao što su multimedijalni pristupi, simulacija, primena veštačke inteligencije i virtuelnih okruženja, a sve u cilju unapređenja obrazovnog procesa.

Organizacija i realizacija Drugog Kongresa lekara Kosova i Metohije je bio veliki i odgovorni zadatak ne samo u naučnom i stručnom smislu, nego i u pogledu bezbednosti i sigurnosti učesnika kongresa. Naš kongres je imao i duboko simbolični značaj za sve one koji veruju u snagu znanja, zajedništva i kontinuiteta struke, uprkos brojnim izazovima.

Zahvaljujemo se Ministarstvu nauke, tehnološkog razvoja i inovacija, kao i Kancelariji za Kosovo i Metohiju za svu pomoć oko organizacije i realizacije Drugog Kongresa lekara Kosova i Metohije

Posebno se zahvaljujemo učesnicima Kongresa koji žive van Kosova i Metohije, jer su svojim dolaskom pokazali da pored ljubavi prema medicini i nauci, poseduju i nešto mnogo uzvišenije, a to je ljubav prema srpskom narodu na ovim prostorima.

Svim učesnicima Kongresa želimo da sa Drugog kongresa lekara Kosova i Metohije ponesu uspomene ne samo na nova znanja i iskustva, već i na lepa poznanstva i prijateljstva.

Do sledećeg susreta,

U Kosovskoj Mitrovici, 15 juna 2025. god.

Prof. dr Aleksandar Pavlović
Predsednik naučnog odbora Kongresa

Prof. dr Tatjana Novaković, dekan
Predsednik organizacionog odbora Kongresa

PREDKLINIČKA SESIJA

SADRŽAJ

• FUNKCIONALNO PRIMARNI PUTEVI NERVNOG SISTEMA: ANATOMIJA I KLINIČKE KORELACIJE - ZDRAVKO VITOŠEVIĆ	10
• PRAĆENJE LIPIDNOG STATUSA I MARKERA INFLAMACIJE U SERUMU GOJAZNIH I ISPITANIKA	13
• SA METABOLIČKIM SINDROMOM - DRAGANA PUHALO SLADOJE	13
• EFEKAT PELOIDA IZ IGALA (CRNA GORA) NA BIOMARKERE INFLAMACIJE KOD PACIJENATA OBOLJELIH	19
• OD REUMATOIDNIM ARTRITISA I PACIJENATA SA PRELEŽANIM AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA - SNEŽANA PANTOVIĆ	19
• MEŠANA REALNOST I VIRTUELNA REALNOST U MEDICINSKOJ EDUKACIJI - NEMANJA DIMIĆ	23
• UTICAJ ŽIVOTNE SREDINE NA ZDRAVLJE - MOLEKULARNI MEHANIZMI I BOLESTI - MIOBRAG STOJKOVIĆ	26
• ULOGA MITOHONDRIJA U PATOGENEZI FOTOSTARENJA KOŽE - SLAĐANA SAVIĆ	27
• SENOLITICI KAO TERAPIJSKA MOGUĆNOST USPORAVANJA VASKULARNOG STARENJA - SONJA SMILJIĆ	28
• METABOLIČKI PROFIL RIZIKA KOD PACIJENATA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM I OČUVANOM	29
EJEKCIJOM FRAKCIJOM LEVE KOMORE - MARIJA VAVLUKIS	29
• TELOCITI DVE DECIJE NAKON OTKRICA: POREKLO, IMUNOHISTOHEMIJSKI BIOMARKERI, DISTRIBUCIJA	30
I FUNKCIJA U ZDRAVLJU I BOLESTI - SNEŽANA LEŠTAREVIĆ	30
• ECHINOCOCCUS MULTILOCULARIS - NOVI ZOONOTSKI PATOGEN U SRBIJI, PATO-HISTOLOŠKE	31
ODLIKE KOD HUMANIH SLUČAJEVA - DUŠAN LALOŠEVIĆ	31
• MORFOLOŠKO-KLINIČKE KARAKTERISTIKE ORALNIH MANIFESTACIJA SEKSUALNO PRENOSIVIH BOLESTI - BRANISLAV ĐERKOVIĆ	32
• ZNAČAJ HISTEROSKOPIJE U DIJAGNOSTICI I LEČENJU UROĐENIH ANOMALIJA KAVUMA UTERUSA - MILENA ŠARANOVIĆ	33
• DIJAGNOSTIČKI I PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ KOGNITIVNO EVOCIRANOG POTENCIJALA P300 - MIRJANA DEJANOVIĆ	34
• HEPATOPROTEKTIVNA SVOJSTVA SURUTKE NA OŠTEĆENJE JETRE IZAZVANO ALKOHOLOM - IVAN RADIĆ	35
• FENOTIPSKE I FUNKCIONALNE KARAKTERISTIKE HUMANIH MIJELOIDNIH SUPRESORSKIH ČELIJA DIFERENTOVANIH	36
IN VITRO OD MONOCITA POD UTICAJEM FAKTORA STIMULACIJE GRANULOCITNIH/MAKROFAGNIH KOLONIJA,	36
INTERLEUKINA 6 I PROSTAGLANDINA E2 - BOJAN JOKSIMOVIĆ	37
• ANTITUMORSKI POTENCIJAL HALOGENIRANOG BOROKSINA - NIKOLINA ELEZ-BURNJAKOVIĆ	37
• MIOTONIČNE DISTROFIJE - MIŠIČNE BOLESTI PO NAZIVU, SISTEMSKE U SUŠTINI - MILORAD VUJINIĆ	38
• ZNAČAJ MIKROELEMANATA U ISHRANI - GORAN VASIĆ	39
• BEZBEDNOST PRIMENE LEKOVA U TRUDNOĆI - ALEKSANDAR RAŠKOVIĆ	40
• KONZUMIRANJE DIJETETSKIH SUPLEMENATA I BILJNIH PROIZVODA ZA UBLAŽAVANJE STRESA MEĐU STUDENATIMA	41
MEDICINE PRE I POSLE PANDEMIJE COVID-19 - ZORICA STANOJEVIĆ RISTIĆ	41
• PROBLEM ORJENTISANO UČENJE U VIRTUELNOJ REALNOSTI - DEJAN BAKONJIĆ	42
• METAKOGNITIVNI PROBLEMSKI BAZIRANI MODULI ZA INTERPRETACIJU REZULTA	43
U MEDICINSKOJ STATISTICI - SRĐAN MAŠIĆ	43
• ULOGA SIMULACIJE U MEDICINSKOJ EDUKACIJI - SLAĐANA TRPKOVIĆ	44
• METAKOGNITIVNI PROBLEMSKI BAZIRANI MODULI: ŠTA DALJE? - ZORAN BUKUMIRIĆ	45
• METAKOGNICIJA I INTERNET KAO ALATI SAVREMENOG MEDICINSKOG OBRAZOVANJA -	46
ANALIZA MEĐUSOBNE POVEZANOSTI - ALEKSANDRA ILIĆ	46
• REZISTENCIJA GRAM NEGATIVNIH BAKTERIJA BOLNIČKIH IZOLATA - NIKOLA GRBIĆ	47

FUNKCIONALNO PRIMARNI PUTEVI NERVNOG SISTEMA: ANATOMIJA I KLINIČKE KORELACIJE

FUNCTIONAL PRIMARY PATHWAYS OF THE NERVOUS SYSTEM: ANATOMY AND CLINICAL CORRELATIONS

Zdravko Vitošević¹, Nenad Milošević¹

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini- Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Funkcionalno primarni nervni putevi predstavljaju osnovne provodne strukture centralnog nervnog sistema, odgovorne za integraciju i prenos motornih, senzitivnih i senzorijskih informacija. U ovom radu analiziraju se njihova morfološka organizacija, sistematizacija u projekcije, asocijacije i komisuralne puteve, kao i njihove uloge u regulaciji voljnih i automatskih funkcija organizma.

Poseban akcenat stavljen je na kliničke korelacije, prikazane su najčešće patologije povezane sa oštećenjem pojedinih puteva (moždani udar, Parkinsonova bolest, siringomijelija, multiple skleroza), njihove manifestacije i relevantne dijagnostičke metode. Kroz tabelarni prikaz omogućeno je jasno razumevanje anatomske-kliničke odnosa.

Rad ukazuje na značaj nervnih puteva ne samo u teorijskom okviru neuroanatomije, već i u savremenoj dijagnostičkoj i terapijskoj praksi. Integracija morfoloških znanja sa funkcionalnim i kliničkim principima predstavlja ključ za efikasnu procenu neurološkog statusa i planiranje terapijskih strategija.

Ključne reči: neuroanatomija, funkcionalni putevi, kliničke korelacije, terapijske implikacije

ABSTRACT

The functionally primary neural pathways represent the essential conduction structures of the central nervous system, responsible for the integration and transmission of motor, sensory, and sensorimotor information. This paper analyzes their morphological organization, systematic classification into projection, association, and commissural tracts, as well as their role in regulating both voluntary and involuntary bodily functions.

Special emphasis is placed on clinical correlations, highlighting common pathological conditions associated with lesions of specific pathways (such as stroke, Parkinson's disease, syringomyelia, and multiple sclerosis), their clinical manifestations, and relevant diagnostic methods. Through tabular representations, the anatomical-clinical relationships are clearly illustrated.

This study underscores the importance of neural pathways not only within theoretical neuroanatomy but also within modern diagnostic and therapeutic practice. The integration of morphological knowledge with functional and clinical principles is essential for accurate neurological assessment and the formulation of effective therapeutic strategies.

Key words: neuroanatomy, functional pathways, clinical correlations, therapeutic implications

UVOD

Nervni sistem predstavlja krucijalan i najkompleksniji regulatorni sistem u ljudskom organizmu. Njegova osnovna uloga je integracija i koordinacija svih telesnih funkcija, od najjednostavnijih refleksa do najviših kognitivnih procesa. Kao centralni informativni sistem, nervni sistem prima, obrađuje i prenosi impulse između različitih delova tela, omogućavajući usklađeno funkcionisanje organizma kao celine i njegovu adaptaciju na spoljašnje i unutrašnje promene.

Strukturalno, nervni sistem je povezan sa svakim organom, tkivom i ćelijom, stvarajući mrežu komunikacije koja obezbeđuje vitalnost i homeostazu. Njegova anatomska organizacija, precizna, hijerarhijska i funkcionalno diferentna, omogućava složene interakcije između svesnog i nesvesnog, voljnog i automatskog, motornog i senzitivnog. Zbog svog centralnog mesta u fiziologiji čoveka, razumevanje građe i funkcije nervnog sistema predstavlja osnovu savremene medicine, posebno neurologije, neurohirurgije i psihijatrije.

Anatomske, nervni sistem čoveka obuhvata jedinstvenu, esencijalnu, anatomske i funkcionalne celine. Morfološki i topografski, deli se na: Centralni nervni sistem (CNS) - obuhvata mozak (encephalon) i kičmenu moždinu (medulla spinalis), i Periferni nervni sistem (PNS) - čine ga kranijalni (12 pari), spinalni (31 par) nervi i ganglije, koji povezuju CNS sa perifernim organima i tkivima (1).

Funkcionalno, nervni sistem omogućava koordinaciju svih organa i uspostavlja interakciju organizma sa spoljašnjom sredinom. Prema toj podeli razlikuju se: Somatski (animalni) nervni sistem - reaguje na spoljne nadražaje i pod voljom je kontrolom, i Autonomni (vegetativni) nervni sistem - odgovoran za unutrašnje procese, uključujući rad endokrinih žlezda, i funkcioniše nezavisno od svesti (2).

Na makroskopskim preseizima CNS-a razlikuju se siva (substantia grisea) i bela masa (substantia alba). Siva masa sadrži tela nervnih ćelija, dendrite, početne delove aksona i glijalne ćelije. Bela masa sastavljena je od aksona, često obavijenih mijelinskom ovojnicom, dendrita i oligodendrocita. Sistematizovana je u puteve koji mogu biti aferentni (somatosenzitivni i viscerosenzitivni) ili eferentni (somatomotorni i visceromotorni).

U zavisnosti od anatomske veze, putevi se dalje dele na komisuralne, asocijacije i projekcije (3).

Prenos impulsa u CNS-u odvija se sinaptički - sa aksona jedne ćelije na dendrite druge, preko sinapsi.

PUTEVI NERVNOG SISTEMA

Veliki mozak (telencephalon) je najrazvijeniji deo CNS-a u morfološkom i funkcionalnom pogledu. Prijemom informacija iz spoljašnje sredine i unutrašnjih organa, upravlja funkcijama tela, koordiniše njihov rad i omogućava adaptaciju na promene u okruženju. U kori velikog mozga nalaze se motorne, senzitivne, senzorijske i kognitivne funkcije, uključujući i limbičke centre. Građu hemisfera čine: Siva masa, koja formira moždanu koru (cortex cerebri) i subkortikalna jedra (nuclei basales) i Bela masa, koja se nalazi subkortikalno i obrazuje; Centrum semiovale - najveći deo bele mase (npr. corona radiata), Kapsule (capsula interna, externa, extrema), Spojnice (commissura anterior, corpus callosum, fornix)(1,2).

Vrste nervnih puteva: 1. Komisuralni putevi (tractus commissurales): Povezuju odgovarajuće delove leve i desne hemisfere, omogućavajući sinhronizaciju i integraciju funkcija. 2. Asocijacioni putevi (tractus associationes): Povezuju regione unutar iste hemisfere, Kratki - povezuju susedne vijuge, Dugi - povezuju udaljene kore (frontalno-okcipitalni, temporoparijetalni itd.); 3. Projekcioni putevi (tractus projectiones): Spajaju korteks sa nižim strukturama (moždano stablo, kičmena moždina). Kratki projekcioni putevi povezuju koru sa talamusom (npr. pedunculi thalami).

Dugi putevi mogu biti: Eferentni (motorni): Kortikalni (svesni): Tractus corticospinalis - kontrola voljnih pokreta tela, Tractus corticonuclearis - kontrola mišića glave. Tr. frontopontinus, Tr. temporo-pontinus - indirektna modulacija. Subkortikalni (automatski): Tr. rubrospinalis, Tr. vestibulospinalis, Tr. tectospinalis, Fasciculus longitudinalis medialis (FLM) - povezuje jezgra za koordinaciju pokreta i balansa. TTC i FLD - veza sa autonomnim nervnim sistemom.

Aferentni (senzitivni): Svesni površinski senzibilitet - Tr. spinothalamicus anterior et lateralis (dodir, temperatura, bol), Nesvesni duboki senzibilitet - Fasciculus gracilis (Goll) i Fasciculus cuneatus (Burdach). Lemniscus medialis - sadrži i vlakna za čulo ukusa (n. V, VII, IX) (1,2)

Nesvesni senzorni putevi: Tr. spinocerebellaris anterior (Gowers) i posterior (Flechsig) - prenose proprioceptivne informacije u mali mozak.

4. Senzorijalni putevi: Prenose informacije iz specijalnih čula do korteksa: Optički put, Akustički put, Vestibularni put, Gustativni i olfaktivni putevi.

KLINIČKE KORELACIJE FUNKCIONALNO PRIMARNIH NERNVIH PUTEVA

Poznavanje anatomije funkcionalno primarnih nervnih puteva predstavlja temelj za razumevanje kliničkih manifestacija neuroloških oboljenja. Anatomija, posmatrana ne samo kao morfološka disciplina, već i kao osnova funkcionalne organizacije nervnog sistema, omogućava preciznu lokalizaciju lezija i racionalan pristup dijagnostici. Kliničke korelacije nervnih puteva otkrivaju direktnu vezu između strukturalnih oštećenja i neurološke simptomatologije, čime anatomija zadobija primarni značaj u translaciji znanja iz teorije u kliničku praksu. Analiza ovih odnosa doprinosi dubljem razumevanju neurofizioloških procesa i unapređenju medicinske dijagnostike i terapije (Tabela 1.).

1. Kortikospinalni trakt i cerebrovaskularni incidenti (CVI)

Lezije kortikospinalnog trakta, naročito u području capsula interna, često dovode do kontralateralne hemipareze ili hemiplegije. Udar u srednju moždanu arteriju (a. cerebri media) može izazvati oštećenje vlakana koja kontrolišu pokrete ruke i lica. Klinička slika uključuje smanjen mišićni tonus, gubitak voljne motorike i patološke reflekse (npr. Babinski znak) (2,4).

2. Oštećenje fasciculus gracilis i cuneatus - Tabes dorsalis

Degeneracija posteriornih stubova kičmene moždine, karakteristična za neleženi neurosifilis, dovodi do oštećenja fasciculus gracilis et cuneatus. Klinički sindrom poznat kao tabes dorsalis karakteriše se gubitkom proprioceptije, ataksijom i pozitivnim Rombergovim znakom (2).

3. Spinotalamički trakt - gubitak osećaja bola i temperature

Lezija lateralnog spinotalamičkog trakta, npr. kod siringomijelije, dovodi do disocijativnog gubitka senzibiliteta: gubitak osećaja bola i temperature, uz očuvanu taktilnu percepciju. Promene su bilateralne i simetrične u zonama odgovarajućih dermatoma (4).

4. Parkinsonova bolest - bazalne ganglije i nesvesni motorni putevi

Parkinsonova bolest nastaje usled degeneracije dopaminergičkih neurona substantiae nigrae pars compacta, što remeti aktivnost nucleus caudatus, putamen i globus pallidus. Klinička slika uključuje bradikineziju, tremor u mirovanju, rigiditet i posturalnu nestabilnost (5). Funkcija indirektnih motornih puteva je znatno poremećena.

5. Multiple skleroza i demijelinizacija nervnih puteva

Multiple skleroza (MS) je autoimunska bolest u kojoj dolazi do demijelinizacije bele mase CNS-a, uključujući i projicirane puteve kao što su tractus corticospinalis, lemniscus medialis, tractus opticus. Klinički se javlja parapareza, smetnje vida (neuritis nervi optici), cerebelarna ataksija i senzorne smetnje (6,7). Simptomi variraju u zavisnosti od lokalizacije lezija.

Tabela 1. Kliničke korelacije primarnih nervnih puteva

Nervni put	Glavna funkcija	Tipična lezija/bolest	Kliničke manifestacije	Dijagnostičke metode
Tractus corticospinalis	Voljna motorika	Moždani udar (CVI)	Kontralateralna hemipareza, Babinski znak	MRI mozga, CT, neurološki status
Fasciculus gracilis / cuneatus	Proprioceptija i fina taktilna čula	Tabes dorsalis (neurosifilis)	Ataksija, pozitivan Romberg, gubitak duboke senzibiliteta	Lumbalna punkcija, VDRL test
Tractus spinothalamicus	Bol i temperatura	Siringomijelija	Disocijativna senzibilnost (gubitak bola/temp., očuvan dodir)	MRI kičmene moždine
Subkortikalni motorni putevi	Automatski pokreti, tonus	Parkinsonova bolest	Tremor u mirovanju, bradikinezija, rigiditet	DaTscan, klinička dijagnoza
Tractus opticus	Vid	Optički neuritis (MS)	Gubitak vida, bol pri pokretu oka	VEP, MRI orbita
Tractus spinocerebellaris	Proprioceptija, tonus, ravnoteža	Lezije malog mozga	Ataksija, dismetrija, nestabilnost hoda	MRI cerebeluma, romberg, prst-nos test
Lemniscus medialis	Taktilni impulsi i ukus	Multiple skleroza	Parestezije, disfunkcija čula ukusa	Somatosenzorni evocirani potencijali

Dijagnostičke i terapijske implikacije

Poznavanje morfološke i funkcionalne organizacije nervnih puteva ima neposrednu primenu u savremenoj dijagnostici i lečenju neuroloških oboljenja. Lokalizacija neuroloških ispada, bilo senzitivnih, motornih ili vegetativnih, često zavisi upravo od razumevanja toka i preseka pojedinih puteva. Na osnovu simptoma, moguće je diferencirati da li je lezija kortikalna, subkortikalna, moždanostablena ili spinalna (8).

U dijagnostici se primenjuju brojne neurofiziološke metode usmerene ka proveru funkcionalnosti specifičnih puteva:

Evocirani potencijali (VEP, SEP, BAEP) omogućavaju procenu brzine i integriteta senzitivnih i senzorijskih puteva.

Funkcionalna magnetna rezonanca (fMRI) i traktografija (DTI) koriste se za prikaz aktivnih puteva, naročito u preoperativnom planiranju.

Neurosonologija i transkranijalna dopler dijagnostika koriste se za indirektnu procenu vaskularne perfuzije i potencijalnih poremećaja koji mogu uticati na puteve u dubokim strukturama mozga (9,10).

S druge strane, razumevanje nervnih puteva pruža osnovu za ciljne terapijske intervencije, kako farmakološke, tako i invazivne:

Duboka moždana stimulacija (DBS) koristi se u tretmanu Parkinsonove bolesti, tremora i distonija, a ciljano deluje na motorne puteve bazalnih ganglija i talamusa.

Terapije plastičnosti nervnog sistema, poput neurorehabilitacije, oslanjaju se na sposobnost asocijacionih puteva da delimično preuzmu funkcije oštećenih projekcionih sistema (11).

Farmakoterapija demijelinizacionih bolesti (npr. MS) usmerena je na očuvanje provodljivosti kroz bele mase puteva, čime se stabilizuje ili usporava progresija funkcionalnih gubitaka.

Savremena medicina sve više teži personalizovanom pristupu, koji u središte terapijske strategije postavlja pojedinačnu funkcionalnu mapu nervnog sistema pacijenta. Time se anatomske putevi izučeni u morfologiji ne posmatraju samo kao teoretske strukture, već kao klinički relevantni „koridori“ informacija čije očuvanje i obnavljanje predstavlja osnovu savremene neurološke terapije.

ZAKLJUČAK

Morfološki prikazi funkcionalnih puteva nervnog sistema retko se sistematski izlažu u literaturi, iako su od ključne važnosti za razumevanje neurofiziologije i kliničke neuroanatomije. Njihova uloga u integraciji senzorne i motorne funkcije, homeostazi i adaptaciji organizma na spoljašnje promene čini ih temom od izuzetnog značaja u savremenoj medicini.

Poznavanje toka, građe i funkcionalnih odnosa nervnih puteva omogućava preciznu lokalizaciju lezija, bolju diferencijalnu dijagnostiku i izbor adekvatne terapije. Neurofiziološke metode, funkcionalna magnetna rezonanca i traktografija danas omogućavaju vizualizaciju ovih puteva u živom organizmu, dok se terapijski pristupi – poput duboke moždane stimulacije i neurorehabilitacije – sve više oslanjaju na očuvanje i modulaciju upravo tih struktura. U tom smislu, funkcionalni putevi CNS-a više nisu apstraktna anatomska jedinica, već konkretna klinička osovina dijagnostičkog i terapijskog procesa.

U poslednjih dvadesetak godina, pojavljuju se i novi modeli razumevanja prenosa informacija u nervnom sistemu, uključujući linearne i kvantne pristupe, koji sugerišu mogućnost prelaska sa mehanicističkog na holistički koncept obrade podataka u mozgu. Takvi teorijski pravci, iako još uvek na nivou hipoteza, otvaraju perspektive za dublje razumevanje svesti, neuroplastičnosti i integrativne neurologije.

Zato je ovaj prikaz, pre svega u morfološkom smislu, doprinos boljem razumevanju kompleksne funkcionalnosti nervnog sistema i njegovog presudnog mesta u životu čoveka, i kao biološkog entiteta i kao svesnog bića.

LITERATURA

1. Jovanović SV, Lotrić NL. Deskriptivna i topografska anatomija čoveka. Beograd: Naučna knjiga; 1987.
2. Snell RS. Clinical Anatomy for Medical Students. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
3. Hollinshead WH. Textbook of Anatomy, Fourth Edition. Philadelphia: Harper & Row; 1985.
4. Patestas MA, Gartner LP. A Textbook of Neuroanatomy. 2nd ed. New Jersey: Wiley Blackwell; 2016.
5. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. Archives of neurology 2007; 64(1): 20-24. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.1>.
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008; 372(9648): 1502-1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
7. Crossman AR, Neary D. Neuroanatomy: An Illustrated Colour Text. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.
8. Blumenfeld H. Neuroanatomy through Clinical Cases. 3rd ed. Massachusetts: Sinauer Associates; 2021.
9. Young PA, Young PH. Basic Clinical Neuroscience. 4th ed. Netherlands: Wolters Kluwer; 2020.
10. Dobkin BH. Neurorehabilitation. New England Journal of Medicine 2004; 352(3): 229-237. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp043511>
11. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Principles of Neural Science, 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.

PRAĆENJE LIPIDNOG STATUSA I MARKERA INFLAMACIJE U SERUMU GOJAZNIH I ISPITANIK SA METABOLIČKIM SINDROMOM

METABOLIC RISK PROFILE OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND PRESERVED LVEF

Dragana Sladoje¹, Dejan Bokonić¹, Marija Sladoje¹, Sara Vukadinović¹

1 Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Gojaznost je složen metabolički poremećaj koji predstavlja jedan od najčešćih savremenih zdravstvenih problema širom svijeta. Gojaznost i metabolički sindrom su povezani sa hroničnom inflamacijom niskog intenziteta i dislipidemijom koji su udruženi sa pojavom niza metaboličkih poremećaja uključujući kardiovaskularne bolesti, rezistenciju na insulin, dijabetes tip 2 itd. Cilj istraživanja bio je ispitati promjene u lipidnom statusu i koncentracijama markera inflamacije u serumu kod gojaznih i ispitnika sa metaboličkim sindromom. U skladu sa postavljenim ciljevima istraživanje je sprovedeno po tipu studije presjeka. Istraživanjem je obuhvaćeno 175 ispitanika koji su u skladu sa kriterijumima International Diabetes Federation podeljeni u 3 grupe: normalno uhranjeni (N=106), ispitanici sa abdominalnom gojaznošću (N=37) i treću grupu činili su ispitanici sa metaboličkim sindromom (N=32). Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajne promjene u lipidnom statusu i koncentracijama markera inflamacije kod gojaznih osoba i ispitanika sa metaboličkim sindromom u poređenju sa osobama normalne tjelesne mase. Uočen je porast aterogenih lipoproteina (LDL, VLDL, triacylglycerols), smanjenje zaštitnih komponenti poput HDL-holesterola i ApoA1, kao i povišene vrijednosti inflamatornih markera (hsCRP, fibrinogen, mokraćna kiselina), što kolektivno ukazuje na povećan kardiometabolički rizik. Posebno se ističe značaj odnosa ApoB/ApoA1 kao potencijalno snažnog prediktora rizika, koji pokazuje povezanost ne samo sa dislipidemijom, već i sa sistemskom inflamacijom. Ovi nalazi podupiru potrebu za ranom identifikacijom i praćenjem biohemijskih markera u rizičnim populacijama, kako bi se pravovremeno sprovela ciljana prevencija i terapijska intervencija.

Ključne riječi: gojaznost, metabolički sindrom, inflamacija, dislipidemija

ABSTRACT

Obesity is a complex metabolic disorder that represents one of the most common contemporary health problems worldwide. Obesity and metabolic syndrome are associated with chronic low-intensity inflammation and dyslipidemia, which are associated with the occurrence of a number of metabolic disorders, including cardiovascular diseases, insulin resistance, type 2 diabetes, etc. The aim of the study was to examine changes in lipid status and concentrations of inflammatory markers in the serum of obese subjects and subjects with metabolic syndrome. In accordance with the set goals, the research was conducted by cross-sectional study type. The research included 175 subjects who, in accordance with the criteria of the International Diabetes Federation, were divided into 3 groups: normally fed (N=106), subjects with abdominal obesity (N=37) and the third group consisted of subjects with metabolic syndrome (N=32). The results of this study indicate significant changes in the lipid status and concentrations of inflammation markers in obese people and subjects with metabolic syndrome compared to people of normal body weight. An increase in atherogenic lipoproteins (LDL, VLDL, triacylglycerols), a decrease in protective components such as HDL-cholesterol and ApoA1, as well as elevated values of inflammatory markers (hsCRP, fibrinogen, uric acid) was observed, which collectively indicates an increased cardiometabolic risk. The importance of the ApoB/ApoA1 ratio as a potentially strong predictor of risk, which shows a connection not only with dyslipidemia, but also with systemic inflammation, is particularly emphasized. These findings support the need for early identification and monitoring of biochemical markers in risk populations, in order to implement targeted prevention and therapeutic intervention in a timely manner.

Key words: obesity, metabolic syndrome, inflammation, dyslipidemia

UVOD

Gojaznost je oboljenje koje se karakteriše abnormalnim ili povećanim nakupljanjem masti u masnom tkivu u mjeri koja oštećuje zdravlje i dovodi do razvoja komplikacija [1,2]. Jedan je od najčešćih savremenih zdravstvenih problema širom svijeta, kako kod odraslih tako i među djecom i adolescentima. U posljednjih četrdesetak godina uočena je povećana prevalencija gojaznosti širom svijeta. Gojaznost karakteriše inflamacija niskog intenziteta, koja dovodi do ubrzanog razvoja ateroskleroze, te se stoga smatra faktorom rizika za kardiovaskularne bolesti. Porast broja gojaznih osoba u svijetu prati i porast najčešćih bolesti savremenog čovječanstva, poput koronarne bolesti srca, hipertenzije, insulinske rezistencije i dijabetes mellitusa tip 2.

Potrebno je objasniti molekularnu vezu između gojaznosti i hroničnih metaboličkih bolesti. Patofiziološke posledice gojaznosti su u vezi sa strukturnim i funkcionalnim promjenama u masnom tkivu, što uzrokuje sistemski efekat. Hipertrofija adipocita predstavlja osnovu disfunkcionalnosti masnog tkiva [3,4]. Povećanje veličine adipocita je praćeno akumulacijom makrofaga sa proinflamatornim fenotipom i lokalnom hipoksijom [3,4]. Na intracelularnom nivou, dolazi do poremećaja funkcije endoplazmatskog retikuluma i mitohondrija, nastanka reaktivnih vrsta kiseonika (reactive oxygen species- ROS) i razvoja insulinske rezistencije i oksidativnog stresa [16]. Disfunkcionalni adipociti imaju izmjenjen metabolički profil u odnosu na zdrave ćelije, što dovodi do sistemskih efekata i razvoja komplikacija gojaznosti [3-5].

Osim sa morfološkim karakteristikama, funkcionalnost masnog tkiva je blisko povezana sa njegovom distribucijom. Rezultati Framinghamske studije su pokazali da postoji snažnija veza između zastupljenosti visceralnog masnog tkiva i nepovoljnog metaboličkog profila u poređenju sa subkutanom [6]. Karakteristike visceralne gojaznosti su rezistentnost na antilipolitičko djelovanje insulina, infiltracija makrofazima, razvoj inflamacije niskog intenziteta i različitost u lučenju adipocitokina u odnosu na subkutanu gojaznost [7,9,10]. Nepovoljne funkcionalne odlike visceralnih adipocita su odgovorne za razvoj metaboličkih komplikacija, u koje spada i aterogena dislipidemija [7]. Disfunkcionalnost masnog tkiva i pridruženi poremećaji direktno utiču na metabolizam lipoproteina [7,8,10,11]. Aterogena dislipidemija karakteristična za disfunkcionalnost masnog tkiva se manifestuje kao hipertrigliceridemija, snižena koncentracija HDL-holesterola i prisustvo malih gustih LDL čestica

Metabolički sindrom karakteriše prisustvo više povezanih metaboličkih poremećaja u humanom organizmu, poremećaj regulacije metabolizma lipida (dislipidemija), hiperglikemija, neosjetljivost na insulin, povećan krvni pritisak i abdominalna (centralna gojaznost). Pomenuti metabolički poremećaji, kao i kod gojaznosti, predstavljaju značajne faktore rizika za pojavu brojnih komplikacija [12,13,14].

Stalni porast broja gojaznih nameće potrebu za pronalaženjem pouzdanih biomarkera u rutinskoj dijagnostici i u procjeni težine metaboličkih poremećaja, kao i mogućnost predviđanja rizika od eventualnih povezanih komplikacija [8].

Prekomjerna tjelesna težina i gojaznost, povezani su sa brojnim hroničnim nezaznim bolestima, ali i sa skraćenim očekivanim životnim vijekom [15,16]. Nesumnjiva je veza između gojaznosti u djetinjstvu i adolescenciji sa pojavom metaboličkog sindroma, dijabetes melitus-a tip 2, kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, moždanog insulta u odrasloj dobi. Zbog toga se gojaznost smatra hroničnom bolešću koja zahtjeva dugotrajni multidisciplinarni pristup [15,16]

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita povezanost lipidnog statusa i inflamatornih markera kod gojaznih osoba i osoba sa metaboličkim sindromom, te da se njihove vrijednosti uporede sa vrijednostima u zdravoj populaciji.

METODE RADA

U skladu sa postavljenim ciljevima istraživanje je sprovedeno po tipu studije presjeka, a u skladu sa deklaracijom iz Helsinkija, nakon pribavljanja pozitivnog mišljenja etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Foči Univerziteta u Istočnom Sarajevu. U prvom djelu ispitivanja urađen je sistematski pregled studenata prve godine Medicinskog fakulteta u Foči, Univerziteta u Istočnom Sarajevu. Ispitivanje je obuhvatilo 175 ispitanika, oba pola, starosti od 19 do 21 godine.

U studiju su bili uključeni zdravi ispitanici oba pola. Kriterijumi za isključenje iz studije su bili: pozitivna anamneza/ pregled na prisustvo hroničnih bolesti (dijabetes, hipertenzija, bolesti jetre, bubrega i srčane bolesti), uzimanje terapije koja bi mogla da utiče na nivo lipida i glukoze u krvi i koncentracija visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina veća od 10 mg/L.

Svim ispitanicima izmjereni su antropometrijski parametri: tjelesna težina (kg), tjelesna visina (cm), obim stuka i kukova (cm) te sistolni i dijastolni krvni pritisak (mmHg). Na osnovu dobijenih rezultata izračunat je indeks tjelesne mase (BMI), kao i odnos obima struka i kukova (WHR index). Indeks tjelesne mase izračunat je kao težina u kilogramima (kg) podjeljena visinom u metrima na kvadrat (m²).

Od svakog ispitanika u studiji uzeta je venska krv perifernom venepunkcijom na prazan želudac (nakon najmanje 12-14 sati noćnog gladovanja) za sledeće laboratorijske testove: broj leukocita, broj eritrocita, broj trombocita, brzina sedimentacije eritrocita (SE), koncentracija fibrinogena (g/L) i visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hsCRP) (mg/L), ukupni holesterol (mmol/L), triacilglicerol (mmol/L), HDL (mmol/L), LDL (mmol/L), VLDL-holesterol (mmol/L), apolipoprotein A1 (ApoA1) i apolipoprotein B (ApoB), odnos ApoB/ApoA1, koncentracija glukoze (mmol/L), glikozilirani hemoglobin (HbA1c, %) i koncentracija mokraćne kiseline (mmol/L).

Metode: Za laboratorijske analize korištene su sledeće metode: brzina sedimentacije eritrocita (SE) određena je metodom po Westergreen-u. Automatskim spektrofotometrijskim metodama biohemijskim analizatorom Architect 4000c (Abbott, SAD) i komercijalnim test reagensima određivali smo koncentraciju ukupnog holesterola, triacilglicerola, lipoproteinskog holesterola (HDL, LDL, VLDL), glukoze i mokraćne kiseline. Koncentracija visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP) mjerena je imunoturbidimetrijskom, automatizovanom metodom, mjernog opsega 0.1 do 160 mg/L na analizatoru Architect c4000 (Abbott, SAD). Korišteni su gotovi test reagensi pomenute firme. Za određivanje procenta HbA1c (%) korištena je hemiluminiscentna imunohemijska metoda na aparatu Architect (Abbott, SAD), Korišćenjem gotovih test reagensa pomenute firme. Koncentracija Apo B i Apo A1 određivana je imunoturbidimetrijskim testom, na osnovu stepena замуćenja usljed stvaranja nerasatvorljivog imunokompleksa, nakon dodavanja antitijela na ApoB/ApoA1 u uzorak. Aterogeni indeks izračunat je kao: ukupni holesterol - HDL-c/HDL-c. Referentna vrijednost za ovaj indeks je 2.3. Izračunat je odnos apo B/apoA-1, čija vrijednost veća od 0.60 ukazuje na povećan aterogeni rizik.

Na osnovu izmjerenih antropometrijskih parametara i biohemijskih pokazatelja, a u skladu sa kriterijumima International Diabetes Federation (IDF) [17] ispitanici su podeljeni u 3 grupe. Prvu grupu činili su normalno uhranjeni ispitanici i imali su BMI između 18.5 - 24.9 kg/m², obim struka < 94 cm kod osoba muškog pola, odnosno < 80 cm kod ženskih osoba. Kod ispitanika ove grupe izmjerena koncentracija triacilglicerola bila je do 1.70 mmol/L, HDL holesterola iznad 1.03 mmol/L kod muškaraca, odnosno iznad 1.29 mmol/L kod žena, koncentracija glukoze ispod 5.6 mmol/L, sistolna tenzija niža od 130 mmHg i dijastolna niža od 85 mmHg. Drugu grupu sačinjavali su ispitanici sa abdominalnom gojaznošću kod kojih je izmjeren obim struka iznad 94 cm kod osobamuškog pola, odnosno iznad 80 cm kod ženskih osoba. U krvi ispitanika ove grupe izmjerena koncentracija triacilglicerola bila je do 1.70 mmol/L, HDL holesterola iznad 1.03 mmol/L kod muškaraca, odnosno iznad 1.29 mmol/L kod žena, koncentracija glukoze ispod 5.6 mmol/L, sistolni pritisak niži od 130 mmHg i dijastolni niži od 85 mmHg. Treću grupu činili su ispitanici sa metaboličkim sindromom kod kojih je izmjeren obim struka veći od 94cm kod osoba muškog pola, odnosno veći od 80 cm kod ženskih osoba. Tačnije, ispitanici ove grupe, imali su abdominalnu gojaznost i dva ili više parametara koji obuhvataju nivo triacilglicerola iznad 1.70 mmol/L, nivo HDL holesterola niži od 1.03 mmol/L kod muškaraca, odnosno ispod 1.29 mmol/L kod žena, koncentraciju glukoze iznad 5.6 mmol/L, sistolnu tenziju višu od 130 mmHg i/ili dijastolni pritisak viši od 85 mmHg.

Statističke metode obrade dobijenih podataka

Rezultati su prikazani kao učestalost (n), aritmetička sredina i pripadajuća standardna devijacija (SD) ili medijana i pripadajući 95% interval poverenja. Razlike između grupa su testirane hi-kvadrat testom, Fisher-ovim testom tačne verovatnoće, jednosmernom analizom varijanse ANOVA sa post-hoc Tukey-evin testom, kao i Mann-Whitney testom. Povezanost numeričkih podataka analizirana je primjenom Pearsonovog i Spearmanovog koeficijenta korelacije. Statistički značajnim nalazom se smatrao nalaz od $p < 0.05$.

REZULTATI

U ispitivanju je učestvovalo 175 ispitanika oba pola. U skladu sa kriterijumima Međunarodne dijabetičke federacije (IDF) [17], a na temelju izmjerenih antropometrijskih parametara i biohemijskih pokazatelja ispitanici su podjeljeni u tri grupe; kontrolna grupa (N=106), grupa ispitanika sa abdominalnom gojaznošću (N=37) i grupa ispitanika sa metaboličkim sindromom (N=32).

Tabela 1. Deskriptivne karakteristike ispitanika

	Normalno uhranjeni (NU)	Abdominalna gojaznost (AG)	Metabolički sindrom (MS)	P'		
				NU- AG	NU-MS	MS-AG
Broj ispitanika	106	37	32			
Pol;n (%)						
muški	32 (30.2%)	4 (10.8%)	17 (53.1%)	< 0.001	< 0.001	0.001
ženski	74 (69.8%)	33 (89.2%)	15 (46.9%)	< 0.001	< 0.001	0.001
BMI (kg/m ²)	21.2 ± 2.2	25.2 ± 5.5	26.6 ± 3.5	< 0.001	< 0.001	0.293
obim struka (muški) (cm)	79.9 ± 5.8	101.7 ± 4.9	96.9 ± 7.2	< 0.001	< 0.001	0.372
obim struka (žene) (cm)	68.8 ± 5.2	87.5 ± 8.7	89.7 ± 6.6	< 0.001	< 0.001	0.621
obim kukova (muški) (cm)	101.3 ± 5.0	114.4 ± 3.8	109.9 ± 6.7	< 0.001	< 0.001	0.468
obim kukova (žene) (cm)	95.6 ± 5.5	105.5 ± 11.3	103.5 ± 5.6	0.000	0.016	0.919
OS/OK (muškarci)	0.8 ± 0.07	0.9 ± 0.03	0.9 ± 0.04	0.024	< 0.001	0.993
OS/OK (žene)	0.7 ± 0.05	0.8 ± 0.04	0.9 ± 0.05	< 0.001	< 0.001	0.042
TA-SIST (mmHg)	112.6 ± 8.6	109.9 ± 10.5	120.3 ± 11.8	0.364	< 0.001	< 0.001
TA-DIAS (mmHg)	74.5 ± 6.7	72.8 ± 7.5	80.6 ± 9.1	0.567	< 0.001	< 0.001

Vrijednosti su izražene kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (a.s. ± s.d.)

* - p vrijednost se odnosi na statističku značajnost razlike između: normalno uhranjenih i ispitanika sa abdominalnom gojaznošću (NU-AG), normalno uhranjenih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (NU-MS), gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (AG-MS)

Od 175 ispitanika uključenih u istraživanje, 30% (N=53) su bili muškarci dok su 70% (N=122) bile žene. U grupi ispitanika sa normalnom tjelesnom težinom i abdominalnom gojaznošću veći je procenat ispitanika ženskog pola, dok je u grupi sa metaboličkim sindromom bilo više muškaraca, što je i potvrđeno hi-kvadrat testom (hi-kvadrat =14,533; p=0,001) (Tabela 1). Istraživanjem je utvrđeno da su mjerenja obima struka i kukova, kao i indeks tjelesne mase (BMI) značajno niže u ispitanika sa normalnom tjelesnom težinom u odnosu na gojazne i ispitanike sa metaboličkim sindromom (p<0,001), dok među gojaznim i ispitanicima sa metaboličkim sindromom nisu utvrđene statistički značajne razlike za gore navedene parametre (Tabela 1). Analizom odnosa obima struka i kukova (OS/OK) utvrđena je značajna razlika između gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike sa normalnom tjelesnom težinom (p<0,001) (Tabela). Izmjerene vrijednosti sistolnog i dajastolnog krvnog pritiska bile su značajno veće u ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike sa normalnom tjelesnom težinom i gojazne (p<0,001) (Tabela1).

Tabela 2. Biohemijske karakteristike ispitanika

	Normalno uhranjeni (NU)	Abdominalna Gojaznost (AG)	Metabolički sindrom (MS)	P'		
				NU- AG	NU-MS	MS-AG
Ukupni holesterol (mmol/L)	4.5 ± 0.6	4.7 ± 0.8	5.1 ± 1.1	0.289	< 0.001	0.115
Triacilgliceroli (mmol/L)	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3	2.0 ± 1.2	0.991	< 0.001	< 0.001
HDL (mmol/L)	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.3	1.1 ± 0.2	0.499	< 0.001	< 0.001
LDL (mmol/L)	2.8 ± 0.5	3.1 ± 0.8	3.6 ± 0.9	0.098	< 0.001	0.005
VLDL (mmol/L)	0.2 ± 0.07	0.2 ± 0.07	0.4 ± 0.2	0.989	< 0.001	< 0.001
Aterogeni index	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.7	3.8 ± 1.1	0.001	< 0.001	< 0.001
Apo A1 (g/L)	1.8 ± 0.1	1.3 ± 0.09	1.1 ± 0.09	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Apo B (g/L)	0.7 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.8 ± 0.08	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Apo B/Apo A1	0.4 ± 0.07	1.2 ± 0.1	1.6 ± 0.2	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Glukoza natašte (mmol/L)	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.6	0.365	0.256	0.289
HbA1c (%)	5.3 ± 0.2	5.6 ± 0.2	5.6 ± 0.3	< 0.001	< 0.001	0.710

Vrijednosti su izražene kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (a.s. ± s.d.)

* - p vrijednost se odnosi na statističku značajnost razlike između: normalno uhranjenih i ispitanika sa abdominalnom gojaznošću (NU-AG), normalno uhranjenih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (NU-MS), gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (AG-MS)

Izmjerene su značajno više koncentracije ukupnog holesterola (mmol/L), LDL-holesterola (mmol/L), VLDL-holesterola (mmol/L) i triacilglicerola (mmol/L), kao i vrijednosti aterogenog indeksa u serumu ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na normalno uhranjene ili gojazne ispitanike (p<0.001) (Tabela 2). Ispitivanjem izmjerenih koncentracija HDL-holesterola u serumu utvrđena je značajno manja koncentracija kod ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na normalno uhranjene i gojazne (p<0.001), dok između normalno uhranjenih i gojaznih ispitanika nije utvrđena značajna razlika (Tabela 2). Višestrukim poređenjem Sidak-ovim post-hoc testom utvrđena je značajna razlika koncentracije apolipoproteina A i to između kontrolne i grupe sa abdominalnom gojaznošću (0.466; p<0.001), kontrolne i grupe sa metaboličkim sindromom (0.669; p<0.001) kao i između grupe sa abdominalnom gojaznošću i grupe sa metaboličkim sindromom (0.203; p<0.001). Takođe značajna razlika utvrđena je među grupama za koncentracije apolipoproteina B, između kontrolne i grupe sa abdominalnom gojaznošću (-0.805; p<0.001), kontrolne grupe i ispitanika sa metaboličkim sindromom (-1.071; p<0.001), kao i grupe sa abdominalnom gojaznošću i grupe sa metaboličkim sindromom (-0.267; p<0.001). Poređenjem Sidak-ovim post-hoc kriterijumima značajnosti vrednosti odnosa ApoB/ApoA utvrđena je značajna razlika i to između grupe ispitanika koji su normalno uhranjeni i grupe sa abdominalnom gojaznošću (-0.761; p<0.001), kontrolne i grupe sa metaboličkim sindromom (-1.187; p<0.001), kao i između grupe sa abdominalnom gojaznošću i ispitanika sa metaboličkim sindromom (-0.426; p<0.001) (Tabela 9). Međugrupnim poređenjem Mann-Whitney U testom utvrđena je značajna razlika vrijednosti indeksa ateroskleroze između kontrolne i grupe sa abdominalnom gojaznošću (Z=-3.272, p<0.001), između kontrolne i grupe sa metaboličkim sindromom (Z=-8.881, p<0.001) i između grupe sa abdominalnom gojaznošću i grupe sa metaboličkim sindromom (Z=-4.645, p<0.001).

Procenat zastupljenosti glikozilisanog hemoglobina (HbA1c) značajno je manji u krvi normalno uhranjenih ispitanika u odnosu na gojazne i ispitanike sa metaboličkim sindromom (p<0.001), dok između gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom ne postoji značajna razlika u zastupljenosti HbA1c (tabela 2). Analizom izmerenih koncentracija glukoze (mmol/L) nije utvrđena značajna razlika između ispitivanih grupa (Tabela 2).

Tabela 3. Pokazatelji inflamacije u krvi ispitanika

	Normalno uhranjeni (NU)	Abdominalna gojaznost (AG)	Metabolički sindrom (MS)	P		
				NU-AG	NU-MS	MS-AG
Fibrinogen (g/L)	3.2 ± 0.5	3.9 ± 1.1	3.6 ± 0.7	<0.001	0.117	0.518
Mokraćna kiselina (mmol/L)	238.4 ± 72.7	239.4 ± 83.3	387.6 ± 79.4	0.512	< 0.001	0.000
SE (mm/h) (mediana)	8 (1-36)	13 (2-48)	9 (1-42)	0.007	0.338	0.559
hsCRP (mg/L) (mediana)	0.2 (0.1- 0.8)	1.0 (0.1-4.3)	1.2 (0.2-3.4)	< 0.001	< 0.001	0.486

Vrijednosti su izražene kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (a.s. ± s.d.)

* - p vrijednost se odnosi na statističku značajnost razlike između: normalno uhranjenih i ispitanika sa abdominalnom gojaznošću (NU-AG), normalno uhranjenih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (NU-MS), gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (AG-MS)

Nije utvrđena značajna statistička razlika između izmjerenih vrijednosti sedimentacije eritrocita (mm/h). Ispitivanjem izmjerenih koncentracija mokraćne kiseline pokazana je statistički značajna razlika između grupe sa metaboličkim sindromom i normalno uhranjenih ispitanika, kao i grupe sa metaboličkim sindromom u odnosu na grupu abdominalno gojaznih ($p < 0.001$) (Tabela 3). Međusobnim poređenjem dobijenih koncentracija fibrinogena utvrđena je značajna razlika između grupe normalno uhranjenih i grupe sa abdominalnom gojaznošću ($p < 0.001$), dok između grupe normalno uhranjenih i grupe sa metaboličkim sindromom ($p = 0.117$), kao i između grupe sa abdominalnom gojaznošću i grupe sa metaboličkim sindromom ($p = 0.518$) nije dokazana značajna razlika (Tabela 3). Takođe značajna razlika utvrđena je među grupama za vrijednosti koncentracije hsCRP i to između kontrolne grupe i grupe sa abdominalnom gojaznošću ($p < 0.001$) kao i grupe sa normalnom tjelesnom težinom i grupe sa metaboličkim sindromom ($p < 0.001$), dok između ispitanika sa abdominalnom gojaznošću i ispitanika sa metaboličkim sindromom nije utvrđena značajna razlika ($p = 0.486$)

DISKUSIJA

Učestalost gojaznosti posljednjih decenija, dostiže epidemijske razmjere, kako u svijetu tako i u zemljama okruženja. Gojaznost djece i adolescenata je jedan od vodećih problema modernog doba i značajan faktor rizika za razvoj metaboličkih komplikacija, kardiovaskularnih oboljenja i dijabetes melitusa tip 2. Pojava gojaznosti u mlađem životnom dobu povećava rizik za ranu pojavu pomenutih komplikacija što zahtjeva njihovo pravovremeno dijagnostifikovanje i liječenje. Gojaznost je složen metabolički poremećaj koji obuhvata izmjene homeostaze ugljenih hidrata i lipida koji su osnov za razvoj aterosklerotskih promjena. Metaboličke promjene povezane sa gojaznošću, odnosno disfunkcijom masnog tkiva, direktno vode razvoju aterogene dislipidemije i predstavljaju osnovu za razvoj metaboličkog sindroma (18-22).

Gojaznost je povezana sa inflamacijom niskog intenziteta, uzrokovanom progresivnom infiltracijom makrofaga u masno tkivo. Citokini produkovani od strane makrofaga i adipokini produkovani od strane masnih ćelija posleđično uzrokuju inflamaciju [23]. Akumulacija makrofaga u masnom tkivu povećava se sa uvećanjem količine masnog tkiva, što uzrokuje povećanu produkciju proinflamatornih citokina i molekula akutne faze i doprinosi pojavi patoloških promjena kod gojaznih. Povećana koncentracija visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hs-CRP), fibrinogena, amiloida A, monocit-hemoatraktantnog proteina-1 (MCP-1), inhibitora plazminogena (PAI-1), citokina (TNF- α , IL-6 i dr.) i drugih bioloških markera inflamacije u krvi gojaznih osoba potvrđuje prisustvo hronične inflamacije [24-27].

Našim istraživanjem obuhvaćeno je 175 ispitanika, oba pola, starosti od 19-21 godine. Prema polnoj zastupljenosti u ispitivanju su učestovala 53 ispitanika (30%) muškog pola i 122 ispitanice (70%) ženskog pola (tabela 1).

Tokom našeg istraživanja izmjerili smo značajno veće vrijednosti sistolnog i diastolnog pritiska ($p < 0.001$) kod ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike sa abdominalnom gojaznošću i normalno uhranjene (tabela 1). Moguće je da upalna stanja koja se javljaju kod gojaznih mogu doprinjeti porastu krvnog pritiska. Visok krvni pritisak može povećati rizik od kardiovaskularnih oboljenja, uzrokujući hronično oštećenje endotela, što dovodi do strukturnih i funkcionalnih vaskularnih promjena posebno u mikrovaskularnoj mreži [28-30].

Tokom našeg istraživanja izmjerena je veća koncentracija hsCRP u krvi ispitanika sa abdominalnom gojaznošću i ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike sa optimalnom tjelesnom težinom ($p < 0.001$) (tabela 3). CRP je protein akutne faze i smatra se da nastaje kao odgovor na povećanu sintezu citokina porijeklom iz masnog tkiva. Analizom rezultata svih ispitanika uključenih u istraživanje utvrđena je značajna pozitivna povezanost koncentracije hsCRP i koncentracije triacilglicerola, kao i negativna povezanost hsCRP i koncentracije HDL-holesterola u serumu (tabela 4). Takođe koncentracija hsCRP, pokazivala je pozitivnu zavisnost sa vrijednostima mjere obima struka kod svih ispitanika (Tabela 4). U krvi ispitanika sa abdominalnom gojaznošću izmjerili smo značajno veću koncentraciju fibrinogena ($p < 0.001$) i značajno višu sedimentaciju eritrocita ($p < 0.05$) u odnosu na normalno uhranjene ispitanike (tabela 3). Ovo ukazuje na postojanje inflamacije blagog stepena u organizmu ispitanika sa abdominalnom gojaznošću. Smatra se da veća koncentracije CRP-a u krvi ukazuje na stepen težine razvoja metaboličkog sindroma, dok redukcija tjelesne težine dovodi do smanjenja koncentracije markera inflamacije (CRP, IL-6, fibrinogena) (16,31,32)

Tabela 4. Korelaciona analiza između vrijednosti koncentracije hsCRP i drugih ispitivanih parametara.

hsCRP (mg/L)	HDL-h (mmol/L)	TAG (mmol/L)	Glukoza (mmol/L)	OS (cm)
<i>r</i>	-0.381*	0.316*	0.041	0.663*
<i>p</i>	<0.001	<0.001	0.587	<0.001

r - Pearsonov koeficijent korelacije;

korelacija je statistički značajna na nivou vjerovatnoće od <0.001*.

Rezultati naše studije pokazuju značajno veću koncentraciju mokraćne kiseline u krvi ispitanika sa metaboličkim sindromom, što je u skladu sa dosadašnjim ispitivanjima. U dosadašnjim ispitivanjima je pokazano da povišena koncentracija mokraćne kiseline u serumu predstavlja nezavisan faktor rizika za razvoj insulinske rezistencije i ateroskleroze kako kod odraslih tako i kod djece. Mokraćna kiselina se danas smatra ne samo biomarkerom već i medijatorom endotelne disfunkcije, kao i medijatorom vaskularne rezistencije na insulin [33].

Lipidni profil gojaznih najčešće odlikuju povećana koncentracija ukupnog holesterola, LDL holesterola i triacilglicerola i niža koncentracija HDL holesterola. tokom našeg istraživanja uočena je i dislipidemija u obliku povećanih koncentracija triacilglicerola, LDL-a, VLDL-a i ukupnog holesterola u krvi gojaznih i osoba sa metaboličkim sindromom ($p < 0.01$). Takođe, gojazne osobe i osobe sa metaboličkim sindromom imale su veće vrijednosti aterogenog indeksa i niže koncentracije HDL holesterola u krvi ($p < 0.01$) (tabela 2). Otkrili smo značajno nižu koncentraciju apoA1 (g/L) ($p < 0.01$) dok su koncentracije apoB (g/L) i vrijednost odnos apoB/apoA1 bili značajno veći ($p < 0.01$) kod gojaznih i osoba sa metaboličkim sindromom ($p < 0.01$) (tabela 2).

Smanjena koncentracija HDL holesterola u krvi smatra se faktorom rizika za razvoj patoloških promjena u kardiovaskularnom sistemu zbog njegove važne uloge u metabolizmu holesterola te njegovih protivupalnih i ateroprotektivnih učinaka. Povišene koncentracije LDL i apoB, povećani odnos apoB/apoA1 i/ili smanjena koncentracija HDL holesterola i apoA1 ukazuje na veći rizik od kardiovaskularnih bolesti. Brojne studije pokazale su da je odnos apoB/apoA1 jači prediktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti u poređenju sa koncentracijama drugih lipida i lipoproteina. Vjeruje se da povišene koncentracije apoB u plazmi ili odnos apoB/apoA1 u plazmi mogu biti razlog povećanog visokosenzitivnog CRP-a (34). Studija urađena na našim ispitanicima otkrila je značajno negativnu korelaciju između odnosa apoB/apoA1 i HDL-a te pozitivnu korelaciju između odnosa apoB/apoA1 i koncentracije LDL-a, ukupnog holesterola i triglicerida. Takođe, utvrđena je značajno pozitivna korelacija između odnosa apoB/apoA1 i hsCRP-a indeksa aterogenosti što ukazuje na to da je ovaj odnos apoB/apoA1 povezan ne samo sa koncentracijom lipida već i sa hroničnom inflamacijom uzrokovanom gojaznošću (34,35,36,37).

Tabela 5. Korelacija između odnosa ApoB/ApoA1 i različitih varijabli

ApoB/ApoA1 Ratio	TC mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L	TG mmol/L	hs-CRP mmol/L	Aterogeni index
r	0.261**	-0.478**	0.365**	0.465**	0.612**	0.600**
p	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajne promjene u lipidnom statusu i koncentracijama markera inflamacije kod gojaznih osoba i ispitanika sa metaboličkim sindromom u poređenju sa osobama normalne tjelesne mase. Uočen je porast aterogenih lipoproteina (LDL, VLDL, triacilgliceroli), smanjenje zaštitnih komponenti poput HDL-holesterola i ApoA1, kao i povišene vrijednosti inflamatornih markera (hsCRP, fibrinogen, mokraćna kiselina), što kolektivno ukazuje na povećan kardiometabolički rizik. Posebno se ističe značaj odnosa ApoB/ApoA1 kao potencijalno snažnog prediktora rizika, koji pokazuje povezanost ne samo sa dislipidemijom, već i sa sistemskom inflamacijom. Ovi nalazi podupiru potrebu za ranom identifikacijom i praćenjem biohemijskih markera u rizičnim populacijama, kako bi se pravovremeno sprovela ciljana prevencija i terapijska intervencija.

LITERATURA

1. World Health Organization Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894:i-xii, 1-253.
3. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *Physiol Rev*. 2018;98:1911-1941.
4. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, Beguinot F, Miele C. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20:pii: E2358.
5. de Ferranti S, Mozaffarian D. The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. *Clin Chem*. 2008;54:945-955.
6. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: The Framingham Heart Study. *Am J Med*. 2018;131:684-692.e12.
7. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93:359-404.
8. Bojana Kisić, Dragana Puhalo Sladoje, Dijana Mirić, Dragiša Rašić, Tatjana Novaković. Gojaznost i posledične promjene u organizmu. *PRAXIS MEDICA*. 2022; 51(3,4)
9. Gustafson B. J Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *Atheroscler Thromb*. 2010 Apr 30;17:332-341.
10. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019;92:71-81.
11. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, Gonzalez-Campoy JM, Jones SR, Kumar R, La Forge R, Samuel VT. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2013;7:304-383.
12. Marott SC, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Components of the Metabolic Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3212-3121.
13. Dragsbæk K, Neergaard JS, Laursen JM, Hansen HB, Christiansen C, Beck-Nielsen H, Karsdal MA, Brix S, Henriksen K. Metabolic syndrome and subsequent risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in elderly women: Challenging the current definition. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4806.
14. Sperling LS, Mechanick JL, Neeland IJ, Herrick CJ, Després JP, Ndumele CE, Vijayaraghavan K, Handelsman Y, Puckrein GA, Araneta MR, Blum QK, Collins KK, Cook S, Dhurandhar NV, Dixon DL, Egan BM, Ferdinand DP, Herman LM, Hessen SE, Jacobson TA, Pate RR, Ratner RE, Brinton EA, Forker AD, Ritzenthaler LL, Grundy SM. The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1050-1067.
15. Puhalo Sladoje D, Kisić B, Mirić D. The Monitoring of Protein Markers of Inflammation and Serum Lipid Concentration in Obese Subjects with Metabolic Syndrome. *J Med Biochem*. 2017;36(4):366-374. doi: 10.1515/jomb-2017-0009. PMID: 30581334; PMCID: PMC6294090.
16. Puhalo Sladoje D. Koncentracija regulatora apetita i adipocitokina u plazmi adolescenata sa gojaznošću i/ili metaboličkim sindromom. Doktorska disertacija 2018.
17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23(5):469-80
18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) . Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390:2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
19. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):746. PMID: 24880830; PMCID: PMC4624264.
20. Pekmezović T, Kisić Tepavčević D, Miljuš D, G Marić. Nacionalni podaci vezani za epidemiju gojaznosti u Srbiji. Epidemija gojaznosti u Srbiji. Urednik akademik Dragan Micić. Beograd. Srpska akademija nauka i umetnosti 2017.
21. Cuschieri S, Mamo J. Getting to grips with the obesity epidemic in Europe. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116670406. doi: 10.1177/2050312116670406. PMID: 27708778; PMCID: PMC5034461.
22. Sipetić S, Bjegović-Mikanović V, Vlainac H, Marinković J, Janković S, Terzić Z et al. The burden of disease preventable by risk factor reduction in Serbia. *Vojnosanit Pregl*. 2013;70(5):445-51. doi: 10.2298/vsp111024049s. PMID: 23789282
23. Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2011; 70(4):408-17
24. Seyedadjadi N, Grant R. The Potential Benefit of Monitoring Oxidative Stress and Inflammation in the Prevention of Non-Communicable Diseases (NCDs). *Antioxidants (Basel)* 2020; 10(1):15. doi: 10.3390/antiox10010015. PMID: 33375428; PMCID: PMC7824370.
25. Suren Garg S, Kushwaha K, Dubey R, Gupta J. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: Insights into signaling pathways and therapeutic interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 200:110691. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110691. PMID: 37150407.
26. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(9):7898. doi: 10.3390/ijms24097898. PMID: 37175603; PMCID: PMC10178199.
27. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G et al. Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci* 2014; 16(1): 378-400.
28. Clayton TL, Fitch A, Bays HE. Obesity and hypertension: Obesity medicine association (OMA) clinical practice statement (CPS). *Obes Pillars* 2023; 8:100083. doi: 10.1016/j.obpill.2023.100083. PMID: 38125655; PMCID: PMC10728712
29. Parvanova A, Reseghetti E, Abbate M, Ruggenenti P. Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension-Part 1: Mechanisms. *Clin Kidney J* 2023; 17(1):sfad282. doi: 10.1093/ckj/sfad282. PMID: 38186879; PMCID: PMC10768772.
30. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism* 2019;92:98-107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011. PMID: 30399375.
31. Kojta I, Chacińska M, Blachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients* 2020; 12(5): 1305. doi: 10.3390/nu12051305. PMID: 32375231; PMCID: PMC7284998
32. Suren Garg S, Kushwaha K, Dubey R, Gupta J. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: Insights into signaling pathways and therapeutic interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 200:110691. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110691. PMID: 37150407.
33. Choi YJ, Yoon Y, Lee K-Y, Hien TT, Kang KW, Kim K-C, Lee J, Lee M-Y, Lee SM, Kang D-H, Lee B-H. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J* 2014; 28: 3197 -3204.
34. Su X, Peng D. The exchangeable apolipoproteins in lipid metabolism and obesity. *Clin Chim Acta*. 2020 Apr;503:128-135. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.015. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981585,
35. Jiang XC. Phospholipid transfer protein: its impact on lipoprotein homeostasis and atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2018;59:764-771.
36. Zannis VI, Fotakis P, Koukos G, Kardassis D, Ehnholm C, Jauhainen M, Chroni A. HDL biogenesis, remodeling, and catabolism. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;224:53-111.
37. Vaisar T, Tang C, Babenko I, Hutchins P, Wimberger J, Suffredini AF, Heinecke JW. Inflammatory remodeling of the HDL proteome impairs cholesterol efflux capacity. *J Lipid Res*. 2015;56:1519-1530.

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 Igalu. 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 Igalu 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.

Dosađajna 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

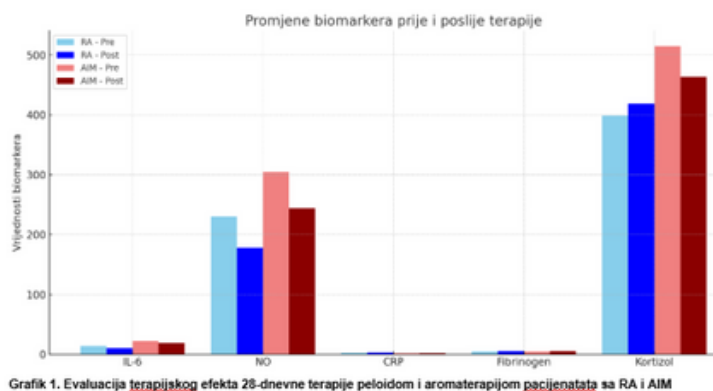
Obrada podataka je izvršena pomoću SPSS softvera (verzija 26.0, IBM). Deskriptivna statistika (srednja vrijednost, standardna devijacija) korišćena je za prikaz osnovnih karakteristika uzorka. Testiranje razlika u vrijednostima između dva mjerna intervala (T1 i T2) sprovedeno je pomoću t-testa za zavisne 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 sugerise 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 sugerise 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.

MEŠANA REALNOST I VIRTUELNA REALNOST U MEDICINSKOJ EDUKACIJI

MIXED REALITY AND VIRTUAL REALITY IN MEDICAL EDUCATION

Nikola Vasilijević¹, Nemanja Dimić^{1,2}, Marina Boboš^{1,2}, Irina Nenadić^{1,2}, Marko Djurić^{1,2}, Suzana Bojić^{1,2}, Predrag Stevanović^{1,2}

1 Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu terapiju, Kliničko bolnički centar "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", Beograd, Srbija

2 Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Uvođenje tehnologija virtualne (VR), pojačane (AR) i mešane realnosti (MR) značajno menja paradigmu medicinskog obrazovanja. Njihova upotreba omogućava studentima medicine da u kontrolisanim i sigurnim uslovima razvijaju kliničke veštine, donose odluke i uče kroz realistične simulacije. Danas su u upotrebi različite platforme specifično dizajnirane za učenje anatomije, sticanje hirurških veština, simulacije kliničkih scenarija, razvijanje empatije kod studenata i lekara kao i mnoge druge. Posebnu ulogu ima uređaj HoloLens 2 (HL2), koji kombinuje vizuelni, auditivni i senzomotorni odgovor kako bi kreirao visokostepeno interaktivno iskustvo. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu HL2 je implementiran u edukaciju, kako u simulacionom centru, tako i u jedinici intenzivne nege, omogućavajući studentima da posmatraju realne intervencije u virtuelnom okruženju. Budućnost edukacije će biti definisana integrativnim tehnologijama iako njihovo prihvatanje za sada zahteva rešavanje tehničkih izazova, obezbeđivanje privatnosti i sigurnosti podataka i još rada na proveru efikasnosti kroz velike kliničke i studije primenljivosti.

Ključne reči: virtualna realnost, mešovita realnost, edukacija, hololens

ABSTRACT

The introduction of virtual (VR), augmented (AR) and mixed reality (MR) technologies is significantly changing the paradigm of medical education. Their use allows medical students to develop clinical skills, make decisions and learn through realistic simulations in controlled and safe conditions. Today, various platforms are in use specifically designed for learning anatomy, acquiring surgical skills, simulating clinical scenarios, developing empathy in students and doctors, and many others. A special role is played by the device HoloLens 2 (HL2), which combines visual, auditory and sensorimotor feedback to create a highly interactive experience. At the Medical Faculty of the University of Belgrade, HL2 was implemented in education, both in the simulation center and in the intensive care unit, allowing students to observe real interventions in a virtual environment. The future of education will be defined by integrative technologies, although their acceptance for now requires solving technical challenges, ensuring data privacy and security, and more work to verify effectiveness through large-scale clinical and applicability studies.

Keywords: virtual reality, mixed reality, education, hololens

UVOD

U današnje vreme tehnologije virtualne stvarnosti (Eng. Virtual Reality, VR), pojačane stvarnosti (Eng. Augmented Reality, AR) te mešane realnosti (Eng. Mixed Reality, MR) imaju sve veću ulogu u medicinskom obrazovanju. U modernim kurikulumima postoji težnja da edukacija studenata bude bezbedna, u sigurnom okruženju, i da se stečena znanja i veštine kroz virtualne tehnologije lako prebace u klinički kontekst. (1)

U VR kreirano okruženje je u potpunosti veštačko, prikazuje se preko setova koji pokrivaju veći deo glave te izoluju korisnika od okruženja. S druge strane u AR dolazi do preklapanja digitalnog interfejsa i fizičkog okruženja i na taj način se "proizvodi" okruženje koje je u isto vreme i digitalno i stvarno. MR se definiše kao spajanje stvarnog i virtualnog sveta i može se svrstati u veću klasu tehnologija koje pokrivaju okruženja AR i pojačane virtualnosti (Augmented reality, AV). (2)

Prvi virtualni sistem u medicini predstavio je Robert Man još 1965. sa ciljem da obezbedi novi sistem treninga u ortopediji. Tokom dekada koje su usledile sistemi su značajno napredovali da bi sada sadržali, pored vizuelnih predstava, i senzomotorni odgovor. Većina ovih sistema su uređaji koji se montiraju na glavu (Head mounted device, HMD). Koriste tehnologije kao što su laseri, infracrvene senzore, kamere, senzore pokreta kao i druge tehnološke elemente kao što su rukavice, upravljačke ručice i druge specijalizovane alate koji imaju ulogu da prepoznaju pokret i daju stimulus, odnosno povratnu informaciju tokom simulacije.

Jedan od novijih uređaja je i HoloLens2 (HL2) kompanije Microsoft koji je u upotrebi i u simulacionom centru Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

HL2 je HMD jedinica koja uspostavlja konekciju sa udaljenim oblakom (cloud) za rekonstrukciju slike i storniranje audio i video podataka. Prednji deo uređaja nosi brojne senzore zajedno sa korespondirajućim hardverskim komponentama kao što su procesori, kamere i projektujuća sočiva. Postavke na uređaju se mogu prilagoditi karakteristikama korisnika. (3) Pored toga, uređaj nosi dva 3D zvučnika koji su pozicionirani pored ušiju korisnika tako omogućavajući simultanu percepciju zvukova kako iz fizičke tako i virtuelne stvarnosti. Uređaj sadrži transparentna holografska sočiva koja obezbeđuju jasnu sliku virtualnog sadržaja preko realnog okruženja. HL2 poseduje algoritme za mašinsko učenje koji mu omogućavaju da precizno mapira i analizira okolinu i na taj način dobije informacije sa jedinstvenim karakteristikama te okoline. Može da zadrži memoriju prostora i osigura postojanje čak i kada se aparat isključi. Ova sposobnost omogućava uređaju da prepozna i "pozove" celu sobu konzistentno. Rezolucija prikaza je 2k sa aspektom 3:2, pokretana LED svetlom. Da bi se optimizovao prikaz trodimenzionalnog iskustva senzori pokreta očiju su uključeni. Azure Kinect sensor omogućava percepciju dubine dok akcelerometar, žiroskop i magnetometer registruju pokrete. Dodatno, uređaj je opremljen sa 8MP kamerom koja može da fotografiše i snima video u rezoluciji 1080p. (4, 5)

Upotreba MR u medicinskoj edukaciji

MR je donela revoluciju u edukaciju zasnovanu na simulacijama. MR nudi jedinstvenu platformu koja omogućava studentima medicine i uopšte zdravstvenim radnicima svih profila da dobiju realistična i interaktivna iskustva kao deo učenja. (6) Simulacije koje koriste MR tehnologiju repliciraju kliničke scenarije, procedure i anatomske strukture na taj način omogućavaju studentima da vežbaju i unapređuju svoje veštine u sigurnom i kontrolisanom okruženju. (7)

Značajna prednost MR simulacije u medicinskoj edukaciji je njena mogućnost na premosti jaz između teorijskog znanja i praktične primene tog znanja. MR takođe studentima pruža mogućnosti da vežbaju kliničko odlučivanje i da razvijaju kritičko mišljenje u okruženju bez rizika kako po

pacijente tako i po same studente. Na taj način se na realističnom scenariju može simulirati pregled pacijenta, postaviti dijagnoza stanja i doneti odluka o lečenju. (7) Takođe, učenje na daljinu i u saradnji sa kolegama koje su na fizičkoj distanci briše geografske barijere i edukaciju čini pristupačnijom.

Virtualne tehnologije pružaju vrlo interaktivno okruženje koje značajno uključuje učesnike u edukaciji. Npr. Choi (8) je sa saradnicima razvio virtualni simulator za šivenje rana, a Izard (9) je kreirao VR alatu za učenje anatomije. Oba "programa" su pokazala kako VR može stvoriti realistične situacije za medicinsko obučavanje, unapređujući razumevanje kompleksnih procedura i anatomskih struktura.

Uključivanje senzorimotornog odgovora u VR simulacijama doprinosi prenošenju veština iz virtualnog okruženja, kao i realnih scenarija koji mogu biti od posebnog značaja u poljima kao što su medicinske intervencije u borbenim okruženjima. (10)

U digitalnom okruženju stvara se potencijal ponovljivosti i samo-vežbe bez rizika što je posebno korisno u kontekstu procedura koje se ne mogu izvoditi često na pravim pacijentima. (11)

Ispitivači su zaključili da mešana realnost i uključivanje veštačke inteligencije u medicinsku edukaciju pruža nove načine za obučavanje profesionalaca, poboljšavajući njihovo iskustvo učenja inovativnim pristupom (12), kao i da interaktivna priroda VR i AR neguje značajnije uključivanje studenata i povećava motivaciju što vodi u potencijalno bolje rezultate (13, 14)

Najviše je istraživana, i ujedno najviše upotrebljavana, tehnologija VR i MR u simulaciji operativnih tehnika i procedura u:

- Laparoskopskoj hirurgiji - Sistemi su označeni kao "hibridni" jer podrazumevaju upotrebu pravih instrumenata i virtualnog okruženja za scenario, obezbeđuju realističan odgovor; u mogućnosti su da mere parametre kao što su vreme da se izvrši zadatak, "ekonomiju pokreta" hirurga, broj grešaka tokom operacije i sl. Značajni moduli: MIST-VR, LAP-VR, Lap Mentor, Lap Sim.

- Otvorenoj hirurgiji - VREST simulator za otvorenu hirurgiju; trening i pristup je bio prvi modul za hernioplastiku po Lihtenštajnu.

- Digestivnim endoskopskim procedurama - Simulatori za učenje ezofagogastroduodenoskopije i kolonoskopije, kao i ERCP nisu pokazali benefite za iskusne lekare, dok su za početnike bili uspešni u prenosu znanja do dostizanja platoa nakon 7-10 ponavljanja kada bi za dalje napredovanje bilo neophodno pristupiti realnim procedurama (15)

- Neurohirurgiji (Neuro VR, Immersive Touch i dr.) - Simulatori u savladavanju veština u neurohirurgiji su često u upotrebi, karakteriše ih niža cena u poređenju sa animalnim modelima, neograničen broj ponavljanja, nude visoku varijabilnost u scenarijima ali su rezolucija i realističnost konstruisanog sveta problem na kojem još treba raditi (16)

- Endovaskularnoj hirurgiji - Obično VR simulatori imaju alate za merenje vremena trajanja procedure, volumena kontrasta koji je upotrebljen i vremena pod fluoroskopijom. Upotreba donosi korist i ranoj fazi učenja i deluje da se stečene veštine mogu adekvatno prebaciti u realno okruženje. (17)

Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu studentima je dostupan simulacioni centar u kome se koristi HL2 i MR tehnologija što im omogućava da se upoznaju sa različitim kliničkim scenarijima i izvođenjem brojnih procedura. Dok studenti sa svojim instruktorima rade u simulacionom centru, kolega anesteziolog upotrebljava HL2 u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) tokom rada sa pacijentima (slika 1). Video snimak u realnom vremenu iz JIL omogućava studentima da posmatraju dinamička podešavanja parametara na mehaničkom ventilatoru prema specifičnim potrebama pacijenta kao i plasiranje centralnih venskih i arterijskih linija u realnom vremenu uz direktna objašnjenja eksperata intenzivista.



Slika 1. HoloLens 2 mešana realnost - Intenzivno lečenje u Simulacionom centru

Dalje, HL2 obezbeđuje studentima sveobuhvatno iskustvo kroz simulaciju različitih kliničkih stanja u različitim stadijumima pospešujući diskusiju i kolektivno donošenje odluka sa mentorima koje se tiču dalje dijagnostike i terapijskog pristupa. Značajan je i momenat tokom Studentskog kongresa 2022. godine kada su učesnici imali priliku da koriste HL2 i budu svedoci kliničkog pogoršanja pacijenata obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća, da "isprate" epileptični napad, stanje kome i Parkinsonovu bolest. Svaki od pacijenata je bio reprezentovan virtualnom 3D animacijom sa mogućnošću za studenta da na licu mesta manipulišu slikom dok u isto vreme prate vitalne parameter pacijenta na pridodatim displejima (Slika 2.).



Slika 2. Studenti medicine uče kroz virtualne slučajeve

Budućnost edukacije je definisana integrativnim tehnologijama, MR posebno, jer za sada nudi najveći potencijal i upotrebljivost u ovoj oblasti. Ipak, usvajanje MR tehnologija u obrazovanju, posebno medicinskom, istinski ističe razlike između generacija u načinu komunikacije i stilu učenja. (18) Naime, milenijalci (rođeni između 1980. i 1994.) su familijarni sa upotrebom pametnih telefona i tableta, ali pripadnici Generacije Z (rođeni posle 1995.) su familijarniji sa tehnologijama kao što su MR i 3D štampača. U anketi koja je obuhvatila 145 studenata medicine istraživači (19) su pronašli da iako studenti ocenjuju disekcije kao izuzetno važne za razumevanje anatomije 74% njih je izjavilo da bi ih trebalo zameniti simulatorima i MR u daljoj edukaciji. Dobar deo studija koje su ispitivale validnost upotrebe VR, AR i MR u edukaciji su imale značajne manjkavosti u smislu malog broja ispitanika, oslanjanje na anketu u ispitivanju i nekonzistentnost dokaza usled lošeg dizajna. Uprkos ovim nedostacima, mnoge studije su pokazale pozitivan odnos ispitanika prema virtualnim tehnologijama u edukaciji i želju kako studenata tako i eksperata da se ove tehnologije dalje implementiraju u edukaciju. (20)

Iako je podrška zasnovana na dokazima o kvalitetu upotrebe virtualnih tehnologija u medicinskom obrazovanju još uvek mala, sve veći broj dokaza i opšti trend u razvoju novih tehnologija upućuje da će ove tehnologije imati sve veću ulogu u edukaciji. Svakako, daljim razvojem uređaja i moduli za edukaciju moraju postati dostupniji i u ekonomskom smislu.

ZAKLJUČAK

Tehnologije virtuelne, pojačane i mešane stvarnosti predstavljaju revolucionarni korak u transformaciji medicinske edukacije. Njihova sposobnost da povežu teorijsko znanje sa praktičnim veštinama u sigurnom, simulacijskom okruženju čini ih izuzetno vrednim alatom u obuci zdravstvenih profesionalaca. Iskustva iz prakse, kao što su primena HL2 na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, ukazuju na značajan potencijal ove tehnologije u unapređenju kvaliteta obrazovanja. Iako postoje izazovi u pogledu dostupnosti, troškova i validacije efikasnosti, sve više studija i pozitivnih utisaka korisnika sugerišu da će MR tehnologije imati centralno mesto u budućnosti medicinske nastave.

REFERENCE

- Kamphuis C, Barsom E, Schijven M, Christoph N. Augmented reality in medical education? *Perspect Med Educ*. 2014;3:300-311.
- Milgram P, Kishino F. Taxonomy of mixed reality visual displays. *IEICE Transactions on Information Systems*. 1994;E77-D(12):449-459.
- Hempel J. Project HoloLens: Our Exclusive Hands-On With Microsoft's Holographic Goggles. 2015.
- Microsoft. Introducing the Microsoft HoloLens Development Edition. 2015. <https://www.microsoft.com/it-it/hololens>
- George O, Foster J, Xia Z, Jacobs C. Augmented Reality in Medical Education: A Mixed Methods Feasibility Study. *Cureus*. 2023;15(3):e36927.
- Kolecki R, Pręgoszka A, Dąbrowa J et al. Assessment of the utility of Mixed Reality in medical education. *Transl Res Anat*. 2022;100214.
- Choi K, Chan S, Pang W. Virtual suturing simulation based on commodity physics engine for medical learning. *J Med Syst*. 2012; 36:1781-93.
- Izard S, Juanes J, Palomera P. Virtual reality educational tool for human anatomy. *J Med Syst*. 2017; 41:1-6.
- Tene T, Vique López DF, Valverde Aguirre PE, Orna Puente LM, Vacacela Gomez C. Virtual reality and augmented reality in medical education: an umbrella review. *Front Digit Health*. 2024 Mar 14;6:1365345.
- Yovanoff M, Chen H, Pepley D, Mirkin K, Han D, Moore J, et al. Investigating the effect of simulator functional fidelity and personalized feedback on central venous catheterization training. *J Surg Educ*. 2018; 75:1410-21.
- Mendes H, Costa C, da Silva N, Leite F, Esteves A, Lopes D. PIÑATA: pinpoint insertion of intravenous needles via augmented reality training assistance. *Comput Med Imaging Graph*. 2020; 82:101731.
- Mariscal G, García E, Urias M, Duarte S, Pérez SM. Virtual reality simulation-based learning. *Educ Knowledge Soc (EKS)*. 2020; 21:11-6.
- Cercenelli L, De Stefano A, Billi AM, Ruggeri A, Marcelli E, Marchetti C, et al. AEduAR, anatomical education in augmented reality: a pilot experience of an innovative educational tool combining AR technology and 3D printing. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19:1024.
- van der Wiel SE, KuttnerMagalhaes R, Rocha Goncalves CR, Dinis-Ribeiro M, Bruno MJ, Koch AD. Simulator training in gastrointestinal endoscopy - From basic training to advanced endoscopic procedures. *Best Practice and Research. Clinical Gastroenterology*. 2016; 30:375-387.
- Konakondla S, Schirmer CM. Simulation training in neurosurgery: Advances in education and practice. *Advances in medical education and practice*. 2017; 8:465-473.
- Tsang JS, Naughton PA, Leong S, Hill AD, Kelly CJ, Leahy AL. Virtual reality simulation in endovascular surgical training. *Surgeon*. 2008 Aug;6(4):214-20.
- Labovitz J, Hubbard C. The Use of Virtual Reality in Podiatric Medical Education. *Clin Podiatr Med Surg*. 2020 Apr;37(2):409-420.
- Kalthur, Pandey, Prabhat. Benefits and pitfalls of learning anatomy using the dissection module in an indian medical school: a millennial Learner's perspective, *Transl. Res. Anat*. 2022;26:100159.
- Tang KS, Cheng DLMiE, Greenberg PB. Augmented reality in medical education: a systematic review. *CMEJ*. 2020; 11(1): e81-e96.

UTICAJ ŽIVOTNE SREDINE NA ZDRAVLJE - MOLEKULARNI MEHANIZMI I BOLESTI

THE INFLUENCE OF THE ENVIRONMENT ON HEALTH - MOLECULAR MECHANISMS AND DISEASES

Miodrag Stojković¹

1 SPEBO doo, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

U poslednjih nekoliko godina problem zagađene životne sredine na ljudsko zdravlje postaje sve važniji i privlači veliko interesovanje. Naročito kada znamo da produkcija plastike neprekidno raste, trenutno 350 miliona tona po godini¹. Preko 40% plastike se koristi kao pakovanje za jednokratnu upotrebu, uključujući flašice za bebe, posude za hranu i medicinske aplikacije. Stoga nije iznenađujuće što su mikro i nano plastične čestice otkrivene u kiši, vazduhu, zemljištu, snegu, soli, vodi iz česme/flaširanoj vodi, pivu, čaju, hrani kao i ljudskom mleku, placenti, folikularnoj tečnosti, krvi, mozgu¹. Na žalost, uticaj plastike na ljudsko zdravlje nije u potpunosti objašnjen.

Zato smo, pored modela životinje², upotreabili ljudske fibroblaste i indukovane pluripotentne matične ćelije (hiPSC), moderne tehnologije molekularne biologije uključujući RNK-sekvenciranje, DNK-metilaciju i bioinformatiku kao jedinstveni naučni alat za definisanje veze između zagađenja životne sredine i unutarćelijskog mehanizama bolesti, njegovog ishoda na rani embriološki razvoj čoveka^{3,4} i poreklo bolesti. I fibroblasti i hiPSC tretirani česticama nanoplastike pokazali su promene u ekspresiji ESRRB i HNF1alfa gena i genetskih mehanizama uključenih u pluripotenciju matičnih ćelija, kao i na puteve uključene u rak, inflamatorne poremećaje, glukoneogenezu, metabolizam ugljenih hidrata, urođeni imunitet i dopaminergični imunitet. Slično tome, nivoi ekspresije identifikovanih ključnih promena transkripcije i metilacije DNK (DNMT3A, ESSRB, FAM133CP, HNF1A, SEPTIN7P8 i TTC34) su značajno promenjeni i kod fibroblasta i hiPSC4 izloženi plastičnim česticama.

Ovi rezultati ilustruju moć ljudskih ćelijskih kao modela zagađenja životne sredine i omogućavaju suženje liste kandidata molekularnih biomarkera⁵. Na taj način, promene u naslednom materijalu mogu se u laboratoriji provocirati ili korigovati, kako bi se uzroci bolesti bolje razumeli i na vreme prepoznali⁶. Ovo znanje će olakšati dešifrovanje porekla ekoloških bolesti i poslužiti kao hitan apel naučnoj i političkoj zajednici da ulože više vremena i resursa za uspostavljanje pouzdanih standarda i metoda za definisanje i rešavanje posledica zagađenja plastikom po ljudsko zdravlje.

ABSTRACT

In recent years, the issue of environmental pollution and its impact on human health has become increasingly important and is attracting significant attention. This is particularly evident when we consider that plastic production is continuously rising, currently reaching 350 million tons per year. Over 40% of plastic is used as single-use packaging, including baby bottles, food containers, and medical applications. Therefore, it is not surprising that micro and nano plastic particles have been detected in rain, air, soil, snow, salt, tap water/bottled water, beer, tea, food, as well as in human milk, placenta, follicular fluid, blood, and brain. Unfortunately, the impact of plastic on human health is not fully understood.

Thus, alongside animal models, we utilized human fibroblasts and induced pluripotent stem cells (hiPSC), employing modern molecular biology technologies including RNA sequencing, DNA methylation, and bioinformatics as a unique scientific tool to define the relationship between environmental pollution and intracellular disease mechanisms, its outcomes on early embryological development in humans, and the origins of diseases. Both fibroblasts and hiPSCs treated with nano plastic particles exhibited changes in the expression of the ESRRB and HNF1alpha genes and genetic mechanisms involved in the pluripotency of stem cells, as well as pathways associated with cancer, inflammatory disorders, gluconeogenesis, carbohydrate metabolism, innate immunity, and dopaminergic immunity. Similarly, the expression levels of identified key transcriptional and DNA methylation changes (DNMT3A, ESSRB, FAM133CP, HNF1A, SEPTIN7P8, and TTC34) were significantly altered in both fibroblasts and hiPSCs exposed to plastic particles.

These results illustrate the power of human cellular models in studying environmental pollution and enable the refinement of the list of candidate molecular biomarkers. In this way, changes in genetic material can be provoked or corrected in the laboratory to better understand and timely recognize the causes of diseases. This knowledge will facilitate the deciphering of the origins of ecological diseases and serve as an urgent appeal to the scientific and political communities to invest more time and resources in establishing reliable standards and methods for defining and addressing the consequences of plastic pollution on human health.

ULOGA MITOHONDRIJA U PATOGENEZI FOTOSTARENJA KOŽE

ROLE OF MITOCHONDRIA IN THE PATHOGENESIS OF SKIN PHOTOAGING

Savić Slađana¹

1 Institut za Histologiju i embriologiju, Medicinski Fakultet Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Fotostarenje - spoljašnje, prerano starenje kože je kumulativni proces zavisao od ponovljenog ili kontinuiranog izlaganja ultravioletnom (UV) zračenju i fototipa kože. UVA (320-400 nm) zračenje se smatra primarnim faktorom fotostarenja. Mehanizam fotooštećenja zasniva se na ekscitativnoj produkciji reaktivnih vrsta kiseonika (engl. reactive oxygen species, ROS) i sledstvenom oksidativnom stresu, koji vodi poremećaju fizioloških funkcija ćelija kože. Jedan od najvažnijih faktora fotostarenja je oksidativno oštećenje mitohondrija.

Glavni deo rada: Mitohondrije su esencijalne ćelijske organele uključene u proizvodnju energije i održavanje ravnoteže između proizvodnje ROS-a i antioksidativne zaštite. One su glavni intracelularni izvor UV- zračenjem indukovanih ROS-a, koji dovode do oksidativnih oštećenja lipida, proteina, jedrove i mitohondrijalne DNK (mtDNK) i pokreću patološke procese kao što su inflamacija, imunosupresija i karcinogeneza. Oksidativnim oštećenjima je naročito podložna mtDNK, koja iskazuje i do 15 puta veću stopu mutacija i manje efikasan mehanizam popravke u poređenju sa jedrovom DNK. Akumulacija mutacija na mtDNK dovodi do značajne mitohondrijalne disfunkcije, poremećaja na nivou respiratornog lanca, remeti održavanje ravnoteže mitohondrijalne dinamike, podstiče apoptozu ćelija, što rezultira fotooštećenjem kože. ROS takođe indukuju aktivaciju serije enzima, matriksnih metaloproteinaza (MMP) zaduženih za razgradnju proteina ekstracelularnog matriksa dermisa kože, koji stvaraju platformu za razvoj kliničkih znakova fotostarenja, bora, dubokih kožnih nabora i gubitka elasticiteta kože. Histološki, fotoostareli epidermis karakteriše se atipijom ćelija, prisustvom diskeratoze, hiperkeratoze, nepravilnim rasporedom pigmentnih granula, promenama u strukturi dermo-epidermalnog spoja. Oštećenje i dezorganizacija kolagenih vlakana, gubitak zrelog i smanjenje sinteze novog kolagena, kao i prisustvo solarne elastoze uočavaju na nivou dermisa. Primena topikalnih fotoprotektivnih preparata je zlatni standard za prevenciju fotooštećenja kože izazvanih ROS.

Zaključak: Mitohondrijalna disfunkcija je ključni faktor u patogenezi fotostarenja kože. Razumevanje uloge mitohondrija u fotooštećenju, pruža nam uvide u mogućnost razvoja novih metoda prevencije i tretmana fotostarenja kože.

Ključne reči: mitohondrijalna disfunkcija, mtDNK, ROS, UV zračenje, fotostarenje

ABSTRACT

Introduction: Photoaging - extrinsic, premature skin aging is a cumulative process that depends on repeated or chronic exposure to ultraviolet radiation (UVR) and skin phototype. UVA (320-400 nm) radiation is considered a primary factor in skin photoaging. The mechanism of photoaging is based on the generation of reactive oxygen species (ROS) that disrupt physiological functions of skin cells. Mitochondrial oxidative damage is one of the most important factors in the development of skin photodamage.

The main part: Mitochondria are essential organelles included in energy production and maintaining the balance between ROS production and antioxidant protection. They are a major intracellular source of UVR-induced ROS, that have strong oxidative capabilities and cause oxidative damage to lipids, proteins, nuclear and mitochondrial DNA (mtDNA) and induce pathological processes such as inflammation, immunosuppression and carcinogenesis. Mitochondrial DNA is particularly vulnerable to oxidative damage, it has up to a 15-fold higher mutation rate and a less efficient DNA repair mechanism compared to nuclear DNA. Accumulation of mutations in mtDNA leads to significant mitochondrial dysfunction, respiratory chain disorder, disrupts maintaining the balance of mitochondrial dynamics, promotes cell apoptosis, resulting in significant skin photodamage. ROS also induce a series of matrix metalloproteinases (MMPs), which degrade the dermal extracellular matrix and create a basis for the development of signs of photoageing, wrinkle formation, deep skin folds and a loss of turgor. Histologically, the photoaged epidermis is characterized by cell atypia, dyskeratosis, hyperkeratosis, irregular arrangement of pigment granules, changes in the structure of the dermo-epidermal junction, while damaged and disorganised collagen fibers, loss of mature collagen, decrease in new collagen synthesis and presence of solar elastosis appear at the dermis level. The application of topical photoprotective agents is the gold standard, primarily for the prevention of ROS-induced photodamage.

Conclusion: Mitochondrial dysfunction is a key factor in the pathogenesis of skin photoaging. Understanding the role of mitochondria in skin photodamage will provide insights into developing new methods for prevention and treatment of skin photoaging.

Key words: mitochondrial dysfunction, mtDNA, ROS, UV radiation, photoaging

SENLITICI KAO TERAPIJSKA MOGUĆNOST USPORAVANJA VASKULARNOG STARENJA

SENOLYTICS AS A THERAPEUTIC OPTION FOR SLOWING VASCULAR AGING

Sonja Smiljić¹

¹ Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica-Priština, Srbija

SAŽETAK

Vaskularni događaji, uključujući koronarnu bolest, srčanu insuficijenciju i moždani udar razlog su za više od 3,8 miliona smrtnih slučajeva u Evropi, dok se 65% ovih smrtnih slučajeva javlja kod osoba koje su starije od 75 godina, što ukazuje da su vaskularne bolesti povezane sa starenjem.

Razumevanje patofiziološkog mehanizma vaskularnog starenja od presudne je važnosti za poboljšanje kvaliteta života i za produženje životnog veka. Mehanizmi koji leže u osnovi vaskularnog starenja su složeni i višefaktorni. Oni uključuju akumulaciju senescentnih ćelija u vaskularnom sistemu, disfunkciju mitohondrija, gubitak proteostaze, iscrpljenost i/ili disfunkciju matičnih/progenitornih ćelija, disregulaciju određenih mikroRNA (miRNA) i remodelovanje ekstracelularnog matriksa. Kao posledica toga, vaskularno starenje karakteriše neelastičnost arterija i kapilara, endotelna disfunkcija i oksidativni stres koji potiče od neravnoteže između stvaranja i uklanjanja reaktivnih vrsta kiseonika (ROS).

Utvrđivanje relativnog doprinosa ovih mehanizama u vaskularnim bolestima povezanim sa starenjem je važan korak u razvoju strategija protiv starenja sa ciljem poboljšanja globalnog zdravlja i smanjenja troškove zdravstvene zaštite. S tim u vezi, modifikacija životnih navika, usvajanje posebnih obrazaca ishrane, upotreba sintetskih ili prirodnih terapijskih agenasa i suplemenata privukle su veliku pažnju. Senolitici i senomorfici su dve klase supstanci koje ciljaju stare (senescentne) ćelije. Senolitici selektivno eliminišu senescentne ćelije iz organizma dok senomorfici menjaju ponašanje senescentnih ćelija bez da ih ubijaju već utiču na inflamatorne molekule.

Različita jedinjenja koja uklanjaju slobodne radikale navode se kao sredstva za povećanje dugovečnosti ili smanjenje prevalencije bolesti povezanih sa starenjem. Već je identifikovano više od 300 jedinjenja sa svojstvima za usporavanje starenja i kardioprotektivnim efektima. Među najviše proučavanim su: kurkumin, resveratrol, katehin, metformin, alfa-lipoinna kiselina, fukoksantin, astaksantin, rapamicin, spermidin i kofein. Sve je više podataka o benefitu polifenola i biljnih sterola koji su prirodne fitohemikalije slične holesterolu i imaju antiinflamatorni, antioksidativni, antiaterogeni i antikancerogeni uticaj. Smatra se da ova jedinjenja štite i olakšavaju lečenje hroničnih bolesti.

Usporavanje vaskularnog starenja je važan deo prevencije kardiovaskularnih bolesti, metaboličkih poremećaja, neurodegenerativnih i autoimunih bolesti. Postoje lekovi i suplementi koji se koriste za usporavanje ovog procesa, ali promena načina života igra ključnu ulogu. Životne navike koje usporavaju vaskularno starenje su redovna fizička aktivnost, ishrana bogata povrćem, voćem, zdravim mastima, održavanje normalne telesne mase, dobar san i kontrola stresa.

Ključne reči: vaskularno starenje, senolitici, senomorfici, kardiovaskularne bolesti

ABSTRACT

Vascular events, including coronary disease, heart failure, and stroke, are responsible for more than 3.8 million deaths in Europe, with 65% of these deaths occurring in people over 75 years of age, indicating a strong relationship between vascular disease and aging.

Understanding the pathophysiological mechanisms of vascular aging is key to improving quality of life and extending lifespan. The mechanisms underlying vascular aging are complex and multifactorial. They include accumulation of senescent cells in vascular system, mitochondrial dysfunction, impaired proteostasis, exhaustion and/or dysfunction of stem/progenitor cells, dysregulation of specific microRNAs, and remodeling of the extracellular matrix. Therefore, vascular aging is characterized by reduced elasticity of arteries and capillaries, endothelial dysfunction, and oxidative stress resulting from an imbalance between the production and clearance of reactive oxygen species (ROS).

Determining the relative contribution of these mechanisms to vascular diseases associated with aging is an important step in developing strategies against aging, with the aim of improving global health and reducing healthcare costs. In this regard, lifestyle modifications, the adoption of specific dietary patterns, and the use of synthetic or natural therapeutic agents and supplements have attracted considerable attention. Senolytics and senomorphics are two classes of substances that target aging (senescent) cells. Senolytics selectively eliminate senescent cells from the body, while senomorphics alter the behavior of senescent cells without killing them, instead targeting inflammatory molecules.

Various compounds that eliminate free radicals are cited as agents for increasing longevity or reducing the prevalence of age-related diseases. More than 300 compounds with anti-aging properties and cardioprotective effects have already been identified. Among the most extensively studied are curcumin, resveratrol, catechin, metformin, alpha-lipoic acid, fucosanthin, astaxanthin, rapamycin, spermidine, and caffeine. There is growing evidence supporting the benefits of polyphenols and plant sterols, which are natural phytochemicals structurally like cholesterol and possess anti-inflammatory, antioxidant, anti-atherogenic, and anticancer properties. These compounds are believed to protect against and facilitate the treatment of chronic diseases.

Slowing vascular aging is an important component in the prevention of cardiovascular diseases, metabolic disorders, neurodegenerative, and autoimmune diseases. There are medications and supplements used to slow this process, but lifestyle changes also play a crucial role. Habits that help slow vascular aging include regular physical activity, a diet rich in vegetables, fruits, and healthy fats, maintaining a healthy body weight, quality sleep, and effective stress management.

Key words: vascular aging, senolytics, senomorphics, cardiovascular diseases

METABOLIČKI PROFIL RIZIKA KOD PACIJENATA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM I OČUVANOM EJEKCIJOM FRAKCIJOM LEVE KOMORE

METABOLIC RISK PROFILE OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND PRESERVED LVEF

Marija Vavlukis¹

1 Univerzitetska klinika za kardiologiju, Medicinski fakultet, Sveti Kiril i Metodij Univerzitet iz Skopja, Skopje, Republika Severna Makedonija

SAŽETAK

Akutni koronarni sindrom (AKS) ostaje vodeća kardiovaskularna briga u svetu, sa značajnim procentom pacijenata koji razviju sistolni ili dijasistolnu disfunkciju u akutnoj fazi, pa ih delimo na pacijente sa LVEF $\geq 50\%$ i $< 50\%$. Patofiziološki mehanizmi koji leže u osnovi ovih promena nakon AKS-a su složeni, sa sve više dokaza koji ističu centralnu ulogu metaboličkih poremećaja.

Ciljevi: Ova studija ima za cilj da ocrti profil metaboličkog rizika pacijenata sa AKS-om, da identifikuje fenotipske razlike između onih koji razvijaju smanjenu LVEF u odnosu na očuvanu.

Metode: U poprečnoj, opservacionoj kohortnoj studiji učestvovalo je 3093 pacijenta hospitalizovana zbog AKS-a. Prikupljeni su klinički i demografski podaci, laboratorijski parametri – uključujući lipidni profil, glikemijske indekse, inflamatorne markere i ehokardiografske procene LVEF. U studiji su uključeni samo pacijenti sa prethodnom normalnom funkcijom leve komore. Pacijenti su kategorisani prema razvoju u grupe sa sniženom LVEF ($< 50\%$) i očuvanom LVEF ($\geq 50\%$). Primijenjene su komparativne i korelacijske analize, logistička regresija i procena ROC krive radi određivanja prediktora nepovoljnog remodelovanja i razvoja srčane insuficijencije.

Rezultati: Prosečna starost kohorte iznosila je $62,19 \pm 9,04$ godina, sa značajnom prevalencijom žena i starijom starošću u podgrupi sa očuvanom LVEF. Pacijenti sa očuvanom LVEF pokazali su poseban metabolički profil – viši nivoi triglicerida, ukupnog, LDL i ne-HDL holesterola, kao i višji nivo HbA1c, te eritrocita. Povišen broj leukocita, anemija, stresna hiperglikemija, HbA1c, kreatinin, serumska urea i markeri povećane neurohormonalne aktivnosti i zapalne procene korelirali su sa sistoličnim oštećenjem i nepovoljnim remodelovanjem u grupi sa sniženom LVEF. ROC analiza pokazala je da starost (AUC=0,550), stresna hiperglikemija (AUC=0,573), HbA1c (AUC=0,545), dijabetes (AUC=0,532), BUN (AUC=0,572), kreatinin (AUC=0,568) i anemija (AUC=0,528) imaju dobru diskriminacionu funkciju za razvoj HFrEF nakon AKS-a. Multivariatna logistička regresija identifikovala je ženski pol i ukupni holesterol kao nezavisne prediktore diastolne disfunkcije i očuvane LVEF.

Zaključak: Pacijenti sa AKS-om i očuvanom EF pokazuju složen metabolički fenotip obeležen distlipidemijom, dok su hiperglikemija, povećana neurohormonalna aktivacija i sistemska inflamacija povezani sa nepovoljnim remodelovanjem srca i HFrEF-om. Rano identifikovanje putem ciljanih biomarkera može olakšati personalizovane terapijske strategije, uključujući agresivnu kontrolu metaboličkih faktora rizika, mikrovaskularnog zdravlja i sistemske upale, čime se potencijalno menja tok bolesti i smanjuje dugoročni morbiditet.

Ključne reči: AKS, HFrEF, metabolički faktori rizika, biomarkeri, mikrovaskularna disfunkcija, prognoza.

ABSTRACT

Acute coronary syndrome (AKS) remains the leading cardiovascular concern in the world, with a significant percentage of patients who develop systolic or diastolic dysfunction in the acute phase, and we divide them into patients with LVEF $\geq 50\%$ and $< 50\%$. Pathophysiological mechanisms that lie at the basis of these changes after AKS are complex, as evidenced by the central role of metabolic disorders.

Objectives: This study aims to determine the metabolic risk profile of patients with AKS, to identify phenotypic differences between those who develop reduced LVEF and those who have preserved it.

Method: U poprečnoj, opservacionoj kohortnoj studiji učestvovalo je 3093 patients hospitalized zbog AKS-a. Prikupljeni su clinical and demographic data, laboratory parameters – including lipid profile, glycemic indices, inflammatory markers and echocardiographic assessment of LVEF. In the study, only patients with previous normal function of the left chamber are included. Patients are categorized according to development in groups with reduced LVEF ($< 50\%$) and preserved LVEF ($\geq 50\%$). Primijenene su comparative i correlativske analize, logistička regression i procena ROC krive radi nadnežina prediktora povoljnog remodelovanja i trawaša srdačne insuficijencije.

Results: The average age of the cohort was 62.19 ± 9.04 years, with a significant prevalence of women and old age in the subgroup with preserved LVEF. Patients with preserved LVEF showed a special metabolic profile - higher levels of triglycerides, total, LDL and non-HDL cholesterol, as well as higher levels of HbA1c, in erythrocytes.

Increased number of leukocytes, anemia, stress hyperglycemia, HbA1c, creatinine, serum urea and markers of increased neurohormonal activity and inflammatory processes correlated with systolic damage and poor remodeling in the group with reduced LVEF. ROC analysis showed that age (AUC=0.550), stress hyperglycemia (AUC=0.573), HbA1c (AUC=0.545), diabetes (AUC=0.532), BUN (AUC=0.572), creatinine (AUC=0.568) and anemia (AUC=0.528) have a good discrimination function for the development of HFrEF after AKS-a. Multivariate logistic regression identified female gender and total cholesterol as independent predictors of diastolic dysfunction and preserved LVEF.

Conclusion: Patients with AKS and preserved EF show a complex metabolic phenotype marked by dyslipidemia, while their hyperglycemia, increased neurohormonal activation and systemic inflammation are associated with poor heart remodeling in HFrEF. Rano identifikovanje putem ciljanih biomarkera može ogležati personalized therapy strategies, including aggressive control of metabolic risk factors, microvascular health and systemic inflammation, which potentially menja tok bolesti and reduces long-term morbidity.

Keywords: ACS, HFrEF, metabolic risk factors, biomarkers, microvascular dysfunction, prognosis.

TELOCITI DVE DEцениJE NAKON OTKRIĆA: POREKLO, IMUNOHISTOHEMIJSKI BIOMARKERI, DISTRIBUCIJA I FUNKCIJA U ZDRAVLJU I BOLESTI

TELOCYTES TWO DECADES AFTER DISCOVERY: ORIGIN, IMMUNOHISTOCHEMICAL BIOMARKERS, DISTRIBUTION AND FUNCTION IN HEALTH AND DISEASE

Snežana Leštarević¹

¹ Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Telociti (Tc) su nova vrsta intersticijskih ćelija otkrivena 2005. godine od strane rumunskog naučnika Laurentija Popescua (Laurentiu Popescu), a predstavljaju jedine ćelije ljudskog tela opisane u 21. veku. Prvobitno su bile klasifikovane kao intersticijske ćelije slične Kahalu, da bi 2010. godine dobile naziv telociti.

Glavni deo rada: Glavna morfološka karakteristika telocita su dugi, tanki produžeci nazvani telopodije, koje mogu dostići dužinu do nekoliko stotina mikrometara, pri čemu pokazuju neujednačenu debljinu (moniliformni izgled), što ih jasno razlikuje od drugih ćelija.

Identifikacija Tc se oslanja na kombinaciju imunohistochemijskih metoda i transmisije elektronske mikroskopije (TEM), koja se smatra zlatnim standardom. Najčešće korišćeni imunohistochemijski markeri uključuju kombinacije kao što su CD34/vimentin, CD34/PDGFRα i CD34/c-kit. Telociti imaju varijabilan oblik tela (piriforman, vretenast ili trouglast), u zavisnosti od broja telopodija (obično 1-5 po ćeliji), dok je njihova citoplazma oskudna, sa izraženim jedrom i prisustvom mitohondrija, Goldžijevog kompleksa, endoplazmatičnog retikuluma i elemenata citoskeleta.

Telociti su prvobitno otkriveni u crevima, ali su kasnije identifikovani u skoro svim organima ljudskog tela - srcu, krvnim sudovima, plućima, koži, pljuvačnim žlezdama, jetri, žučnoj kesi, pankreasu, bubrežima, mokraćnoj bešici, miometriju, prostati i drugim tkivima. Nalaze se u intersticijskom, gde ostvaruju kontakte sa stromalnim ćelijama, imunskim ćelijama i krvnim sudovima, što ukazuje na njihovu značajnu ulogu u održavanju ćelijskog mikrookruženja.

Funkcionalno, telociti učestvuju u regeneraciji tkiva, mehaničkoj potpori i imunološkoj modulaciji. Takođe su važne komponente niše matičnih ćelija i prenose signale kako kroz direktne međućelijske kontakte, tako i putem parakrine signalizacije i ekstracelularnih vezikula. Brojna istraživanja pokazuju da su telociti pogođeni u različitim inflamatornim i fibroznim oboljenjima, uključujući ulcerozni kolitis, Kronovu bolest, hepatičnu fibrozu, psorijazu i sistemsku sklerozu. Ova stanja, koja uključuju strukturne i funkcionalne promene Tc, nazivaju se „telocitopatije“. Njihova uloga u razvoju tumora takođe je predmet istraživanja, pri čemu je predložen pojam „telocitom“ za neoplazme potencijalnog telocitnog porekla, uključujući gastrointestinalne i ekstra-gastrointestinalne stromalne tumore, kao i tumore materice, prostate i vagine.

Zaključak: Iako su istraživanja o telocitima u porastu tokom prethodne decenije, mnoga pitanja ostaju bez odgovora - da li telociti čine homogenu ili heterogenu populaciju, koji su njihovi specifični markeri u različitim organima, kao i koja je njihova tačna uloga u zdravlju i bolesti. Razumevanje biološkog značaja Tc moglo bi otvoriti nove puteve u dijagnostici i terapiji brojnih patoloških stanja.

Ključne reči: telociti, telopodije, intersticijske ćelije, telocitopatije

ABSTRACT

Introduction: Telocytes (TCs) represent a novel type of interstitial cell discovered in 2005 by Romanian scientist Laurentiu Popescu, and they are the only known human cells identified in the 21st century. Initially classified as interstitial Cajal-like cells, they were renamed telocytes in 2010.

Main Body: Their defining morphological feature is the presence of extremely long and slender extensions called telopodes, which can reach lengths of several hundred micrometers and exhibit an uneven, moniliform appearance that distinguishes them from other cell types. Identification of TCs relies on a combination of immunohistochemical techniques and transmission electron microscopy (TEM), which remains the gold standard. Commonly used immunohistochemical markers include combinations such as CD34/vimentin, CD34/PDGFRα, and CD34/c-kit.

Telocytes exhibit variable cell body shapes (pyriform, spindle-shaped, or triangular) depending on the number of telopodes (usually 1-5 per cell). Their cytoplasm is sparse, with a prominent nucleus occupying about 25% of the cell volume, and contains mitochondria, a small Golgi complex, rough and smooth endoplasmic reticulum, and cytoskeletal components. Originally identified in the intestinal tract, TCs have since been found in almost all human organs - including the heart, blood vessels, lungs, skin, salivary glands, liver, gallbladder, pancreas, kidneys, urinary bladder, myometrium, prostate, and others. They reside in the interstitial tissue, where they interact with stromal and immune cells as well as blood vessels, suggesting a crucial role in maintaining tissue microenvironment homeostasis.

Functionally, TCs are involved in tissue regeneration, mechanical support, and immune modulation. They also contribute to stem cell niche maintenance and signal transduction, both through direct cell-cell contacts and via paracrine signaling mediated by extracellular vesicles. Alterations in telocytes have been reported in various inflammatory and fibrotic diseases, including ulcerative colitis, Crohn's disease, hepatic fibrosis, psoriasis, and systemic sclerosis. These structural and functional changes are collectively referred to as "telocytopathies." The potential role of TCs in tumorigenesis has led to the proposal of the term "telocytoma" for tumors of possible telocyte origin. Gastrointestinal and extra-gastrointestinal stromal tumors, as well as tumors of the uterus, prostate, and vagina, share expression of TC markers such as PDGFRα and c-kit.

Conclusion: Despite increased research activity in the years following their discovery, numerous questions remain unanswered - including whether telocytes constitute a homogeneous or heterogeneous cell population, which specific markers define TCs in different organs, and what their precise roles are in neoplastic and non-neoplastic conditions. A deeper understanding of TC biology could pave the way for novel diagnostic and therapeutic strategies in a variety of pathological conditions.

Keywords: telocytes, telopodes, interstitial cell, telocytopathies

ECHINOCOCCUS MULTILOCLULARIS - NOVI ZOONOTSKI PATOGEN U SRBIJI, PATO-HISTOLOŠKE ODLIKE KOD HUMANIH SLUČAJEVA

ECHINOCOCCUS MULTILOCLULARIS - A NEW ZOONOTIC PATHOGEN IN SERBIA, PATHOHISTOLOGICAL FEATURES IN HUMAN CASES

Dušan Lalošević¹, Mirjana Živojinov¹, Aleksandra Đikić Rom¹

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

SAŽETAK

Uvod: Na teritoriji Srbije kod ljudi postoji cistična ehinokokoza koju izazivaju dva molekularno slična agensa: *Echinococcus granulosus* sensu stricto kao i *E. canadensis*. Od decembra 2022. znamo i da postoji kod ljudi infekcija sa *E. multilocularis* s. *alveolaris*, uzročnika multilokularne ili alveolarne ehinokokoze čoveka. Dijagnoza alveolarne ehinokokoze se obično postavlja na operativnom materijalu, najčešće jetre, koja je operisana pod sumnjom na tumor. Zato smatramo važnim da se istaknu razlike između cističnog i multilokularnog ehinokoka na patološkom materijalu.

Prikaz serije bolesnika: Do sada su potvrđena tri slučaja alveolarne ehinokokoze iz Srema i četiri iz Sandžaka. Prvi i treći slučaj iz Srema sa lokalizacijom na jetri su operisani, drugi slučaj je inoperabilan zbog veličine lezije, ali je histološki u biopsiji dokazan ehinokok, a serološki je utvrđena multilokularna vrsta. Slučajevi multilokularne ehinokokoze iz Sandžaka takođe su imali lokalizaciju na jetri a dijagnoza je postavljena postoperativno.

Patohistološka analiza izvršena je kod 4 slučaja multilokularne ehinokokoze, dva sa područja Sandžaka i dva iz Srema i komparirana sa serijom slučajeva hidatidne ehinokokoze iz rutinske patološke dijagnostike. Patohistološke odlike multilokularne ehinokokoze su, za razliku od cistične, brojne male ciste infiltrativnog rasta.

Zajednička odlika kod cistične i multilokularne ehinokokoze su ehinokokne membrane, koje se prepoznaju kao višeslojne, od paralelno postavljenih slojeva. Međutim, membrane kod cističnog ehinokoka su znatno deblje, dok su kod multilokularnog tanke i izvijane.

Glavna razlika između ovih vrsta je da cistični ehinokok ima pravilnu jednu ili više cisti koje polako rastu ekspanzivno, dok multilokularni ima jako veliki broj malih nepravilnih cisti milimetarske veličine koje ponekad mogu dostići i centimetar, ali to je najčešće rezultat njihovog slivanja dok je tip rasta infiltrativni.

Pericista kod cističnog ehinokoka je debela vezivna membrana, dok je kod multilokularnog izražena destruentna fibroza i opsežne nekroze kako parenhima organa, tako i tkiva ehinokoka, pri čemu nastaje jedna ili više većih pseudocisti kolikviranjem nekroze.

Metastaziranje je registrovano kod jednog slučaja multilokularne ehinokokoze u regionalni limfni čvor jetre, kao i radiološki suspektne metastaza u plućima.

Kod sva četiri slučaja multilokularne ehinokokoze morfološka dijagnoza je potvrđena molekularnim metodama. Kod jednog drugog slučaja ehinokokoze kičmenog stuba, odnosno paravertebralne muskulature, morfološka dijagnoza vrste ehinokoka nije bila sigurna, ali je molekularna analiza dokazala cističnu ehinokokoza.

Zaključak: Tri humana slučaja do sada su dokazana iz regiona Srema, gde je 2016. godine dokazana enzootija multilokularne ehinokokoze kod lisica i šakala. Prvi slučaj humane multilokularne ehinokokoze iz Sandžaka objavljen je 2022. godine, mada u radu nije navedena tačna vrsta ehinokoka. Time je otklonjena prva zablude da humanih slučajeva multilokularne ehinokokoze nema u Srbiji. Druga zablude bila je da nikada ne postoji formiranje protoskoleksa kod humanih slučajeva multilokularne ehinokokoze. Od četiri pacijenta, kod jednog su nađeni protoskoleksi, mada je morfološka i molekularna dijagnoza multilokularne ehinokokoze potvrđena.

ABSTRACT

Introduction: On the territory of Serbia, there is cystic echinococcosis in humans, which is caused by two molecularly similar agents: *Echinococcus granulosus* sensu stricto and *E. canadensis*. Since December 2022, we also know that there is infection in humans with *E. multilocularis* s. *alveolaris*, the causative agent of multilocular or alveolar echinococcosis in humans. The diagnosis of alveolar echinococcosis is usually made on surgical material, most often the liver, which was operated on under suspicion of a tumor. Therefore, we consider it important to highlight the differences between cystic and multilocular echinococcosis on pathological material.

Case report series: So far, three cases of alveolar echinococcosis from Srem region, Northern Serbia, and four from Sandžak, from the South, have been confirmed. The first and third cases from Srem with localization of lesion in the liver were operated on, the second case was inoperable due to the size of the lesion, but histologically in the biopsy *Echinococcus* was proven, and serologically the multilocular species was determined. Cases of multilocular echinococcosis from Sandžak also had localization in the liver and the diagnosis was made postoperatively.

Pathohistological analysis was performed in 4 cases of multilocular echinococcosis, two from the Sandžak area and two from Srem and compared with a series of cases of hydatid echinococcosis from routine pathological diagnostics. Pathohistological features of multilocular echinococcosis in contrast to cystic, are numerous small cysts of infiltrative growth.

A common feature of cystic and multilocular echinococcosis is the echinococcal membranes, which are recognized as multilayered, consisting of parallel layers. However, the membranes in cystic echinococcus are significantly thicker, while in multilocular they are thin and twisted.

The main difference between these types is that cystic echinococcus has one or more regular cysts that slowly grow expansively, while multilocular has a very large number of small irregular cysts of millimeter size that can sometimes reach a centimeter, but this is most often the result of their merging, while the growth type is infiltrative.

The pericyst in cystic echinococcosis is a thick connective membrane, while in multilocular, there is pronounced diffuse fibrosis and extensive necrosis of both the organ parenchyma and the echinococcal tissue, with one or more larger pseudocysts forming by coalescing necrosis.

Metastasis was registered in one case of multilocular echinococcosis in the regional lymph node of the liver, as well as radiologically suspicious metastasis in the lungs.

In all four cases of multilocular echinococcosis, the morphological diagnosis was confirmed by molecular methods. In another case of echinococcosis of the spinal column, i.e. of the paravertebral muscles, the morphological diagnosis of the echinococcal species was not certain, but molecular analysis proved cystic echinococcosis.

Conclusion: Three human cases have been proven so far from the Srem region, where enzootic multilocular echinococcosis was proven in foxes and jackals in 2016. The first case of multilocular echinococcosis from Sandžak was published in 2022, although the exact species of echinococcus was not specified in the paper. This dispelled the first misconception that there are no human cases of multilocular echinococcosis in Serbia. The second misconception was that protoscoleces formation never occurs in human cases of multilocular echinococcosis. Out of four patients, protoscoleces were found in one, although the morphological and molecular diagnosis of multilocular echinococcosis was confirmed.

MORFOLOŠKO-KLINIČKE KARAKTERISTIKE ORALNIH MANIFESTACIJA SEKSUALNO PRENOSIVIH BOLESTI

MORPHOLOGICAL-CLINICAL CHARACTERISTICS OF ORAL MANIFESTATIONS OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

Branislav Đerković¹

1 Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

SAŽETAK

Seksualno prenosive bolesti (SPB) su bolesti koje se prenose seksualnim putem i primarno zahvataju genitalnu regiju. Retko, u specifičnim uslovima, SPB mogu da se prošire i na oralnu regiju. Danas, zbog porasta seksualnih sloboda, izmenjenih seksualnih navika, češćeg menjanja partnera se postepeno povećava njihova incidenca. Nažalost, tačne statističke podatke o učestalosti pojave seksualno prenosivih bolesti u ustima nisu uvek lako dostupne, jer se mnoge od ovih infekcija zbog stida ne prijavljuju na vreme, pa se kasno dijagnostifikuju. Sa druge strane se pojavljuju na naizgled neočekivanoj lokalizaciji, tj. ustima, pa se kasno određuje dijagnoza i otpočinje lečenje. Povećanje učestalosti ovih bolesti nastaje najviše zbog velikog broja seksualnih partnera, uticaja TV-a, povećane oralne seksualne aktivnosti, upražnjavanja nezaštićenog oralnog seksa, dok se sa druge strane redovno testiranje na SPB retko radi. Učestalost pojave SPB u ustima može varirati u zavisnosti od regiona, vere, populacije, seksualnih navika i drugih faktora. Redovno testiranje na SPB i praksa sigurnog seksa su ključni za sprečavanje SPB uopšte, a time i infekcije u ustima. Ovo predavanje rasvetljava nekoliko ključnih pitanja vezanih za ovu temu: koji su najčešći uzročnici, koji su mogući putevi prenošenja SPB, koji su najčešći simptomi, koja terapija, koje su posledice i da li mogu izazvati karcinom??

ABSTRACT

Sexually transmitted diseases (STDs) are diseases that are transmitted sexually and primarily affect the genital region. Rarely, under specific conditions, STDs can also spread to the oral region. Today, due to the increase in sexual freedom, changed sexual habits, more frequent changing of partners, their incidence is gradually increasing. Unfortunately, accurate statistical data on the frequency of occurrence of sexually transmitted diseases in the mouth are not always easily available, because many of these infections are not reported to the public, due to shame, and are diagnosed late. On the other hand, they appear in a seemingly unexpected location, ie. mouth, so the diagnosis is determined late and also the treatment is started usually late. The increase in the frequency of these diseases is mainly due to a large number of sexual partners, the influence of TV, increased oral sexual activity, practicing unprotected oral sex, while on the other hand, regular testing for STDs is rarely done. The incidence of STDs in the mouth can vary depending on region, religion, population, sexual habits and other factors. Regular STD testing and safe sex practices are key to preventing STDs in general, and thus oral infections. This lecture sheds light on several key questions related to this topic: what are the most common causative agents, what are the possible ways of transmitting STDs, what are the most common symptoms, what therapy, what are the consequences and can they cause cancer??

ZNAČAJ HISTEROSKOPIJE U DIJAGNOSTICI I LEČENJU UROĐENIH ANOMALIJA KAVUMA UTERUSA

THE IMPORTANCE OF HYSTEROSCOPY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CONGENITAL ANOMALIES OF THE UTERINE CAVITY

Milena Šaranović ¹

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

SAŽETAK

Uvod: Histeroskopija predstavlja jednu od važnih endoskopskih metoda u ispitivanju morfologije i funkcionalnosti materice, kao uzroka infertiliteta. Uterusni faktor je zastupljen kod 10% infertilnih žena, pri čemu promene u materici mogu biti urođene i stečene.

Cilj: Cilj rada je da se proceni značaj histeroskopije u dijagnostici i tretmanu urođenih anomalija materične šupljine, kod pacijentkinja kod kojih postoji osnovana sumnja na osnovu prethodnog kliničkog, ultrazvučnog i histerosalpingografskog (HSG) pregleda. Značaj histeroskopije će biti posmatran u odnosu na broj ostvarenih trudnoća u zavisnosti od dijagnostikovane anomalije u periodu od 12 meseci, nakon obavljene histeroskopije u dijagnostičke ili operativne svrhe.

Metode rada: Studijom preseka obuhvaćene su 176 pacijentkinja sa kongenitalnim anomalijama materice kod kojih je urađena histeroskopija. Kod svih pacijentkinja je praćen procenat nastalih trudnoća u toku prvih 12 meseci posle operacije. Tako su dobijene dve grupe pacijentkinja- koje su ostvarile trudnoću i one koje nisu, čije su karakteristike upoređivane.

Rezultati: U sprovedenom ispitivanju srednja životna dob ispitivanih pacijentkinja iznosi 35. god. Grupu ispitanica sa primarnim infertilitetom čini ukupno 107 pacijentkinja, dok je 69 ispitanica sa sekundarnim infertilitetom. Prosečna dužina trajanja infertiliteta kod ispitivanih pacijentkinja je 3 god. Svega 3% ispitanica imaju prethodne uspešne trudnoće. U periodu od 12 meseci su posmatrane ispitanice i kod 39 (22%) je došlo do trudnoće, koja je kod 33 ispitanice završena porođajem u terminu. Hi kvadrat testom je dobijena statistička značajnost ($p < 0.05$) između posmatranih grupa ispitanica u zastupljenosti vrste infertiliteta, kao i u broju prethodnih pobačaja.

Zaključak: Od svih kongenitalnih anomalija materice, najzastupljenije su uterus subseptus i septus. U našem istraživanju 20% ispitanica su ostvarile trudnoću nakon histeroskopije u posmatranom periodu od 12 meseci, dok je kod većine njih trudnoća završena porođajem u terminu. Procenat pobačaja kod ispitivanih žena smanjen je sa 38% pre histeroskopije na 15% nakon histeroskopije. Kod žena koje su ostvarile trudnoću većinom su dijagnostikovani septum i subseptum uterusa i rađena je histeroskopska resekcija promena.

Ključne reči: histeroskopija, kongenitalne anomalije uterusa, trudnoća.

ABSTRACT

Introduction: One of the important methods in the endoscopic diagnosis and treatment of infertility is hysteroscopy, particularly in the examination of the morphology and function of the uterus. Uterine factor is present at 10% of infertile women, in which changes in the uterus can be congenital and acquired.

Objective: The aim of this study is to assess the significance of hysteroscopy in the diagnosis and treatment of congenital anomalies of the uterine cavity in patients in whom there is a reasonable suspicion based on prior clinical, ultrasound and hysterosalpingographical (HSG) views. The significance of hysteroscopy will be considered in relation to the number of pregnancies achieved depending on the malformations in the 12 months period, after the completion of the diagnostic or operational hysteroscopy.

Methods: The study included 176 patients with congenital anomalies of the uterus, which had undergone hysteroscopy, diagnostic or operative. In all patients, we followed percentage of pregnancy, resulting during the first 12 months after surgery. We divided patients in two groups; first group were women that have consived a pregnancy and second group of those which did not. Their characteristics are compared.

Results: Mean age of patients tested in study was 35 years. The group of patients with primary infertility makes a total of 107 patients, while 69 patients were with secondary infertility. The average duration of infertility was 3 years in the studied patients. Only 3% of examined women have previous successful pregnancy outcome. Complications during hysteroscopy have been observed in 2% of the patients, with complete septum uterus. In the 12 months period, 39 (22%) examined women had begin pregnancy, which was in 33 respondents completed with term delivery. Chi-square test showed a statistical significance difference ($p < 0.05$) between the groups of the patients (with or without pregnancy after hysteroscopy) in the presence of types of infertility, as well as in the number of previous miscarriages in the patients of both groups.

Conclusion: From all congenital malformations of the uterus, the most common are subseptus and septus uteri. uterus In our study, 20% of examined women have achieved pregnancy after hysteroscopy in the reporting period of 12 months, while the majority of these pregnancies ended with term delivery. The percentage of miscarriages in the examined women was reduced from 38% to 15% after hysteroscopy. In women who have achieved pregnancy mostly diagnosed are uterine septum and subseptum, in which hysteroscopic resection was performed.

Keywords: hysteroscopy, congenital anomalies of the uterus, pregnancy.

DIJAGNOSTIČKI I PROGNOСТИČKI ZNAČAJ KOGNITIVNO EVOCIRANOG POTENCIJALA P300

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE COGNITIVE EVOKED POTENTIAL P300

Mirjana Dejanović¹, Zorica Stanojević-Ristić²

1 Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini-Kosovska Mitrovica, Srbija

2 Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini-Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Kod velikog broja pacijenata nakon ishemijskog moždanog udara (IMU) dolazi do razvoja kognitivnih poremećaja, naročito u domenima pažnje, radne memorije i izvršnih funkcija, koji značajno utiču na kvalitet života i funkcionalnu nezavisnost. Iako se u kliničkoj praksi za procenu kognitivnih disfunkcija najčešće koriste standardizovani neuropsihološki testovi, raste potreba za objektivnim neurofiziološkim markerima koji mogu precizno reflektovati stepen oštećenja i pomoći u predikciji oporavka kognitivnih funkcija. Jedan od najperspektivnijih kandidata je kognitivno evocirani potencijal P300, pozitivan talas dugih latencija koji se javlja približno 300 milisekundi nakon prezentacije značajnog (ciljnog) stimulusa, i smatra se neuralnim korelatom pažnje, selektivne obrade informacija i radne memorije.

Cilj rada je ispitivanje značaja kognitivno evociranog potencijala P300 u identifikaciji i praćenju kognitivnih disfunkcija nakon IMU

Metode rada: Studija je sprovedena kao prospektivno istraživanje u koje je uključeno 60 pacijenata sa prvim klinički verifikovanim ishemijskim moždanim udarom (29 muškaraca i 31 žena, starosti od 44 -75 godina) i 30 zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi (16 žena i 14 muškaraca, starosti 45-68 godina). Bioelektrična aktivnost mozga registrovana je pomoću srebrno-hlorid elektroda koje su postavljane na centralnoj liniji skalpa, frontalno (Fz), centralno (Cz) i parijetalno (Pz) prema standardnom "10-20 međunarodnom sistemu." Za dobijanje P300 KEP korištena je "oddball" paradigma sa 80% neciljnih i 20% ciljnih stimulusa. Procena kognitivnog i afektivnog statusa sprovedena je primenom neuropsihološke testne baterije koja je uključivala: Mala skala za procenu mentalnog statusa (MMSE), Test praćenja traga forma A i B, Revidirana Vekslerova skala pamćenja (subtestove mentalne kontrole, verbalnog i vizuelnog raspona), Spielbergerov test anksioznosti i Bekova skala depresivnosti (BDI). Funkcionalni status bolesnika procenjen je Barthel indeksom (BI). Registracija P300 i neuropsihološka testiranja obavljena su u akutnoj fazi bolesti i tri meseca nakon moždanog udara.

Rezultati: Latencije P300 talasa kod pacijenata sa moždanim udarom bile su značajno duže u poređenju sa kontrolnom grupom nad svim posmatranim arealima mozga (Fz, Cz, Pz $p < 0,001$), a amplitude P300 su bile značajno manje kod obolelih samo na Pz elektrodi ($p = 0,02$). Uočena je tendencija oporavka: latencije su bile statistički značajno kraće tri meseca nakon prve registracije (Fz $p = 0,02$, Cz $p < 0,01$, Pz $p < 0,01$). Nasuprot tome, amplitude P300 potencijala se nisu značajno promenile tokom praćenog perioda. Zabeležena je negativna korelacija između latencije P300 i Barthel indeksa u akutnoj fazi (Fz $r = -0,58$, Cz $r = -0,36$, Pz $r = -0,45$; sve $p < 0,01$), kao i tri meseca nakon udara (Fz $r = -0,54$ $p = 0,015$, Cz $r = -0,42$ $p < 0,01$, Pz $r = -0,54$ $p < 0,01$). Takođe je pronađena statistički značajna korelacija između latencije P300 i rezultata na neuropsihološkim testovima pažnje i izvršnih funkcija.

Zaključak: Dijagnostički značaj P300 ogleda se u njegovoj sposobnosti da detektuje blage i subkliničke kognitivne deficite koji često ostaju neprimećeni standardnim neuropsihološkim testovima. Promene u parametrima P300 u ranoj fazi mogu imati prognostički značaj u predviđanju funkcionalnog oporavka pacijenata nakon IMU. Rezultati ovog istraživanja podržavaju uvođenje P300 kao komplementarne metode u proceni i longitudinalnom praćenju kognitivnih disfunkcija nakon IMU. U budućnosti, integracija P300 sa neuroimaging metodama i neuropsihološkim testovima mogla bi doprineti ranijem prepoznavanju pacijenata sa povećanim rizikom od trajnih kognitivnih oštećenja.

Ključne reči: P300, ishemijski moždani udar, potencijali izazvani događajem

ABSTRACT

Introduction: A large proportion of patients develop cognitive impairments after an ischemic stroke (IS), particularly in the domains of attention, working memory, and executive functions, which significantly affect quality of life and functional independence. Although standardized neuropsychological tests are most commonly used in clinical practice for the assessment of cognitive dysfunction, there is a growing need for objective neurophysiological markers that can accurately reflect the extent of impairment and help predict cognitive recovery. One of the most promising candidates is the P300 event-related potential (ERP), a positive wave of long latency that appears approximately 300 milliseconds after the presentation of a significant (target) stimulus and is considered a neural correlate of attention, selective information processing, and working memory.

The aim of this study was to investigate the significance of the P300 ERP in the identification and monitoring of cognitive dysfunction following IS.

Methods: This prospective study included 60 patients with a first clinically confirmed ischemic stroke (29 males and 31 females, aged 44-75 years) and 30 healthy controls (16 females and 14 males, aged 45-68 years). Brain bioelectrical activity was recorded using silver-chloride electrodes placed along the midline of the scalp—frontally (Fz), centrally (Cz), and parietally (Pz)—according to the standard international 10-20 system. An "oddball" paradigm was used to elicit the P300 ERP, with 80% non-target and 20% target stimuli. A neuropsychological test battery was administered to assess cognitive and affective status: the Mini-Mental State Examination (MMSE), Trail Making Test forms A and B (TMT-A/B), Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) subtests (mental control, verbal span, and visual span), Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, and the Beck Depression Inventory (BDI). Functional status was evaluated using the Barthel Index (BI). P300 and cognitive testing were performed in the acute phase and three months after stroke.

Results: P300 latencies were significantly longer in stroke patients compared to the control group across all observed brain regions (Fz, Cz, Pz; $p < 0.001$), while P300 amplitudes were significantly lower in patients only at the Pz electrode ($p = 0.02$). A trend toward recovery was observed: latencies were significantly shorter three months after the initial recording (Fz $p = 0.02$, Cz $p < 0.01$, Pz $p < 0.01$). In contrast, P300 amplitudes did not significantly change during the follow-up period. A negative correlation was found between P300 latency and the Barthel Index in the acute phase (Fz $r = -0.58$, Cz $r = -0.36$, Pz $r = -0.45$; all $p < 0.01$), as well as three months post-stroke (Fz $r = -0.54$ $p = 0.015$, Cz $r = -0.42$ $p < 0.01$, Pz $r = -0.54$ $p < 0.01$). There was also a statistically significant correlation between P300 latency and neuropsychological test results of attention and executive function.

Conclusion: The diagnostic value of the P300 lies in its ability to detect mild and subclinical cognitive deficits that often remain unnoticed by standard neuropsychological tests. Early changes in P300 parameters may have prognostic significance in predicting functional recovery in patients after ischemic stroke. The findings of this study support the implementation of P300 as a complementary tool for the assessment and longitudinal monitoring of cognitive dysfunction following ischemic stroke. In the future, integration of P300 with neuroimaging techniques and neuropsychological assessments could contribute to earlier identification of patients at increased risk of persistent cognitive impairment.

Keywords: P300, ischemic stroke, event-related potentials

HEPATOPROTEKTIVNA SVOJSTVA SURUTKE NA OŠTEĆENJE JETRE IZAZVANO ALKOHOLOM

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF WHEY IN ALCOHOL-INDUCED LIVER DAMAGE

Ivan Radić¹, Biljana Zogović¹

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Institut za patološku fiziologiju

SAŽETAK

Uvod: Alkoholna bolest jetre predstavlja globalni zdravstveni problem, sa kompleksnom patogenezoj koja uključuje oksidativni stres, inflamaciju i poremećaj metabolizma lipida. Surutka, kao prirodni proteinski kompleks, vekovima se koristi u ishrani i tradicionalnoj medicini, a svojim jedinstvenim sastavom može imati protektivno dejstvo na jetru. Ovaj rad sistematizuje dosadašnja saznanja iz literature o potencijalnim hepatoprotektivnim efektima surutke u kontekstu alkoholne bolesti jetre.

Glavni deo rada: Ključne komponente surutke, uključujući laktoferin, beta-laktoglobulin i alfa-laktalbumin, pokazuju antioksidativne, antiinflamatorne i imunomodulatorne osobine. Surutka može delovati na više nivoa: (1) povećanjem kapaciteta antioksidativne odbrane stimulacijom enzima kao što su superoksid dismutaza i katalaza, (2) modulacijom inflamatornih puteva inhibicijom NF- κ B i smanjenjem proizvodnje TNF- α i (3) poboljšanjem metabolizma lipida u hepatocitima. Posebno se ističe visok sadržaj cisteina, vodećeg za sintezu glutatona - najvažnijeg endogenog antioksidansa u jetri. Istraživanja na životinjama ukazuju da suplementacija surutkom može sprečiti nastanak steatoze i fibroze, dok su podaci iz kliničke prakse još uvek ograničeni.

Zaključak: Prema dostupnoj literaturi, surutka se pokazala kao potencijalni prirodni agens u prevenciji i podršci lečenju alkoholne bolesti jetre. Ipak, potrebna su dodatna klinička istraživanja kako bi se njena efikasnost kod ljudi potvrdila, budući da su postojeće studije uglavnom sprovedene na animalnim modelima.

Ključne reči: surutka, alkoholna bolest jetre, antioksidansi, inflamacija

ABSTRACT

Introduction: Alcohol-related liver disease is a global health problem characterized by a complex pathogenesis involving oxidative stress, inflammation, and dysregulation of lipid metabolism. Whey, a natural protein complex with a long history of use in nutrition and traditional medicine, may have hepatoprotective effects due to its unique composition. This paper reviews current knowledge on whey's potential hepatoprotective effects in alcohol-related liver disease.

Main Text: Whey contains lactoferrin, beta-lactoglobulin and alpha-lactalbumin, which have antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. Whey may act through multiple mechanisms: (1) enhancing antioxidant defense by stimulating enzymes such as superoxide dismutase and catalase, (2) modulating inflammatory pathways by inhibiting NF- κ B and reducing TNF- α production, and (3) improving lipid metabolism in hepatocytes. Whey's high cysteine content is especially important for the synthesis of glutathione, the liver's most important endogenous antioxidant. Animal studies suggest that whey supplementation can prevent the onset of steatosis and fibrosis, but clinical data in humans are still limited.

Conclusion: According to the available literature, whey has shown potential as a natural agent in the prevention and supportive treatment of alcoholic liver disease. However, further clinical research is needed to confirm its effectiveness in humans, as existing studies have been conducted primarily on animal models.

Keywords: whey, alcoholic liver disease, antioxidants, inflammation

FENOTIPSKE I FUNKCIONALNE KARAKTERISTIKE HUMANIH MIJELOIDNIH SUPRESORSKIH ČELIJA DIFERENTOVANIH IN VITRO OD MONOCITA POD UTICAJEM FAKTORA STIMULACIJE GRANULOCITNIH/MAKROFAGNIH KOLONIJA, INTERLEUKINA 6 I PROSTAGLANDINA E2

PHENOTYPIC AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF HUMAN MYELOID SUPPRESSOR CELLS DIFFERENTIATED IN VITRO FROM MONOCYTES UNDER THE INFLUENCE OF GRANULOCYTE/MACROPHAGE COLONY STIMULATING FACTOR, INTERLEUKIN 6 AND PROSTAGLANDIN E2

Bojan Joksimović¹

1 MF Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, BiH

SAŽETAK

Uvod: Mijeloidne supresorske ćelije (MDSC), otkrivene kao jedan od glavnih faktora koji pokreću progresiju tumora, takođe su uključene u povoljne efekte u autoimunskim bolestima, ali njihova uloga nije u potpunosti poznata.

Ciljevi: Protokoli za diferencijaciju MDSC dobijenih iz humanih monocita in vitro nisu u potpunosti uspostavljeni, posebno sa aspekta uloge prostaglandina E2 (PGE2) u indukciji MDSC in vivo, stoga je cilj našeg istraživanja bio da vidimo koji je protokol najbolji za diferencijaciju MDSC.

Metodologija: Metodologija istraživanja obuhvatala je izolaciju mononuklearnih ćelija iz periferne krvi korišćenjem metoda adhezije i magnetnog sortiranja. Te ćelije su dalje diferencirane u monocitne mijeloidne supresorske ćelije (M-MDSC) i nezrele dendritske ćelije (iDC), a zatim su analizirane njihove morfološke i funkcionalne karakteristike, uključujući supresivnu aktivnost i sposobnost indukcije polarizacije T ćelija. Za procenu fenotipskih i funkcionalnih promena korišćene su tehnike kao što su protočna citometrija, analiza citokina i statistička obrada podataka.

Rezultati: Naši rezultati su pokazali da su GM-CSF i IL-6 neophodni za indukciju CD33+HLA-DR^{low}CD14+CD209-MDSC in vitro. Međutim, dodavanje PGE2 koktelu GM-CSF/IL-6 dodatno je povećao ekspresiju CD14 i CCR7 a smanjio ekspresiju CD1a, HLA-DR, CD209, CD16, CD11c, CD11b na ovim ćelijama. MDSC indukovane u prisustvu PGE2 ispoljile su više nivoe CD39, PD1L, ILT-3 i ILT-4, i proizvodile su veće koncentracije TGF-β i IL-27, i manje koncentracije IL-1β, IL-10, IL-23 i TNF-α nakon stimulacije LPS/IFN-γ, u poređenju sa MDSC indukovanim sa GM-CSF/IL-6. U populaciji aloreaktivnih T ćelija koje su kultivisane zajedno sa PGE2 indukovanim MDSC bilo je više CD4+GATA-3+ T ćelija koje proizvode IL-4 a manje CD4+RORγt+ T ćelija koje proizvode IL-17. Takođe bila je veća zastupljenost CD8+ T ćelija koje proizvode IFN-γ ali ne i CD4+IFN-γ+ T ćelija. Interesantan je nalaz je da su PGE2- MDSC smanjivale procenat aloreaktivnih CD4+CD25^{hi}FoxP3+TGF-β Tregs, ali su značajno povećale procenat CD4+IL-10+FoxP3-IL-4- Tr-1 i CD8+IL10+ T ćelija, u poređenju sa MDSC indukovanih samo u prisustvu GM-CSF/IL-6.

Zaključci: U zaključku se može istaći da PGE2 potencira supresivni fenotip i funkcije MDSC indukovanih u prisustvu GM-CSF/IL-6 i da je ovaj protokol za diferencijaciju MDSC pokazao najbolje rezultate, naročito jer mijenja mehanizme uključene u indukciju Tregs, što bi moglo biti važno od značaja u razvoju strategija fokusiranih na terapijske efekte MDSC kod tumora i autoimunskih bolesti.

Ključne reči: MDSC, prostaglandin E2, Interleukin 6

ABSTRACT

Introduction: Myeloid derived suppressor cells (MDSC), discovered as one of the major factors driving tumor progression, are also involved in beneficial effects during the course of autoimmune diseases, but their role is not fully understood.

Aim: The protocols for the in vitro differentiation of MDSCs derived from human monocytes have not been fully established, particularly regarding the role of prostaglandin E2 (PGE2) in the induction of MDSCs in vivo. Therefore, the aim of our research was to determine which protocol is most effective for MDSC differentiation.

Methods: The methodology involved isolating mononuclear cells from peripheral blood using adherence and magnetic sorting techniques. These cells were then differentiated into monocytic myeloid-derived suppressor cells (M-MDSC) and immature dendritic cells (iDC), with subsequent analysis of their morphology and functional characteristics, including suppressive activity and ability to induce T cell polarization. Techniques such as flow cytometry, cytokine analysis, and statistical evaluation were used to assess phenotypic and functional changes under the influence of various factors like GM-CSF, IL-6, PGE2, LPS, and IFN-γ.

Results: Here we found that GM-CSF and IL-6 were required for the induction of CD33+HLA-DR^{low}CD14+CD209-MDSC in vitro. However, the addition of PGE2 to GM-CSF/IL-6 cocktail up-regulated additionally CD14 and CCR7, and down-regulated the expression of CD1a, HLA-DR, CD209, CD16, CD11c, CD11b on these cells. PGE2-induced MDSC expressed higher levels of CD39, PD1L, ILT-3 and ILT-4, and produced higher amounts of TGF-β and IL-27, and lower amounts of IL-1β, IL-10, IL-23 and TNF-α after LPS/IFN-γ stimulation, compared to GM-CSF/IL-6-induced MDSC. Alloreactive T cells co-cultured with PGE2-induced MDSC contained more IL-4-producing CD4+GATA-3+ T cells, and less IL-17-producing CD4+RORγt+ T cells, as well as IFN-γ-producing CD8+ T cells, but not CD4+IFN-γ+ T cells. Interestingly, PGE2-induced MDSC generated a smaller percentage of alloreactive CD4+CD25^{hi}FoxP3+TGF-β Tregs, but increased significantly the percentage of CD4+IL-10+FoxP3-IL-4- Tr-1 and CD8+IL10+ T cells, compared to GM-CSF/IL-6-induced MDSC.

Conclusion: Therefore, PGE2 potentiates the suppressive phenotype and functions of GM-CSF/IL-6-induced MDSC, and that this protocol for MDSC differentiation showed the best results, especially it changed the mechanisms involved in Treg induction, which could be important in development of therapeutic strategies focused on MDSC-related effects in tumors and autoimmune diseases.

Key words: MDSC, prostaglandin E2, interleukin 6

ANTITUMORSKI POTENCIJAL HALOGENIRANOG BOROKSINA

ANTITUMOR POTENTIAL OF HALOGENATED BOROXINE

Nikolina Elez-Burnjaković¹

1 Medicinski fakultet Foča, Univerzitet Istočno Sarajevo, Foča, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Potraga za novim terapeutcima u liječenju kancera je stalno u fokusu istraživanja. Dosadašnja istraživanja su pokazala da je halogenirani boroksin - $K_2(B_3O_3F_4OH)$ efikasan antiproliferativni agens prema tumorskim ćelijskim linijama, sa blagim antiproliferativnim dejstvom prema netumorskim ćelijskim linijama, na koji inhibitorno djeluju visoke koncentracije kalcijumovih jona.

Cilj rada: Ovim istraživanjem se ispitaio uticaj halogeniranog boroksina na indukciju autofagije, odnosno ekspresiju autofagno vezanih gena, kao potencijalnog citotoksičnog mehanizma halogeniranog boroksina prema tumorskim ćelijskim linijama, kao i metabolički fenotip. Studija je sprovedena na humanim tumorskim i netumorskim ćelijskim linijama.

Metode rada: U log fazi ćelije humanog karcinoma mokraćnog mjehura 5637, humanog melanoma GR-M i limfociti periferne krvi su pasažirani i nakon 24h inkubacije tretirani. Korištene su koncentracije halogeniranog boroksina od 0,05, 0,1, 0,2, 0,4 i 0,8 mg/ml. Negativna kontrola je predstavljala ćelije u normalnom fiziološkom stanju sa kompletnim medijumom, dok je pozitivnoj kontroli izazvana autofagija gladovanjem, ćelije su uzgajane bez fetalnog goveđeg seruma. Za potrebe evaluacije citotoksičnosti halogeniranog boroksina Alamar blue test. Detekcija autofagije je rađena pomoću komercijalnog eseja za detekciju signala autofagozoma na epifluorescentnom mikroskopu. Glikoliza i oksidativna fosforilacija su mjerene komercijalnim The XFCell Energy Phenotype testom. Mjerenje relativne genske ekspresije BECN1, BCL-2, p62/SQSTM i DRAM1 gena je rađeno real-time PCR-om.

Rezultati: Halogenirani boroksin ima specifično citotoksično dejstvo prema tumorskim ćelijama i neznatno citotoksično dejstvo prema netumorskim ćelijama. Procenat inhibicije proliferacije ćelija raste povećanjem koncentracije halogeniranog boroksina, te ima dozno specifičan efekat. Eksperimenti potvrđuju da halogenirani boroksina utiče na stopu proliferacije tumorskih ćelija preko autofagije i modifikuje metabolički fenotip.

Analiza genske ekspresije je pokazala da je efikasnost halogeniranog boroksina vezana za značajne promjene u ekspresiji autofagno specifičnih gena.

Zaključak: Halogenirani boroksin remeti bioenergetski metabolizam, mijenja ekspresiju gena i dovodi do povećanja osjetljivosti tumorskih ćelija ka apoptozi.

Ključne riječi: halogenirani boroksin, autofagija, citotoksičnost, tumorske ćelije

ABSTRACT

Introduction: The search for new therapeutic agents in cancer treatment remains a central focus of research. Previous studies have shown that halogenated boroxine - $K_2(B_3O_3F_4OH)$ - is an effective antiproliferative agent against tumor cell lines, with mild antiproliferative effects on non-tumor cell lines, which are inhibited by high concentrations of calcium ions.

Aim of the study: This research investigated the effect of halogenated boroxine on the induction of autophagy, specifically the expression of autophagy-related genes, as a potential cytotoxic mechanism of halogenated boroxine against tumor cell lines, as well as the metabolic phenotype. The study was conducted on human tumor and non-tumor cell lines.

Methods: After the initial 24 h, human bladder cancer 5637 cells, human melanoma GR-M cells, and peripheral blood lymphocytes, were treated with halogenated boroxine at final concentrations of 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, and 0.8 mg/mL and incubated for an additional 24 h. The negative control consisted of cells in normal physiological conditions with complete medium, while the positive control was established by inducing autophagy through starvation, culturing the cells without fetal bovine serum. Cytotoxicity of halogenated boroxine was evaluated using the Alamar Blue assay. Autophagy detection was performed using a commercial assay for autophagosome signal detection under an epifluorescence microscope. Glycolysis and oxidative phosphorylation were measured using the commercial XF Cell Energy Phenotype Test. The relative gene expressions of BECN1, BCL-2, p62/SQSTM, and DRAM1 genes were measured using real-time PCR.

Results: Halogenated boroxine exhibits specific cytotoxic effects on tumor cells and minimal cytotoxic effects on non-tumor cells. The percentage of cell proliferation inhibition increases with higher concentrations of halogenated boroxine, demonstrating a dose-dependent effect. Experiments confirm that halogenated boroxine affects tumor cell proliferation via autophagy and modifies the metabolic phenotype. Gene expression analysis revealed that the efficacy of halogenated boroxine is associated with significant changes in the expression of autophagy-specific genes.

Conclusion: Halogenated boroxine disrupts bioenergetic metabolism, alters gene expression, and increases the sensitivity of tumor cells to apoptosis.

Keywords: halogenated boroxine, autophagy, cytotoxicity, tumor cells

MIOTONIČNE DISTROFIJE - MIŠIĆNE BOLESTI PO NAZIVU, SISTEMSKE U SUŠTINI

MYOTONIC DYSTROPHIES - MUSCULAR DISEASES IN NAME, SISTEMIC IN ESSENCE

Milorad Vujnić¹

1 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Miotonične distrofije tipa 1 i 2 (MD1 i MD2) predstavljaju nasljedna, sporo progresivna, multisistemska oboljenja. Pored zahvaćenosti mišića, koja se klinički manifestuje slabošću, hipotrofijom i miotonijom, pogođeni su i brojni drugi organi i organski sistemi. Uprkos velikom napretku u razumijevanju patofizioloških procesa koji su u osnovi ovih oboljenja, još uvijek postoji niz nepoznanica koje otvaraju mogućnosti za dalja istraživanja. Između MD1 i MD2 postoje određene, prvenstveno etiopatogenetske, sličnosti, ali i značajne razlike, koje se najbolje oslikavaju kroz različitu kliničku prezentaciju bolesti (1).

Glavni dio rada: MD1 je najčešći oblik mišićne distrofije kod odraslih, nasljeđuje se autozomno-dominantno, a nastaje zbog ekspanzije trinukleotidnih CTG (citozin-timin-guanin) ponovaka na hromozomskom lokusu 19q13.3 u 3' nekodirajućoj sekvenci (3' untranslated region, 3'UTR) DMPK (engl. dystrophin myotonia protein kinas) gena (2). Glavni patogenetski mehanizam bolesti predstavlja toksični učinak mutirane ribonukleinske kiseline (RNK) nastale prepisom izmjenjenog DMPK gena (3). MD2 je autozomno-dominantno nasljedna bolest uzrokovana mutacijom u intronu 1 CNBP gena (engl. CCHC-type zinc finger nucleic acid-binding protein). To je bolest ponovaka kao i MD1, ali kod MD2 postoji ekspanzija kvadrupleta nukleotida CCTG (citozin-citozin-timin-guanin) u navedenom genu (4,5). Iako su genetički različite, MD1 i MD2 dijele zajedničke patogenetske mehanizme. Smatra se da je osnovni patofiziološki mehanizam u nastanku MD2, slično kao i kod MD1, stvaranje i akumulacija mutirane informacione RNK (iRNK). MD1 je prava multisistemska bolest koja zahvata mnoge organe i organske sisteme, što je uslovljeno njenom patofiziologijom. Kardinalni znaci bolesti su mišićna slabost, miotonija i rana katarakta. Međutim, ovi pacijenti pate i od srčanih, respiratornih, gastroenteroloških i endokrinoloških poremećaja, a imaju i poremećaje centralnog i perifernog nervnog sistema i kože (6).

MD2 obično ima blažu kliničku sliku u odnosu na MD1, koja je često izrazito varijabilna, kasniji početak i bolju prognozu (7). Najčešće i najizraženije tegobe kod MD2 bolesnika jesu slabost i zamorljivost proksimalne muskulature nogu i bolovi u mišićima. Zbog navedene izražene fenotipske varijabilnosti i velikog broja pacijenata sa blagim tegobama, bolest često ostaje nedijagnosticirana (1). Ako se pacijenti i obrate ljekaru njihove tegobe se često pripisuju „zamor“ mišića, „ishijas“, drugim radikulopatijama, artritisu, fibromijalgiji ili neželjenim efektima statina (8).

Multisistemska afekcija u MD2 je prisutna, ali obično blažeg stepena u odnosu na MD1. Između MD1 i MD2 bolesnika postoji razlika u učestalosti i profilu metaboličkih i hemodinamskih poremećaja i sa njima povezanih komplikacija. Iako je mišićna slabost kod oboljelih od MD2 manje izražena u odnosu na one sa MD1, a samim tim sedentarni način života vjerovatno manje zastupljen, izgleda da bolesnici sa MD2 češće imaju metabolička oštećenja (9).

Zaključak: Miotonične distrofije predstavljaju oboljenja koja zahvataju mnoge organske sisteme. Kausalna terapija miotoničnih distrofija još uvijek ne postoji, te je od suštinske važnosti prevencija i liječenje komplikacija povezanih sa MD, što značajno poboljšava kvalitet života i produžava životni vijek oboljelih (6,10). Ipak, kliničke studije sa primjenom kausalne, genske, terapije kod MD su u toku. Iz tog razloga neophodno je dobro poznavanje svih multisistemskih poremećaja u ovim bolestima kako bi se efikasno pratili efekti terapije i potencijalni razvoj njenih neželjenih dejstava (9).

Ključne riječi: Miotonične distrofije tipa 1 i 2, etiopatogeneza, klinička slika, multisistemska afekcija, metabolički poremećaji

ABSTRACT

Introduction: Myotonic dystrophies type 1 and 2 (MD1 and MD2) are inherited, slowly progressive, multisystemic diseases. In addition to muscle involvement, which is clinically manifested by weakness, hypotrophy and myotonia, numerous other organs and organ systems are also affected. Despite great progress in understanding the pathophysiological processes underlying these diseases, there are still a number of unknowns that open up opportunities for further research. Between MD1 and MD2 there are certain, primarily etiopathogenetic, similarities, but also significant differences, which are best illustrated through the different clinical presentation of the disease (1).

Main part of the paper: MD1 is the most common form of muscular dystrophy in adults, inherited in an autosomal dominant manner, and is caused by the expansion of trinucleotide CTG (cytosine-thymine-guanine) repeats at chromosome locus 19q13.3 in the 3' untranslated region (3'UTR) of the DMPK (dystrophin myotonia protein kinase) gene (2). The main pathogenetic mechanism of the disease is the toxic effect of mutated ribonucleic acid (RNA) produced by transcription of the altered DMPK gene (3). MD2 is an autosomal dominant inherited disease caused by a mutation in intron 1 of the CNBP (CCHC-type zinc finger nucleic acid-binding protein) gene. It is a disease of repeats like MD1, but in MD2 there is an expansion of the quadruplet of nucleotides CCTG (cytosine-cytosine-thymine-guanine) in the aforementioned gene (4,5). Although genetically distinct, MD1 and MD2 share common pathogenetic mechanisms. The basic pathophysiological mechanism in the development of MD2, similar to MD1, is thought to be the formation and accumulation of mutated messenger RNA (mRNA).

MD1 is a true multisystem disease that affects many organs and organ systems, which is conditioned by its pathophysiology. The cardinal signs of the disease are muscle weakness, myotonia, and early cataracts. However, these patients also suffer from cardiac, respiratory, gastroenterological, and endocrine disorders, and also have disorders of the central and peripheral nervous systems and skin (6).

MD2 usually has a milder clinical picture compared to MD1, which is often highly variable, a later onset and a better prognosis (7). The most common and most pronounced complaints in MD2 patients are weakness and fatigue of the proximal leg muscles and muscle pain. Due to the aforementioned pronounced phenotypic variability and the large number of patients with mild complaints, the disease often remains undiagnosed (1). If patients do seek medical attention, their complaints are often attributed to muscle "fatigue", "sciatica", other radiculopathies, arthritis, fibromyalgia or side effects of statins (8).

Multisystem involvement in MD2 is present, but usually of a milder degree compared to MD1. There is a difference between MD1 and MD2 patients in the frequency and profile of metabolic and hemodynamic disorders and their associated complications. Although muscle weakness is less pronounced in patients with MD2 compared to those with MD1, and therefore a sedentary lifestyle is probably less prevalent, it seems that patients with MD2 have more frequent metabolic impairments (9).

Conclusion: Myotonic dystrophies are diseases that affect many organ systems. Causal therapy for myotonic dystrophies does not yet exist, and prevention and treatment of complications associated with MD are of essential importance, which significantly improves the quality of life and prolongs the life expectancy of patients (6,10). However, clinical studies with the application of causal, gene, therapy in MD are ongoing. For this reason, a good knowledge of all multisystem disorders in these diseases is necessary in order to effectively monitor the effects of therapy and the potential development of its adverse effects (9).

Keywords: Myotonic dystrophies types 1 and 2, etiopathogenesis, clinical picture, multisystem affection, metabolic disorders

ZNAČAJ MIKROELEMENATA U ISHRANI

THE IMPORTANCE OF MICROELEMENTS IN NUTRITION

Goran Vasić¹

1 Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Fakultet fizičkog vaspitanja i sporta, Pale
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Mikroelementi, ili elementi u tragovima, predstavljaju grupu minerala koji su neophodni za pravilno funkcionisanje ljudskog organizma, iako se nalaze u veoma malim količinama. Iako se često koriste različiti vitaminske i multimineralne dodaci, mnogi ne obraćaju dovoljno pažnje na mikroelemente. Ljudskom organizmu je potrebno oko 72 različita mikroelementa, kako bi bio u stanju da održava svoje fiziološke procese u ravnoteži. Međutim, većina tih elemenata nije prisutna u dovoljnoj meri u zemljištu ili hrani koju svakodnevno unosimo, zbog čega se često ne zadovoljavaju potrebe organizma.

Većina mikroelemenata se nalazi u nekim vrstama ribe i morskih plodova. Na primer, mnogi od ovih elemenata, poput joda, selena i cinka, mogu se pronaći u ribama i plodovima mora. Za osobe koje ne konzumiraju morske plodove, dodatni izvori ovih elemenata mogu biti kvalitetni multimineralni suplementi. Na taj način, mikroelementi mogu pomoći u očuvanju zdravlja i povećanju fizičkih i mentalnih sposobnosti, naročito među sportistima i osobama sa intenzivnim fizičkim aktivnostima.

Mikroelementi imaju značajan uticaj na zdravlje organizma. Iako ih unosimo u malim količinama, njihova uloga u biološkim procesima je neprocenjiva. Na primer, gvožđe je ključno za transport kisika kroz krvotok, a njegov nedostatak može dovesti do umora i smanjene energičnosti. Nedostatak joda može izazvati probleme sa štitnom žlezdom i mentalnim sposobnostima, dok manjak cinka može ometati imuni sistem i zarastanje rana. Hrom, sa druge strane, igra ključnu ulogu u metabolizmu glukoze, a njegov deficit može doprineti razvoju dijabetesa tipa 2.

Pored toga, mikroelementi imaju i dugoročan uticaj na zdravlje, uključujući potencijalnu povezanost sa dužinom života. Neke studije sugerišu da određeni mikroelementi mogu smanjiti rizik od hroničnih bolesti i usmeriti organizam ka optimalnom funkcionisanju. Na primer, selen se smatra važnim za zaštitu od oksidativnog stresa, koji može oštetiti ćelije i dovesti do nastanka različitih bolesti. Zbog toga je neophodno obratiti pažnju na unos mikroelemenata kroz ishranu ili suplemente.

Nažalost, moderna proizvodnja hrane često uključuje metode koje smanjuju količinu mikroelemenata u namirnicama. Procesi poput industrijskog uzgoja, čuvanja hrane i njene obrade mogu ukloniti mnoge od ovih važnih nutrijenata. Zbog toga je unos kvalitetnih vitaminskih i mineralnih dodataka postao potreban, kako bi se kompenzovali nedostaci u ishrani i obezbedilo optimalno zdravlje.

Zaključno, mikroelementi igraju nezamenjivu ulogu u zdravlju i fizičkim sposobnostima, a njihov deficit može dovesti do različitih zdravstvenih problema. S obzirom na to da savremeni načini obrade hrane mogu smanjiti njihov sadržaj, upotreba dodataka postaje važna kompenzacija za ostvarivanje optimalnog zdravlja.

ABSTRACT

Microelements, or trace elements, represent a group of minerals that are necessary for the proper functioning of the human body, although they are found in very small amounts. Although various vitamin and multimineral supplements are often used, many do not pay enough attention to microelements. The human body needs about 72 different microelements in order to be able to maintain its physiological processes in balance. However, most of these elements are not present in sufficient quantities in the soil or in the food that we consume every day, which is why the body's needs are often not met.

Most trace elements are found in some types of fish and seafood. For example, many of these elements, such as iodine, selenium and zinc, can be found in fish and seafood. For people who do not consume seafood, additional sources of these elements can be high-quality multimineral supplements. In this way, microelements can help preserve health and increase physical and mental abilities, especially among athletes and people with intense physical activities.

Microelements have a significant impact on the health of the body. Although we ingest them in small amounts, their role in biological processes is invaluable. For example, iron is crucial for the transport of oxygen through the bloodstream, and its deficiency can lead to fatigue and reduced energy. Iodine deficiency can cause problems with the thyroid gland and mental abilities, while zinc deficiency can interfere with the immune system and wound healing. Chromium, on the other hand, plays a key role in glucose metabolism, and its deficiency can contribute to the development of type 2 diabetes.

In addition, micronutrients also have long-term effects on health, including a potential link to longevity. Some studies suggest that certain micronutrients can reduce the risk of chronic diseases and direct the body towards optimal functioning. For example, selenium is considered important for protection against oxidative stress, which can damage cells and lead to various diseases. Therefore, it is necessary to pay attention to the intake of microelements through nutrition or supplements.

Unfortunately, modern food production often includes methods that reduce the amount of trace elements in foods. Processes such as industrial farming, food storage and processing can remove many of these important nutrients. Therefore, the intake of high-quality vitamin and mineral supplements has become necessary, in order to compensate for nutritional deficiencies and ensure optimal health.

In conclusion, microelements play an irreplaceable role in health and physical abilities, and their deficit can lead to various health problems. Given that modern food processing methods can reduce their content, the use of supplements becomes an important compensation for achieving optimal health.

Key words: microelements, health, nutrition, supplementation

BEZBEDNOST PRIMENE LEKOVA U TRUDNOĆI

SAFETY OF DRUG USE DURING PREGNANCY

Aleksandar Rašković¹, Olga Sič Horvat¹¹ Katedra za Farmakologiju i Toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

SAŽETAK

Prioritet farmakoterapije u trudnoći predstavlja primenu onih lekova čija bezbednost garantuje da korist njihove upotrebe značajno prevazilazi rizik izazvan lekom. Sa druge strane, osnovni etički principi kliničke farmakologije nas upozoravaju da se lek može primenjivati u nekoj populaciji samo ukoliko su u njoj ispitani i potvrđeni njegova bezbednost i efikasnost. Kako se klasične kliničke studije na populaciji trudnica ne sprovode iz etičkih razloga, saznanja o bezbednosnom profilu leka u trudnoći proizilaze na osnovu rezultata ispitivanja na laboratorijskim životinjama, registara pojedinačnih slučajeva primene leka u trudnoći, retrospektivnih i opservacionih ispitivanja.

U cilju sagledavanja bezbednosti upotrebe lekova u trudnoći, nacionalna regulatorna tela su formirala kategorizacije sigurnosti primene lekova u trudnoći. Ipak, nedostaci postojećih klasifikacija su posledica činjenice da su kategorije kojima lek pripada primarno utvrđene na osnovu rezultata pretkliničkih, a ne na osnovu studija na ljudima. Isto tako, postojeće klasifikacije lekova su često dovodile do zabune i lošeg informisanja o stvarnom značenju kategorije i pretpostavljenom riziku za upotrebu leka u trudnoći.

Zbog toga se od 2015. godine predlaže novi sistem kategorizacije lekova, koji podrazumeva da svi registrovani lekovi treba da imaju sažeti prikaz dostupnih podataka o bezbednosti primene u trudnoći (PLLR - pregnancy and lactation labeling rule., tj. da se realan bezbednosni profil nekog leka u smislu primene u trudnoći ne može proceniti samo na osnovu pripadnosti nekoj od kategorija u okviru postojećih klasifikacija).

Bezbednost primene lekova u trudnoći se razmatra sa stanovišta njihovog uticaja na trudnicu, placentu, plod ali i na dužinu i tok trudnoće. Organizam trudnice se tokom trudnoće fiziološki menja pod uticajem hormona, zbog čega se menjaju farmakokinetičke i farmakodinamske osobine lekova. U drugom i trećem trimestru se povećava količina vode, čime se menja distribucija lekova tj. hidrosolubilni lekovi se raspoređuju u većoj količini tečnosti i postižu niže koncentracije od očekivanih. Povećanje masnog tkiva trudnice će sa druge strane smanjiti koncentracije liposolubilnih lekova.

Pored farmakokinetike, promenjena je i farmakodinamika tj. odgovor organizma trudnice na lek, kao i osetljivost organa na lekove. Bezbednost primene lekova u trudnoći zavisi i od njihovog uticaja na placentu. Izlaganje placente ksenobiotičkim supstancama poput fibrinolitika ili kadmijuma, dovodi do odlublivanja i smrti njenih ćelija, a time i do potencijalno fatalnog ishoda po plod. Štetna delovanja leka na plod uslovljena su lekom i vremenom njegove primene.

Sam plod je najosetljiviji na ksenobiotike, a time i na primenu lekova, u periodu organogeneze - tj. od 20. do 60. dana gestacije, jer je tada najveća verovatnoća da primena leka dovede do malformacija ploda. Primenjeni u drugom i trećem trimestru, lekovi najčešće ne dovode do malformacija i teratogenog delovanja, ali mogu ispoljiti farmakološka neželjena delovanja na plod i uticati na trajanje trudnoće.

Na kraju, svaka trudnica ima pravo na adekvatnu terapiju, a iz grupe postojećih lekova za određene indikacije potrebno je odabrati one koji se dovoljno dugo nalaze u prometu i za koje smo sigurni da su bezbedni za plod.

Ključne reči: farmakoterapija u trudnoći, teratogeni rizik, farmakokinetika i farmakodinamika u trudnoći

ABSTRACT

The priority of pharmacotherapy during pregnancy is the use of medications whose safety ensures that the benefits of their use significantly outweigh the risks associated with the drug. On the other hand, the fundamental ethical principles of clinical pharmacology remind us that a drug can only be used in a particular population if its safety and efficacy have been studied and confirmed within that population. Since classical clinical studies on pregnant women are not conducted for ethical reasons, knowledge about the safety profile of drugs in pregnancy is based on data from animal studies, registries of individual cases of drug use during pregnancy, retrospective, and observational studies.

To better assess the safety of drug use during pregnancy, national regulatory bodies have established safety categorization systems. However, existing classifications have limitations because drug categories are primarily determined based on preclinical studies rather than human studies. Moreover, current drug classifications often lead to confusion and misinformation about the actual meaning of the category and the presumed risk associated with drug use during pregnancy.

Therefore, since 2015, a new categorization system has been proposed, requiring all registered drugs to include a summarized review of available data on their safety during pregnancy (PLLR - Pregnancy and Lactation Labeling Rule). This approach emphasizes that a drug's actual safety profile regarding pregnancy use cannot be evaluated solely based on its category under existing classification systems.

The safety of drug use during pregnancy is evaluated from the perspective of its effects on the pregnant woman, the placenta, the fetus, and the duration of the pregnancy. The pregnant woman's body undergoes physiological changes under hormonal influence during pregnancy, altering the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. In the second and third trimesters, the increase in body water changes drug distribution - hydrophilic drugs distribute into a larger volume of fluid and thus reach lower concentrations than expected. An increase in maternal adipose tissue, on the other hand, reduces the concentrations of lipophilic drugs.

Besides pharmacokinetics, pharmacodynamics also changes - the pregnant woman's response to drugs and the sensitivity of organs to drugs are altered. Drug safety during pregnancy also depends on the effect of the drug on the placenta. Exposure of the placenta to xenobiotics such as fibrinolytics or cadmium can lead to detachment and death of placental cells, potentially resulting in fatal outcomes for the fetus.

Harmful effects of a drug on the fetus depend on the drug itself and the timing of its administration. The fetus is most sensitive to xenobiotics, including drugs, during the period of organogenesis - from the 20th to the 60th day of gestation - when there is the highest likelihood that drug use will cause fetal malformations. When administered in the second and third trimesters, drugs usually do not cause malformations or teratogenic effects but may have pharmacological adverse effects on the fetus and influence the duration of pregnancy.

Ultimately, every pregnant woman has the right to appropriate therapy, and from the available drug options for specific indications, it is necessary to choose those that have been in use for a sufficiently long time and whose safety for the fetus is well established.

Keywords: pharmacotherapy in pregnancy, teratogenic risk, pregnancy pharmacokinetics and pharmacodynamics

KONZUMIRANJE DIJETETSKIH SUPLEMANATA I BILJNIH PROIZVODA ZA UBLAŽAVANJE STRESA MEĐU STUDENATIMA MEDICINE PRE I POSLE PANDEMIJE COVID-19

CONSUMPTION OF DIETARY SUPPLEMENTS AND HERBAL PRODUCTS FOR STRESS RELIEF AMONG MEDICAL STUDENTS BEFORE AND AFTER THE COVID-19 PANDEMIC

Zorica Stanojević Ristić¹, Edin Karišik², Mirjana Dejanović³

1 Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

2 Odeljenje interne medicine, Opšta bolnica Novi Pazar, Novi Pazar, Srbija

3 Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Tržište dijetetskih suplemenata (DS) i biljnih proizvoda (BP) koje se bavi problemom negativnih efekata stresa na zdravlje populacije kontinuirano raste tokom zadnjih nekoliko godina¹. Unos ovih proizvoda povećao se naročito tokom pandemije Covid-19 kako bi se stanovništvo zaštitilo od bolesti². Interesantno je da su studenti koji su koristili DS tokom perioda pandemije pokazali bolje rezultate intrinzičke motivacije u post-Covid periodu, od onih koji to nisu³. Pored toga, tokom perioda pandemije uočena je i veća učestalost mentalnih problema povezanih sa stresom (anksioznost, depresija) kod studenata medicine u odnosu na opštu populaciju i zdravstvene radnike⁴. S tim u vezi, literature koja se odnosi na upotrebu ovih preparata u post-pandemijskim okolnostima je jako oskudna. Cilj rada: Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita i uporedi korišćenje DS i BP za ublažavanje stresa kod studenata medicine pre i nakon pandemije Covid-19.

Metode rada: Studijom preseka obuhvaćeno je 168 studenata medicine Univerziteta u Prištini, upisanih u šk. 2019/2020 i 157 studenata medicine upisanih u šk. 2023/2024 godinu. Ispitanici su anketirani putem anonimnog upitnika tokom decembra 2019. (pre-Covid period) i decembra 2023 (post-Covid period). Upitnik je koncipiran tako da su ispitanici u pisanoj formi odgovarali na postavljena pitanja. Prvi deo upitnika činila su pitanja o osnovnim karakteristikama ispitanika (starost, pol, godina studiranja, mesto življenja, materijalno stanje, kao i njihova ocena sadašnjeg fizičkog i psihičkog zdravlja u odnosu na zdravlje pre studiranja). Drugi deo upitnika obuhvatao je pitanja o samoproceni nivoa stresa vezanog za različite aspekte studiranja (opterećenje nastavom, ocene, ispiti, komunikacija sa nastavnim kadrom, finansije, život daleko od kuće itd.), ocenu o opštem nivou stresa u trenutku ispitivanja i koliko se dobro nose sa stresom. Ispitanici su svoje viđenje stresa procenjivali pomoću Likert-ove i vizuelno-analogne skale. Treći deo upitnika odnosio se na upotrebu DS i BP za ublažavanje stresa, uključujući i preparate koje su najčešće koristili u te svrhe.

Rezultati: Najveći broj studenata medicine ocenio je svoj opšti nivo stresa kao blag (post-Covid vs. pre-Covid, 43,3% vs. 48,2%), pri čemu su studentkinje prijavile statistički značajno veći nivo stresa u poređenju sa studentima ($p=0,006$). DS i BP za ublažavanje stresa je koristilo čak 30,6% ispitanika u post-Covid periodu, u odnosu na 19,0% studenata pre-Covid-a. Navedene preparate su najviše koristili ispitanici sa samoprocenjenim visokim opštim nivoom stresa u trenutku ispitivanja. U post-Covid periodu, studentkinje su češće koristile DS i BP za ublažavanje stresa u odnosu na studente, iako ta razlika nije bila statistički značajna ($p=0,446$). Najčešće korišćeni preparati kod ispitanika u post-Covid periodu su magnezijum (34,7%), ašvaganda (16,3%), valerijana (12,2%), vitamin C+vitamin D (10,2%) i čaj od matičnjaka (8,2%). Nasuprot tome, pre-Covid-a, ispitanici su najčešće koristili multivitamine (25%), magnezijum (21,9%), magnizijum+vitamin C (15,6%), čaj od nane (12,5%) i multimineralne (9,4%).

Zaključak: Postojeći rezultati ukazuju da studentkinje medicine prijavljuju veći opšti nivo stresa u odnosu na studente u post-Covid periodu, kao i češću upotrebu DS i BP za ublažavanje stresa. Preparati magnezijuma su u samom vrhu popularnih proizvoda za ublažavanje stresa među ispitanicima i pre i posle pandemije Covid-19.

Ključne reči: dijetetski suplementi, biljni proizvodi, stres, studenti medicine

ABSTRACT

Introduction: The market for dietary supplements (DS) and herbal products (HP), which deals with the problem of negative effects of stress on the health of the population, has been continuously growing over the last few years¹. The intake of these products increased especially during the Covid-19 pandemic in order to protect the population from the disease². It is interesting that students who used DS during the pandemic period showed better results of intrinsic motivation in the post-Covid period than those who did not³. In addition, during the pandemic period, a higher frequency of mental problems related to stress (anxiety, depression) was observed in medical students compared to the general population and healthcare professionals⁴. In this regard, the literature related to the use of these preparations in post-pandemic circumstances is very scarce.

Objective: The objective of this research was to examine and compare the use of DS and HP for stress relief in medical students before and after the Covid-19 pandemic.

Methods: The cross-sectional study included 168 medical students of the University of Priština, enrolled in the 2019/2020. and 157 medical students enrolled in the 2023/2024. academic years. Respondents were surveyed via an anonymous questionnaire during december 2019 (pre-Covid period) and december 2023 (post-Covid period). The questionnaire was designed so that respondents answered the questions in paper-based form. The first part of the questionnaire consisted of questions about the general characteristics of the respondents (age, gender, year of study, place of residence, financial situation, as well as their assessment of current physical and mental health in relation to health before studying). The second part of the questionnaire included questions about the self-assessment of the level of stress related to various aspects of studying (teaching load, grades, exams, communication with teaching staff, finances, living away from home, etc.), an assessment of the general level of stress at the time of the examination and how well they cope with stress. Respondents assessed their perception of stress using a Likert and visual-analog scale. The third part of the questionnaire referred to the use of DS and HP for stress relief, including the preparations they most often used for these purposes. Results: The largest number of medical students rated their overall stress level as mild (post-Covid vs. pre-Covid, 43.3% vs. 48.2%), with female students reporting a statistically significantly higher level of stress compared to male ($p=0.006$). 30.6% of respondents used DS and HP for stress relief in the post-Covid period, compared to 19.0% of pre-Covid students. The mentioned products were mostly used by respondents with a self-assessed high general level of stress at the time of the examination. In the post-Covid period, female students used DS and HP more often to relieve stress compared to male students, although this difference was not statistically significant ($p=0.446$). The most frequently used preparations among respondents in the post-Covid period are magnesium (34.7%), ashwagandha (16.3%), valerian (12.2%), vitamin C+vitamin D (10.2%) and lemon balm tea (8.2%). In contrast, pre-Covid, respondents most frequently used multivitamins (25%), magnesium (21.9%), magnesium+vitamin C (15.6%), mint tea (12.5%) and multimineral (9.4%). Conclusion: The obtained results indicate that female medical students report a higher general level of stress compared to male students in the post-Covid period, as well as more frequent use of DS and HP for stress relief. Magnesium preparations are at the top of the list of popular stress relief products among respondents both before and after the Covid-19 pandemic.

PROBLEM ORJENTISANO UČENJE U VIRTUELNOJ REALNOSTI

GPROBLEM BASED LEARNING IN THE VIRTUAL REALITY

Dejan Bokonjić¹

¹ Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča

SAŽETAK

Uvod: Problem orjentisano učenje je pedagoška strategija za prikazivanje situacija iz stvarnog svijeta i daje smjernice i instrukcije studentima dok razvijaju vještine rješavanja problema. Uz pomoć vještačke inteligencije u virtualnoj stvarnosti omogućava rješavanje slučajeva korišćenjem problem orjentisanog algoritma.

Glavni dio teksta: Virtualni pacijent je softver koji kroz simulaciju realnih medicinskih slučajeva služi za edukaciju studenata. On omogućava da se sagleda složenost dijagnostičkih procedura kliničkih slučajeva na taj način što će biti iskorišteni slučajevi iz realne kliničke prakse sa teoretski opravdanim diferencijalno-dijagnostičkim dilemama kroz dinamičnu strukturu slučaja. Korisnici mogu unaprijediti i testirati sposobnost rješavanja problema pokušavajući da riješe slučajeve samostalno. Rješavanje slučajeva podrazumijeva obradu anamnestičkih podataka i rezultate ispitivanja (istorija bolesti, fizikalni pregled, laboratorijski nalazi), da bi se odredila odgovarajuća dijagnoza i donijela terapijska odluka. Kreiranje „virtuelnog pacijenta“ daje mogućnost studentima da samostalno vode pacijenta, od dijagnostike do terapije, da stiču nova saznanja o različitim kliničkim oblastima, i da njihov napredak bude kontinuirano praćen od strane tutora.

Zaključak: Upotreba problem orjentisanog učenja u virtualnoj realnosti povećava dostupnost kontinuiranog treninga za student, proširuje spektar kliničkih tema, vježbe se izvode u „virtuelnom“, a samim tim i bezbjednijem okruženju i omogućava dostupnost pacijenta-“bilo kad i bilo gdje”.

Glavne riječi: problem orjentisano učenje, virtuelna stvarnost, virtualni pacijent

ABSTRACT

Introduction: Problem-based learning is a pedagogical strategy for presenting real-world situations and providing guidance and instruction to students as they develop problem-solving skills. With the help of artificial intelligence in virtual reality, it enables solving cases using a problem-oriented algorithm.

Main text: The virtual patient is software that, through the simulation of real medical cases, serves to educate students. It allows to see the complexity of diagnostic procedures of clinical cases in such a way that cases from real clinical practice with theoretically justified differential-diagnostic dilemmas will be used through the dynamic structure of the case. Users can improve and test their problem-solving ability by trying to solve cases independently. Solving cases involves processing anamnestic data and examination results (disease history, physical examination, laboratory findings) in order to determine the appropriate diagnosis and make a therapeutic decision. The creation of a "virtual patient" gives students the opportunity to independently guide the patient, from diagnosis to therapy, to gain new knowledge about different clinical areas, and to have their progress continuously monitored by the tutor.

Conclusion: The use of problem-oriented learning in virtual reality increases the availability of continuous training for the student, expands the spectrum of clinical topics, the exercises are performed in a "virtual" and therefore a safer environment, and enables the availability of the patient - "anytime and anywhere".

Keywords: problem-oriented learning, virtual reality, virtual patient

METAKOGNITIVNI PROBLEMSKI BAZIRANI MODULI ZA INTERPRETACIJU REZULTATA U MEDICINSKOJ STATISTICI

MCPB MODULES FOR THE INTERPRETATION OF RESULTS IN MEDICAL STATISTICS

Srđan Mašić¹, Dejan Bokonjić², Dragan Spaić³

¹ Katedra za primarnu zdravstvenu zaštitu i javno zdravstvo, Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, BiH

² Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, BiH

³ Katedra za primarnu zdravstvenu zaštitu i javno zdravstvo, Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, BiH

SAŽETAK

Uvod: Medicinska statistika je ključna za donošenje odluka zasnovanih na dokazima. Međutim, studenti često pristupaju statistici proceduralno, bez stvarnog razumijevanja značenja. Tradicionalne metode poučavanja fokusiraju se na teoriju, dok zanemaruju razvoj metakognitivnih vještina koje omogućuju studentima da prepoznaju sopstvene granice znanja i strategije za njihovo prevazilaženje.

Cilj rada: Cilj ovog rada je bio da se ispituju stavovi studenata o korištenju metakognitivnih problemski baziranih modula za interpretaciju rezultata iz statistike.

Materijal i metode: Studija je obuhvatila 20 ispitanika, studenata II godine studijskog programa Zdravstvena njega na Medicinskom fakultetu Foča, Univerziteta u Istočnom Sarajevu, koji su pohađali elektronski kurs sa implementiranim MCPB modulima na Moodle platformi iz nastavnog predmeta Zdravstvena statistika u akademskoj 2023/24. godini. Za prikupljanje podataka korišten je upitnik, posebno dizajniran za potrebe ovog istraživanja. Upitnik se sastoji od 29 pitanja, podijeljenih u dva dijela. Prvi dio odnosi se na socio-demografske karakteristike i informacije o studiranju. Drugi dio pitanja odnosi se na procjenu obrazovnih aspekata kursa Zdravstvena statistika. U ovom dijelu ispitanici ocjenjuju različite komponente kursa, uključujući korisnost lekcija, kao i metakognitivnih problemski baziranih modula (MCPB) za interpretaciju. Upitnik je osmišljen tako da omogućiti uvid u studentska iskustva i percepcije u vezi sa pristupom i kvalitetom nastave iz predmeta Zdravstvena statistika, kao i da identifikuje faktore koji mogu uticati na efikasnost učenja. Upitnik je primijenjen anonimno i dobrovoljno, uz prethodno dobijenu saglasnost ispitanika. Popunjavanje je trajalo približno 10-15 minuta.

Rezultati: Rezultati istraživanja su pokazali da 75% ispitanika smatra da su metakognitivni problemski bazirani (MCPB) moduli korisni za savladavanje gradiva iz Zdravstvene statistike, kao i da su sadržaj i struktura metakognitivnih problemski baziranih modula zanimljivi. Više od 50% ispitanika je potvrdilo da su MCPB moduli korisni za formiranje statističkog zaključka i tumačenje rezultata. Većina ispitanika, njih 82 % tvrdi da su im metakognitivni problemski bazirani moduli pomogli u razumijevanju medicinske statistike. Kao ukupnu ocjenu zadovoljstva elektronskim kursom Zdravstvene statistike sa implementiranim MCPB modulima za implementaciju rezultata, 92 % ispitanika je ocijenilo najvećom ocjenom. Podaci iz studije ukazuju na poboljšano razumijevanje ključnih statističkih pojmova i veće samopouzdanje u interpretaciji rezultata kod studenata.

Zaključak: Metakognitivni problemski bazirani (MCPB) moduli za interpretaciju rezultata omogućavaju studentima sticanje znanja kroz iskustvo interpretacije realnih problema iz zdravstvene statistike. Metakognitivni problemski bazirani moduli predstavljaju efektivan pristup učenja medicinske statistike. Omogućuju studentima ne samo da savladaju tehničke aspekte statistike, već i da razviju sposobnost dubljeg razumijevanja i evaluacije medicinskih dokaza. Implementacija ovakvog pristupa ima višestruke prednosti. Prvo, aktivno učenje kroz probleme povezuje apstraktne koncepte sa stvarnim kontekstom, čime se povećava motivacija. Drugo, metakognitivna komponenta omogućuje studentima da postanu svjesniji sopstvenog procesa razmišljanja, što doprinosi dugoročnijem učenju. Studenti se ohrabruju da preispituju prethodne pretpostavke, analiziraju greške u rezonovanju i razvijaju fleksibilnost u primjeni statističkog znanja.

Ključne riječi: metakognicija, problemski bazirano učenje, medicinska statistika, zdravstvena statistika, interpretacija rezultata, edukacijski moduli, elektronski kurs.

ABSTRACT

Introduction: Medical statistics are essential for evidence-based decision making. However, students often approach statistics procedurally, without really understanding the meaning. Traditional teaching methods focus on theory, while neglecting the development of metacognitive skills that enable students to recognize their own knowledge limits and strategies to overcome them.

Objective: The primary objective of this study was to investigate students' attitudes toward the implementation of metacognitive problem-based (MCPB) modules for the interpretation of statistical results.

Materials and Methods: The study included 20 respondents, students of the second year of the Nursing study program at the Medical Faculty of Foca, University of East Sarajevo, who attended an electronic course with implemented MCPB modules on the Moodle platform from the subject Health Statistics in the academic year 2023/24.. Data collection was conducted using a specially designed questionnaire tailored to the aims of this research. The instrument comprised 29 items, divided into two sections. The first section gathered socio-demographic data and information about the students' academic background. The second section evaluated educational aspects of the Health Statistics course, including student perceptions of the utility of individual course components, particularly the MCPB modules used for statistical interpretation. The questionnaire was designed to elicit insights into students' experiences and perceptions concerning the teaching methodology and overall quality of instruction in the Health Statistics course, as well as to identify factors influencing the effectiveness of learning. Participation in the study was voluntary and anonymous, with informed consent obtained in advance. Completion of the questionnaire required approximately 10 to 15 minutes.

Results: The findings revealed that 75% of respondents perceived the MCPB modules as beneficial for mastering the course content in Health Statistics, highlighting both the content and structure of the modules as engaging. More than half of the participants indicated that these modules facilitated the formulation of statistical conclusions and the interpretation of results. Furthermore, 82% of students reported that MCPB modules significantly contributed to their comprehension of medical statistics. Regarding overall satisfaction with the e-learning course in Health Statistics, 92% of students assigned the highest possible rating. The data suggest enhanced understanding of core statistical concepts and increased self-efficacy in result interpretation among the participants.

Conclusion: Metacognitive problem-based modules offer students the opportunity to acquire knowledge through the applied interpretation of authentic problems in the context of health statistics. This instructional approach has proven to be an effective strategy for the teaching of medical statistics. Beyond facilitating mastery of technical statistical procedures, MCPB modules foster students' ability to engage with and evaluate medical evidence critically. The integration of such modules yields several educational benefits. Firstly, active problem-based learning connects abstract theoretical constructs to real-world scenarios, enhancing student motivation. Secondly, the metacognitive component encourages learners to become more aware of their cognitive processes, which supports long-term knowledge retention. Students are guided to reassess prior assumptions, identify and analyze reasoning errors, and develop adaptive strategies for the application of statistical knowledge.

Keywords: Metacognition, problem-based learning, medical statistics, health statistics, result interpretation, educational modules, e-learning.

ULOGA SIMULACIJE U MEDICINSKOJ EDUKACIJI

THE ROLE OF SIMULATION IN MEDICAL EDUCATION

Trpković Slađana^{1,2}, Pavlović Aleksandar^{1,2}, Videnović Nebojša^{1,2}

1 Katedra za Hirurgiju, Medicinski fakultet Priština-K. Mitrovica,

2 Odeljenje Anestezije KBC Priština - Gračanica

3 Odeljenje Anestezije KBC Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Medicinska edukacija zasnovana na simulaciji postala je ključni deo obuke zdravstvenih radnika, koristeći napredne tehnologije kao što su kompjuterske simulacije, visoko-verni manekeni i virtuelna realnost. Postoje tri glavne vrste simulacije: simulacija u centrima za simulaciju, „in situ“ simulacija u stvarnom kliničkom okruženju, i simulacija na daljinu koja koristi digitalne alate za obuku. Simulacioni centri obezbeđuju kontrolisano okruženje za vežbanje kliničkih veština, dok „in situ“ simulacija omogućava timovima da vežbaju u svom svakodnevnom radnom okruženju.

Cilj ovakvog pristupa je poboljšanje kliničkih veština, donošenje odluka i osiguranje bezbednosti pacijenata kroz stvaranje riziko-free okruženja za učenje. Učesnici mogu ponavljati scenarije i brzo dobijati povratne informacije, što im pomaže da steknu samopouzdanje u kompleksnim medicinskim situacijama. Osim toga, simulaciona medicina podstiče interdisciplinarnu saradnju i poboljšava zadržavanje znanja u poređenju sa tradicionalnim metodama obrazovanja.

Istorijat medicinske simulacije seže unazad do antičkih vremena kada su korišćeni modeli za prikazivanje kliničkih stanja. Moderni pristupi su se razvijali kroz decenije, sa posebnim naglaskom na simulaciju kardiopulmonalne reanimacije i širenje na druge specijalnosti. Broj simulacionih centara brzo raste, omogućavajući integraciju simulacije u medicinske kurikule.

Medicinska edukacija zasnovana na simulaciji omogućava polaznicima da se obučavaju u kontrolisanim uslovima, smanjujući rizik od grešaka koje mogu nastati tokom rada sa stvarnim pacijentima. Ovo stvara okruženje u kojem se greške mogu tolerisati i analizirati, čime se povećava poverenje između zdravstvenih radnika i pacijenata. Ovaj metod obrazovanja takođe omogućava realističniju obuku u situacijama koje se retko javljaju u praksi. Simulacije se mogu izvoditi sa različitim vrstama simulatora, uključujući fantome, standardizovane pacijente i kompjuterske programe. Simulatori se klasifikuju prema nameni i vernosti simulacije, od niskih do visokih nivoa vernosti, što utiče na interaktivnost i realnost obuke. Visoko verni simulatori, iako skuplji, omogućavaju najrealističnije iskustvo, dok simulacije niske vernosti često imaju niže troškove ali manju interaktivnost.

Na kraju, simulacija na daljinu je postala važna alternativna metoda, omogućavajući edukaciju velikog broja zdravstvenih radnika u različitim lokacijama putem digitalne komunikacije. Ova metoda se pokazala posebno korisnom tokom pandemije COVID-19.

Zaključujemo da, iako su troškovi često prepreka, entuzijazam i kreativnost mogu omogućiti realizaciju simulacione edukacije i u uslovima ograničenih resursa. Razmena iskustava i znanja kroz evropska udruženja može doprineti daljem razvoju simulacione medicine i unapređenju kvaliteta medicinske edukacije na našim prostorima.

Ključne reči: simulacija, medicinska edukacija, studenti medicine

ABSTRACT

Medical education based on simulation has become a crucial part of healthcare training, utilizing advanced technologies such as computer simulations, high-fidelity mannequins, and virtual reality. There are three main types of simulation: simulation in simulation centers, "in situ" simulation in real clinical environments, and remote simulation that employs digital training tools. Simulation centers provide a controlled environment for practicing clinical skills, while "in situ" simulation allows teams to practice in their everyday work setting.

The goal of this approach is to enhance clinical skills, decision-making, and ensure patient safety by creating a risk-free learning environment. Participants can repeat scenarios and receive rapid feedback, helping them build confidence in complex medical situations. Additionally, simulation-based medical education fosters interdisciplinary collaboration and improves knowledge retention compared to traditional educational methods.

The history of medical simulation dates back to ancient times when models were used to demonstrate clinical conditions. Modern approaches have evolved over decades, with a specific focus on cardiopulmonary resuscitation simulation and expansion into other specialties. The number of simulation centers is rapidly increasing, enabling the integration of simulation into medical curricula.

Simulation-based medical education allows participants to train in controlled conditions, reducing the risk of errors that may occur while working with real patients. This creates an environment where mistakes can be tolerated and analyzed, thereby enhancing trust between healthcare professionals and patients. This educational method also facilitates more realistic training in rare clinical situations.

Simulations can be conducted with various types of simulators, including mannequins, standardized patients, and computer programs. Simulators are classified according to their purpose and fidelity of simulation, ranging from low to high fidelity, which affects the interactivity and realism of the training. High-fidelity simulators, although more expensive, provide the most realistic experience, while low-fidelity simulations often have lower costs but less interactivity.

Finally, remote simulation has emerged as an important alternative method, allowing education for a large number of healthcare workers in various locations through digital communication. This method has proven particularly useful during the COVID-19 pandemic.

In conclusion, although costs are often a barrier, enthusiasm and creativity can enable the realization of simulation education even in resource-limited settings. The exchange of experiences and knowledge through European associations can contribute to the further development of simulation medicine and the improvement of the quality of medical education in our regions.

Key words: Simulation, medical education, medical student

METAKOGNITIVNI PROBLEMSKI BAZIRANI MODULI: ŠTA DALJE?

METACOGNITIVE PROBLEM-BASED MODULES: WHAT'S NEXT?

Zoran Bukumirić¹, Marko Savić¹

¹ Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

SAŽETAK

Metakognitivni problemski bazirani moduli (MKPB) imaju modularni i fleksibilni dizajn, budući da su koncipirani kao sukcesivno rešavanje problema korak po korak usmeravano vođenim pitanjima. Postojeći MKPB moduli trenutno omogućavaju rešavanje problema unutar jedinstvenog formata i njihova prva nadogradnja može ići u pravcu kombinovanja različitih medijskih formata, uključujući tekst, slike, zvuk i video, čime se povećava angažovanje studenata i podstiče multimodalno usvajanje znanja. Primena algoritama asocijativnog učenja (npr. Apriori, Eclat, FP-Growth) omogućava prepoznavanje čestih obrazaca grešaka i veza među koracima u rešavanju problema. U okviru MKPB modula identifikacija obrasca rešavanja problema i najčešćih grešaka omogućava generisanje personalizovanih preporuka studentima kako da unaprede proceduru rešavanja, a samim tim i svoje znanje. Modularnost MKPB u okviru Moodle platforme otvara mogućnost kreiranja transdisciplinarnih modula usmerenih na rešavanje kompleksnih i višestepenih problema. U zavisnosti od odabrane teme, moguće je kombinovati više pojedinačnih MKPB modula u zajedničku, povezanu strukturu, čime se omogućava transdisciplinarni pristup učenju i rešavanju problema u realnim kontekstima. Ovakav pristup omogućava razvoj višestepenih MKPB celina, koje povezuju različite discipline u jedinstveni tok učenja. Kao dodatna podrška metakognitivnom razvoju studenata, može se na početku kursa primeniti Metacognitive Awareness Inventory upitnik, čiji rezultati, uz pomoć postojeće generativne veštačke inteligencije, mogu poslužiti za kreiranje prilagođenih preporuka studentima o tome kako da unaprede svoje metakognitivne sposobnosti. Obučeni modeli generativne veštačke inteligencije mogu se iskoristiti i za kreiranje novih MKPB modula na osnovu strukture i primera koji se daju kao mustre. Modularnost MKPB i otvorenost Moodle platforme pružaju izuzetno široke mogućnosti za dizajn i prilagođavanje, ograničene pre svega znanjem, iskustvom i kreativnošću autora.

Ključne reči: metakognicija, problemski bazirano učenje, veštačka inteligencija

ABSTRACT

Metacognitive problem-based learning modules (MCPB) are characterized by a modular and flexible design, as they are conceived as step-by-step problem-solving processes guided by structured prompting questions. The existing MPBL modules currently support problem-solving within a single format, and their first stage of enhancement may involve integrating diverse media formats - such as text, images, audio, and video - which increases student engagement and promotes multimodal knowledge acquisition.

The application of association rule learning algorithms (e.g., Apriori, Eclat, FP-Growth) enables the identification of frequent error patterns and connections between steps in the problem-solving process. Within MCPB modules, recognizing such patterns and common mistakes allows for the generation of personalized recommendations for students on how to improve their problem-solving strategies and, consequently, their knowledge. The modular nature of MCPB within the Moodle platform enables the development of transdisciplinary modules designed to address complex and multi-level problems. Depending on the selected topic, multiple individual MCPB modules can be combined into an integrated structure, facilitating a transdisciplinary approach to learning and problem-solving in real-world contexts. This approach supports the creation of multi-phase MCPB units that connect various disciplines into a cohesive learning sequence. As additional support for the metacognitive development of students, the Metacognitive Awareness Inventory (MAI) can be administered at the beginning of a course. The results interpreted through generative artificial intelligence can be used to create tailored recommendations for students on how to enhance their metacognitive skills. Trained generative AI models can also be used to develop new MCPB modules based on structural templates and sample cases provided as examples.

Finally, the modularity of MPBL and the openness of the Moodle platform offer extensive opportunities for instructional design and customization limited primarily by the knowledge, experience, and creativity of the module developers.

Keywords: metacognition, problem-based learning, artificial intelligence

METAKOGNICIJA I INTERNET KAO ALATI SAVREMENOG MEDICINSKOG OBRAZOVANJA- ANALIZA MEĐUSOBNE POVEZANOSTI

METACOGNITION AND THE INTERNET AS TOOLS OF MODERN MEDICAL EDUCATION- AN ANALYSIS OF THEIR INTERRELATIONSHIP

Aleksandra Ilić¹, Mirjana Pajčin¹, Jelena Tomašević¹

1 Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Unapređenje obrazovnog okruženja i podsticanje samostalnog aktivnog učenja studenata, nameće i pitanje razumevanja i razvoja strategija učenja kod studenata. Ključnu ulogu u tome ima metakognicija koju možemo definisati kao znanje i regulaciju sopstvenih kognitivnih procesa, odnosno sposobnost da se prate, kontrolišu i planiraju aktivnosti povezane sa učenjem i rešavanjem problema. Razvoj modernih tehnologija i korišćenje internet u procesu učenja je jedan od faktora koji utiču na metakognitivne sposobnosti. Za procenu metakognitivne sposobnosti koristi se „Upitnik za procenu metakognitivne svesnosti“, (engl. Metacognitive Awareness Inventory - MAI, koji je validiran za srpsku populaciju.

Cilj rada: Ispitati povezanost potrebe interneta u toku studiranja sa komponentama metakognicije.

Metode rada: Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka u oktobru 2024. godine na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica. Obuhvaćeni su svi student 3. godine medicine koji su pored klasične nastave iz Medicinske statistike i informatike imali i elektronsko učenje. Nastavni materijali su bili dostupni preko Moodle platforme i pripremljeni u vidu metakognitivni problemski baziranih modula u okviru Erasmus + projekta „Razvoj i implementacija metakognitivnih problemski baziranih modula u kursovima mešovite nastave u medicinskim naukama“, br. 101082790. Na stranici kursa bila je postavljena i srpska, validirana verzija MAI upitnika uz dodatak sociodemografski podataka i pitanja vezanih za proces studiranja. Upitnik je obuhvatao dve komponente. „Znanje o kogniciji“, (sa podkomponentama, deklarativno znanje, proceduralno znanje, uslovno znanje) i „Regulaciju kognicije“ (planiranje, strategija upravljanja informacijama, praćenje učenja i razumevanja, strategija za ispravljanje grešaka i evaluacija).

Upitnik ima ukupno 52 stavke sa odgovorima ocenjenim Likertovom skalom sa 5 nivoa - od 1, „Uvek netačno“ do 5 „Uvek tačno“, a sabiranjem svih stavki u okviru jedne subkomponente dobijen je zbirni rezultat za datu potkategoriju metakognicije. Studenti su popunjavali upitnik pre pristupa nastavnim materijalima koji su se nalazili na kursu. Rezultati: Istraživanjem je obuhvaćeno 82 studenta, prosečne starosti 20,9±0,9. Ispitivani uzorak je činilo 32,9% osoba muškog i 67,1% ženskog pola, koji su se izjasnili o potrebi internet u toku studiranja i na skali od 1 „malo“ do 5 „mnogo“, ocenili da je prosečna potreba za internetom tokom studiranja iznosila 4,4. Veći nivo proceduralnog znanja je bio povezan sa većom potrebom za internetom tokom studiranja ($r=0,289$, $p=0,008$). Pozitivna korelacija potrebe internet je zabeležena i sa svim subkomponentama „Regulacije kognicije“, za planiranje ($r=0,249$; $p=0,024$), strategiju upravljanja informacijama ($r=0,396$; $p<0,001$), praćenje učenja i razumevanja ($r=0,316$; $p=0,004$), strategiju za ispravljanje grešaka ($r=0,275$; $p=0,012$) i evaluaciju ($r=0,294$; $p=0,007$). Najača povezanost potrebe internet tokom studiranja je bila sa strategijom upravljanja informacijama. Veća potreba korišćenja interneta među studentima je uticala da uspire sa radom kada naiđu na važne informacije (4,4), fokusiraju se na nove informacije (4,3), teže da ih preformulišu svojim rečima (4,4) i povezuju ih sa onim što već znaju (4,4).

Zaključak: Korišćenje internet tokom studiranja utiče na veći stepen metakognicije i svesnosti studenata da prepoznaju nove i važne informacije. Pomaže im kako da usvoje nove informacije, da se na njih fokusiraju, da ih preformulišu i kako da ih povežu sa već postojećim znanjem.

Ključne reči: Metakognicija, upotreba internet, studenti medicine, MAI

*Istraživanje je sprovedeno u okviru Erasmus + projekta „Razvoj i implementacija metakognitivnih problemski baziranih modula u kursovima mešovite nastave u medicinskim naukama“, br. 101082790.

ABSTRACT

Introduction: The enhancement of the educational environment and encouragement of students' independent, active learning highlights the importance of understanding and developing learning strategies. A key role in this process is played by metacognition, defined as the knowledge and regulation of one's own cognitive processes – the ability to monitor, control, and plan learning and problem-solving activities. The development of modern technologies and the use of the internet in learning are factors that may influence metacognitive abilities. The Metacognitive Awareness Inventory (MAI), validated for the Serbian population, is commonly used to assess these abilities.

Objective: To examine the association between the perceived need for internet use during studying and the components of metacognition.

Methods: This cross-sectional study was conducted in October 2024 at the Faculty of Medicine, University of Priština, in Kosovska Mitrovica. The sample included all third-year medical students who, in addition to traditional teaching in Medical Statistics and Informatics, had access to e-learning via the Moodle platform. Educational materials were designed as metacognitively problem-based modules, developed within the Erasmus+ project “Development and Implementation of Metacognitive Problem-Based Modules in Blended Learning Courses in Medical Sciences” (No. 101082790). Before accessing the materials, students completed the validated Serbian version of the MAI questionnaire, which also included sociodemographic data and study-related questions.

The MAI assesses two main components: Knowledge of cognition (declarative, procedural, and conditional knowledge) and Regulation of cognition (planning, information management strategies, comprehension monitoring, debugging strategies, and evaluation). Responses were rated using a 5-point Likert scale, and scores for each subcomponent were calculated.

Results: The study included 82 students (mean age 20.9 ± 0.9 years; 67.1% female, 32.9% male). The average reported need for internet use during studying was 4.4 (on a scale from 1 to 5). A higher level of procedural knowledge was significantly associated with a greater need for internet use ($r = 0.289$, $p = 0.008$). Positive correlations were also observed between internet use and all subcomponents of cognitive regulation: planning ($r = 0.249$, $p = 0.024$), information management ($r = 0.396$, $p < 0.001$), monitoring ($r = 0.316$, $p = 0.004$), debugging ($r = 0.275$, $p = 0.012$), evaluation ($r = 0.294$, $p = 0.007$). The strongest association was found with information management strategies. Students with a higher need for internet use reported a greater tendency to pause when encountering important information (4.4), focus on new information (4.3), rephrase it in their own words (4.4), and connect it with prior knowledge (4.4).

Conclusion: The use of the internet during studying positively influences students' metacognitive awareness, particularly in recognizing, organizing, and integrating new information. Internet-based resources support deeper learning by helping students focus, reformulate, and connect new content with existing knowledge.

Keywords: Metacognition, internet use, medical students, MAI

* The research was conducted within the framework of the Erasmus+ project „Development and Implementation of Metacognitive Problem-based Modules in Blended Learning Courses in Medical Sciences - ProBLEMS“, No 101082790.

REZISTENCIJA GRAM NEGATIVNIH BAKTERIJA BOLNIČKIH IZOLATA

RESISTANCE OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA OF HOSPITAL ISOLATES

Nikola Grbić¹

1 Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Poslednjih godina Gram negativne bakterije (GNB) su najčešći uzročnici infekcija u bolničkoj sredini, naročito multirezistentni sojevi ovih bakterija čija prevalenca raste. Među najznačajnijim izolatima su: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp.

Cilj rada: Cilj ovog rada bio je da se ispita osetljivost 100 sojeva GNB izolovanih kod pacijenata lečenih u bolničkim ustanovama KIM na antibiotike.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 100 uzoraka (urina-55, rana-23, sputum-22) izolovanih tokom četvoromesečnog perioda 2022 godine.

Rezistencija bakterija ispitana je disk-difuzionom metodom antibiograma, korišćene su preporučene vrednosti EUCAST za enterobakterije.

Rezultati: U ispitivanim uzorcima dominiraju enterobakterije. *Escherichia coli* je bila najčešće izolovana iz urina 67,3%, *Klebsiella pneumoniae* iz rane 26% i iz sputuma *Proteus* spp. 31,8%. Najveća učestalost rezistencije *Escherichia coli* je bila na baktrim i cefiksin, dok je kod *Pseudomonas* spp. bila na ceftazidim. Rezistencija *Klebsiella pneumoniae* na meropenem iznosila je 64%. *Acinetobacter* spp. je najmanja rezistencija ispoljena na gentamicin.

Zaključak: Učestalost pozitivnog nalaza *Escherichia coli* i *Proteus* spp. se statistički razlikuju u odnosu na vrstu uzorka, dok *Acinetobacter* spp. i *Klebsiella pneumoniae* se nije statističko razlikovalo.

Gljučne reči: antibiotici; rezistencija; infekcije; učestalost

ABSTRACT

Introduction: In recent years, gram-negative bacteria (GNB) are the most common causes of infections in the hospital environment, especially multi-resistant strains of these bacteria, whose prevalence is increasing. Among the most important isolates are *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp.

The Aim: The aim of this work was to examine the sensitivity of 100 strains of GNB isolated from patients treated in hospital institutions of the administrative province of KIM to antibiotics.

Material and Methods: The research included 100 samples (urine-55, wound-23, sputum-22) isolated during a four-month period in 2022 year. Bacterial resistance was tested using the disc-diffusion antibiogram method, using the EUCAST recommended values for enterobacteria.

Results: Enterobacteria dominate in the examined samples. *Escherichia coli* was most often isolated from urine 67.3%, *Klebsiella pneumoniae* from wound 26% and from sputum *Proteus* spp. 31.8%. The highest frequency of *Escherichia coli* resistance was to bactrim and cefixim, while *Pseudomonas* spp. was on ceftazidim. The resistance of *Klebsiella pneumoniae* to meropenem was 64%. *Acinetobacter* spp. is the least resistant to gentamicin.

Conclusion: The frequency of positive findings of *Escherichia coli* and *Proteus* spp. are statistically different in relation to the type of sample, while *Acinetobacter* spp. and *Klebsiella pneumoniae* was not statistically different.

Keywords: antibiotics; resistance; infection; prevalence.

CIP - Каталогизација у публикацији Народна библиотека Србије, Београд

616(048)

КОНГРЕС лекара Косова и Метохије (2 ; 2025 ; Косовска Митровица)

Knjiga sažetaka. 1, [Predklinička sesija] : "Drugi kongres lekara Kosova i Metohije" u susret Vidovdanu, jun 2025. Kosovska Mitrovica / [urednik Bojana Kisić]. - Косовска Митровица : Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, 2025 (Niš : Sven). - 48 str. ; 30 cm. - (Praxis medica / [Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini])

Tiraž 50. - Apstrakti uporedo na srp. i engl. jeziku. - Str. 7: Uvodna reč / Aleksandar Pavlović, Tatjana Novaković. - Bibliografija uz pojedine apstrakte.

ISBN 978-86-81824-46-7 (niz)

ISBN 978-86-81824-42-9

a) Медицина -- Апстракти

COBISS.SR-ID 171659529