

ISSN 2637-1952 (Print)
ISSN 2637-191X (Online)

18. Naučno-stručni skup
Studenti u susret nauci – StES 2025

ZBORNIK RADOVA

Medicinske i zdravstvene nauke

18th scientific conference
Students encountering science – StES 2025

PROCEEDINGS

Medical and Health Sciences

Banja Luka
2025.

Izdavači:
Univerzitet u Banjoj Luci

Studentski parlament Univerziteta u Banjoj Luci

Za izdavača:
Prof. dr Aleksandar Ostojić
Valentina Knežević

Urednik/ci:
Mateja Vidaković, Milan Stupar

Lektor za srpski jezik:
Aleksandra Savić

Lektor za engleski jezik:
Milica Guzijan

Štampa:
Mikro print s.p. Banja Luka

Tiraž:25

Naučni odbor:

Prof. dr Milica Balaban, prof. dr Kristina Pantelić Babić, prof. dr Aleksandar Ostojić,
prof. dr Dalibor Kesić, prof. dr Milenko Krajišnik, prof. dr Ranko Škrbić, prof. dr Saša Čvoro,
prof. dr Goran Trbić, prof. dr Ranka Perić-Romić, prof. dr Biljana Babić

Recenzenti:

Prof. dr Radoslav Gajanin, prof. dr Nenad Ponorac, prof. dr Maja Travar,
prof. dr Duško Vulić, prof. dr Goran Spasojević, prof. dr Stojko Vidović,
prof. dr Zlatan Stojanović, prof. dr Siniša Ristić, prof. dr Verica Pavlić, prof. dr Siniša Miljković,
prof. dr Zoran Čurguz, prof. dr Irena Kuzmanović Radman, prof. dr Jelica Predojević,
prof. dr Žarko Gagić, prof. dr Relja Suručić, prof. dr Dragana Tegeltija,
prof. dr Aleksandra Šmitran, prof. dr Mira Spremo, prof. dr Bojana Carić, prof. dr Ivona Risović,
prof. dr Nataša trtić, doc. dr Ljiljana Božić, doc. dr Tatjana Milivojac,
doc. dr Gabrijela Malešević, doc. dr Zorislava Bajić, doc. dr Vanja Vidović, doc. dr Duška Jović,
doc. dr Darija Knežević, asist. dr med. Darko Depčinski, asist. dr med. Ivana Todorović

SADRŽAJ

RADOVI:

JELENA VASIĆ, Milica Šarošković, ULOGA KOEFICIJENTA DIFUZIJE KAO BIOMARKERA U DIJAGNOSTICI KARCINOMA GRLIĆA MATERICE I PROCENI TERAPIJSKOG ODGOVORA NA NEOADJUVANTNU TERAPIJU,.....	9
FILIP KAPOR, Aleksandra Oluški. IZAZOVI OBRAZOVANJA STUDENATA MEDICINSKOG FAKULTETA: ORGANIZACIJA, PLANIRANJE I UPRAVLJANJE VREMENOM	29
ANASTASIJA PALIKUĆA, PREDISBITNA ANKSIOZNOST I SAMOMEDIKACIJA KOD STUDENATA MEDICINE	43
DARIO MALIĆ, RADIOLOŠKA PROCJENA IMPAKTIRANIH MAKSIKARNIH OČNJAKA: VRSTA, LOKALIZACIJA, POLOŽAJ I ODNOSI SA SUSJEDNIM ZUBIMA.....	53
IVANA ŠIJACIĆ, Tamara Šokčević, STAVOVI STUDENATA MEDICINSKE REHABILITACIJE PREMA FIZIČKOJ AKTIVNOSTI.....	61
MILICA ĐORĐEVIĆ, UTICAJ VALPROINSKE KISELINE I TEMOZOLOMIDA NA JETRU DEXAMETAZONOM SUPRIMIRANIH PACOVA	73
LEJLA TICA, Đorđe Pilipović, ISPITIVANJE UTICAJA STARENJA I SIMPATOMIMETIKA IZOPRENALINA NA FUNKCIJU MIOKARDA U LANGENDORFOVOM MODELU SRCA PACOVA	83
ĐORĐE PILIPOVIĆ, Jovana Škeljić, Lejla Tica, VAZODILATACIJSKI EFEKTI DIAZEPAMA NA HUMANIM UMBILIKALNIM I MEZENTERIČNIM ARTERIJAMA: IN VITRO EKSPERIMENTALNA STUDIJA	101
JANA DOBRIJEVIĆ, LIPIDNI PROFIL KOD PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA SA HIPOVITAMINOZOM DE.....	111
MORANA ČOLIĆ, EFEKTI FIZIOTERAPIJSKIH INTERVENCIJA NA HOD I BALANS KOD PACIJENATA NAKON MOŽDANOG UDARA	119

APSTRAKTI:

DRAGANA MICIĆ, Andrijana Ćorić, HITNA STANJA U KARDIOLOGIJI I RAZLOZI PRIJEMA U PRIJEMNOJ KARDIOLOŠKOJ AMBULANTI.....	139
NATALIJA BANOVIĆ, REZISTENCIJA GRAM-NEGATIVNIH BAKTERIJA IZOLOVANIH IZ HEMOKULTURA U POST-COVID ERI	141
ANA KAMENOVIĆ, PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ ODNOSA BROJA NEUTROFILA I LIMFOCITA, C-REAKTIVNOG PROTEINA I PROKALCITONINA U NASTANKU POSTOPERATIVNE INFEKCIJE.....	143
MLADEN PISAREVIĆ, David Stanić, ANATOMSKE VARIJACIJE PREGRADE KLINASTOG SINUSA	145

ANĐELA KATAVIĆ, Blanka Slavik, ZNANJA, VEŠTINE I PRAKSA MEDICINSKIH SESTARA U POSTUPANJU SA MANŽETNOM ENDOTRAHEALNOG TUBUSA.....	147
BLANKA SLAVIK, Anđela Katavić, PROCENA KOGNITIVNE FUNKCIJE KOD BOLESNIKA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI.....	149
OLIVERA VIČENKO, UČESTALOST POSTOPERATIVNE MUČNINE, POVRAĆANJA I NOVONASTALE HIPERTENZIJE POSLE ELEKTIVNOG CAR-SKOG REZA	151
ALEKSANDRA JOVANOVIĆ, Luka Smiljić, Anđela Milutinović, UČESTALOST KARDIOMETABOLIČKIH POREMEĆAJA KOD ŽENA PRE MENOPAUZE I U MENOPAUI	153
PETRA STOJANOVIĆ, Srna Šapić, Nikola Radović, UČESTALOST KARDIO-VASKULARNIH FAKTORA RIZIKA KOD ŽENA U PERIMENOPAUI I MENOPAUI.....	155
JOVANA ŠKELJIĆ, Đorđe Pilipović, KARDIOPROTEKTIVNA ULOGA PIRIDOSTIGMINA U SRČANOJ INSUFICIJENCIJI IZAZVANOJ IZOPRENALINOM.	157
KATARINA ARAPOVIĆ, Ana Bojić, EKOLOŠKI PRIHVATLJIVA EKSTRAKCIJA FENOLNIH JEDINJENJA IZ CIKORIJE (CICHORIUM INTYBUS) POMOĆU NADES-A NA BAZI GLUKOZE	159
ANA BOJIĆ, Katarina Arapović, ALTERNATIVNE METODE EKSTRAKCIJE FENOLNIH JEDINJENJA IZ CIKORIJE (CICHORIUM INTYBUS) KORIŠĆENJEM PRIRODNIH EUTEKTIČKIH RASTVARAČA NA BAZI GLICEROLA.....	161
LJUBICA ČOLIĆ, ANALIZA OSJETLJIVOSTI MIKROORGANIZAMA IZOLOVANIH KOD KRITIČNO OBOLJELIH PACIJENATA NA ANTIBIOTIKE KOJI SE KORISTE U EMPIRIJSKOM LIJEČENJU INFEKCIJA	163
DRAGANA ALEKSANDROVIĆ, ULOGA ECTO-5'-NUKLEOTIDAZE (CD73) U REGENERACIJI I IMUNOMODULACIJI HUMANIH MEZENHIMSKIH MATIČNIH ČELIJA KOŠTANE SRŽI	165
DRAGANA ALEKSANDROVIĆ, dr Hristina Obradović, dr Aleksandra Jauković, BIOMATERIJALI IZ HUMANE AMNIONSKE MEMBRANE ZA INŽENJERING MEKIH TKIVA: RAZVOJ 3D-BIOPRINTABILNIH NOSAČA.....	167
JOVANA PANTELIĆ, Jelena Pantelić, ANTIBIOFILM AKTIVNOST DEZINFIKIJENASA NA BIOFILM-PRODUKUJUĆE SOJEVE SALMONELLA SPP. IZOLOVANIH IZ NAMIRNICA ANIMALNOG PORIJEKLA	169
ЛЕНА ТУЦАКОВ, Милица Ђировић, ВОЛУМЕТРИЈСКА АНАЛИЗА И СЕГМЕНТАЦИЈА ХИПОКАМПУСА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АЛЦХАЈМЕРОВОМ БОЛЕСТИ.....	171
МИЛИЦА ЂИРОВИЋ, Лена Туцаков, ПРЕДИКЦИЈА УБРЗАНОГ МОЖДАНОГ СТАРЕЊА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА HIV ИНФЕКЦИЈОМ: УЛОГА ВОЛУМЕНА ВЕНТРАЛНОГ ДИЕНЦЕФАЛОНА И ТАЛАМУСА.....	173
OLIVERA KOVAČEVIĆ, ANALIZA KOMPLIKACIJA KOD PACIJENATA SA KUŠINGOVIM SINDROMOM: RETROSPEKTIVNA STUDIJA.....	175

DOMINIK JURETA, Gojko Samardžić, Andrija Rosić, STAVOVI I MIŠLJENJE STUDENATA MEDICINE O HIDŽAMI	177
ALICJA CHOSZCZYK, Paweł Kordziukiewicz, Wiktoria Nowak, EFFECT OF DMLS PARAMETERS AND HEAT TREATMENT ON THE MICROSTRUCTU- RE, MECHANICAL PERFORMANCE, AND BIOFUNCTIONALITY OF TI- 6AL-4V ALLOY.....	179
EWELINA ANCYPO, Milena Brzeska, Patrycja Skrodzka, INFLUENCE OF PEROXIDE-BASED BLEACHING AND LASER ACTIVATION ON DENTAL COMPOSITE INTEGRITY	180
SAOOD AHMED KHAN, Vanja Vidović, Jelena Bećarević, Irina Milovac, Stojko Vidović, THE DISTRIBUTION OF TPMT GENE VARIANTS IN THE POPU- LATION OF THE REPUBLIC OF SRPSKA: IMPLICATIONS FOR PERSONALI- ZED THIOPURINE THERAPY	181

RADOVI

ULOGA KOEFICIJENTA DIFUZIJE KAO BIOMARKERA U DIJAGNOSTICI KARCINOMA GRLIĆA MATERICE I PROCENI TERAPIJSKOG ODGOVORA NA NEOADJUVANTNU TERAPIJU

Autor: JELENA VASIĆ, Milica Šarošković

Mentor: asist. dr Miloš Vuković

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Koeficijent difuzije (ADC) je značajan parametar u dijagnostici i praćenju karcinoma grlića materice.

Cilj: Evaluacija ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice, postterapijskim izmenama i urednim nalazom, uz analizu povezanosti sa kliničko-patološkim parametrima, predikcijom terapijskog odgovora i diferencijacijom tumorskog resta od postterapijskog tkiva bez resta.

Materijal i metode: Retrospektivna studija obuhvatila je 148 pacijentkinja podeljenih u tri grupe: karcinom grlića materice, postterapijske promene i uredan nalaz. ADC vrednosti merene su pozicioniranjem ROI u ciljanom tkivu. Statistička analiza obuhvatila je ANOVA, t-test i ROC analizu.

Rezultati: Srednje ADC vrednosti kod karcinoma grlića materice ($0,798 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) bile su značajno niže u poređenju sa postterapijskim promenama ($1,394 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) i urednim nalazima ($1,431 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0,001$). ADC vrednosti nisu pokazale statistički značajnu razliku u odnosu na kliničko-patološke parametre. Promena ADC vrednosti nakon terapije (ΔADC : $0,607 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ukazuje na smanjenje celularnosti. Prosečne ADC vrednosti tumorskog resta ($1,299 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) bile su značajno niže u poređenju sa postterapijskim tkivom bez resta ($1,472 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0,029$). Optimalna vrednost za razlikovanje tumorskog resta od postterapijskog tkiva bez resta bila je $1,436 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Optimalna vrednost za razlikovanje preterapijskog i postterapijskog tumorskog tkiva iznosila je $0,929 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Zaključak: ADC predstavlja pouzdan biomarker za diferencijaciju između karcinoma, postterapijskih promena, urednih nalaza i za procenu terapijskog odgovora. Takođe, ADC omogućava značajnu diferencijaciju između tumorskog resta i postterapijskog tkiva bez resta.

Ključne reči: DWI, karcinom grlića materice, ADC, neoadjuvantna terapija, tumorski rest, FIGO

UVOD

Karcinom grlića materice je jedan od vodećih uzroka smrtnosti žena od malignih bolesti. Na globalnom nivou predstavlja drugi karcinom po učestalosti, a treći po smrtnosti, sa posebno visokom prevalencijom u zemljama u razvoju. Prema izveštajima Svetske zdravstvene organizacije, godišnje se dijagnostikuje preko 500.000 novih slučajeva, dok približno 250.000 žena gubi život usled progresije ove bolesti [1]. Iako su strategije prevencije, poput vakcinacije protiv HPV-a i organizovanih skrining programa, značajno smanjile incidenciju u razvijenim zemljama, karcinom grlića materice i dalje predstavlja

ozbiljan javnozdravstveni izazov u regionima sa ograničenim resursima [2].

Na osnovu smernica za kliničku onkološku praksu, hemioradioterapija predstavlja osnovnu strategiju lečenja kod lokalno uznapredovalog karcinoma grlića materice, odnosno pacijenata sa IIB-IVA stadijumom na osnovu klasifikacije Međunarodne federacije za ginekologiju i akušerstvo (FIGO). Petogodišnje preživljavanje varira od približno 75% kod pacijentkinja sa FIGO IB2 stadijumom do 22% kod pacijentkinja sa FIGO IVA stadijumom [2]. Efikasan terapijski pristup zavisi od precizne procene stadijuma bolesti, pravovremene primene lečenja i pouzdane evaluacije terapijskog odgovora. Dakle, javlja se potreba za ranim i pouzdanim prognostičkim biomarkerom kako bi se pomoglo kliničarima da optimizuju terapijski program i program praćenja unapred [3].

Zbog izraženog kontrasta mekih tkiva, koji između ostalog pomaže kliničarima u proceni FIGO stadijuma, magnetna rezonanca (MR) se nameće kao ključni alat za neinvazivnu dijagnostiku i praćenje [3]. *Diffusion-weighted imaging* (DWI) predstavlja neinvazivnu funkcionalnu MR tehniku osetljivu na kretanje molekula vode u tkivima [4]. Analizom ekstracelularnog kretanja molekula vode pruža jedinstvenu priliku za funkcionalnu analizu tumorskog mikrookruženja koju kvantitativno prikazujemo kao koeficijent difuzije (*Apparent diffusion coefficient*, ADC) [5].

Merenje vrednosti ADC se izvodi pozicioniranjem regiona od interesa (ROI) u području tumora i određivanjem vrednosti ADC unutar ROI. ADC vrednosti su obrnuto proporcionalne celularnoj gustini, što omogućava razlikovanje malignih od benignih tkiva, kao i precizno praćenje bioloških promena tokom terapije [6,7]. Ovaj pristup otkriva suptilne promene na mikroskopskom nivou koje mogu prethoditi anatomske vidljivim promenama, čime se otvara prostor za ranu detekciju odgovora na lečenje i prilagođavanje terapijskih strategija.

Opsežna istraživanja potvrđuju da inicijalne ADC vrednosti i njihove promene tokom terapije imaju značajnu prognostičku vrednost. Na primer, povećanje ADC vrednosti tokom hemioradioterapije reflektuje redukciju celularnosti i uspešnu terapijsku intervenciju [8–10]. Ove promene su posledica razgradnje ćelijskih membrana i povećanja slobodnog prostora za difuziju vode, dok niske inicijalne vrednosti ADC-a koreliraju sa agresivnijim tumorima, izraženom angiogenezom i nepovoljnim ishodima [11].

Pored dijagnostičkog značaja, ADC se sve češće identifikuje kao ključni prognostički biomarker. Longitudinalna istraživanja pokazala su da veća povećanja intratumoralnih ADC vrednosti tokom terapije direktno koreliraju sa produženim ukupnim preživljavanjem i boljom kontrolom bolesti [9]. Minimalne vrednosti ADC-a pre terapije takođe se izdvajaju kao nezavisni prediktori za lokalnu kontrolu, vreme do progresije i specifično preživljavanje [2]. Integracija ovih parametara sa kliničkim i radiološkim podacima omogućava razvoj personalizovanih terapijskih protokola, optimizujući balans između efikasnosti i bezbednosti terapije.

Cilj ovog rada je da se detaljno istraži dijagnostički i prognostički potencijal difuzionog koeficijenta kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice, sa naglaskom na njegovu primenu u evaluaciji odgovora na neoadjuvantnu hemioradioterapiju i predikciji dugoročnih ishoda lečenja. Ovo istraživanje ima cilj da unapredi integraciju funkcionalnih MRI parametara u svakodnevnu kliničku praksu, pružajući lekarima dodatne alate za donošenje preciznih i personalizovanih odluka.

CILJ RADA

1. Poređenje ADC vrednosti među grupama i podgrupama

1.1. Utvrditi razliku u ADC vrednostima između:

- pacijentkinja sa karcinomom grlića materice,
- pacijentkinja sa postterapijski izmenjenim grlićem materice,

- pacijentkinja sa urednim nalazom na grliću materice.
- 1.2. Utvrditi razliku u ADC vrednostima između:
- pacijentkinja sa tumorskim restom na prvom postterapijskom snimku,
 - pacijentkinja koje su povoljno odgovorile na terapiju, odnosno nemaju tumorski rest.
- 1.3. Uporediti ADC vrednosti između:
- preterapijskog tumorskog tkiva,
 - tumorskog resta nakon terapije, kako bi se procenila efikasnost terapije u smanjenju celularnosti tumora.
- 2. Analiza razlike ADC vrednosti u zavisnosti od kliničkih i patoloških parametara:**
- FIGO stadijuma,
 - gradusa tumora,
 - prisustva metastaza u limfnim čvorovima,
 - lokalne ograničenosti tumora.
- 3. Analiza uticaja kliničkih i patoloških faktora na promenu ADC vrednosti**
- procena uticaja kliničkih i patoloških parametara (godine, FIGO stadijuma i prisustva metastaza u limfnim čvorovima) na promenu ADC vrednosti nakon terapije.
- 4. Diskriminativna sposobnost ADC vrednosti u razlikovanju:**
- tumorskog resta od postterapijski izmenjenog tkiva bez tumorskog resta na prvom postterapijskom snimku,
 - tumorskog tkiva pre i nakon terapije.

MATERIJAL I METODE

Ispitanici u studiji

Ovo istraživanje predstavlja retrospektivnu studiju sa ukupno 148 pacijentkinja, čiji su MR snimci dostupni u bazi podataka u periodu od 2013. do 2024. godine. Pacijentkinje su podeljene u tri grupe:

1. Prvu grupu sačinjavalo je 74 pacijentkinja sa patohistološki (nakon operacije ili kiretaže) potvrđenom dijagnozom planocelularnog karcinoma grlića materice sa prvim MR snimkom urađenim na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici;
2. Drugu grupu sačinjavalo je 40 pacijentkinja iz grupe sa karcinomom grlića materice, ali nakon sprovedene neoadjuvantne hemioiradijacije;
3. Treću grupu sačinjavalo je 74 kontrolnih pacijentkinja sa urednim nalazom grlića materice na MR snimcima.

Kriterijumi za uključivanje pacijentkinja u prvu grupu je patohistološki (nakon operacije ili kiretaže) potvrđena dijagnoza planocelularnog karcinoma grlića materice i postojanje prvog dijagnostičkog MR snimka karlice u bazi podataka Instituta za onkologiju Vojvodine pre bilo kakve terapije (hemioterapije, iradijacije ili kombinacije navedenih). Kriterijum za uključivanje pacijenata u drugu grupu je postojanje prvog postterapijskog MR snimka na Institutu za onkologiju Vojvodine nakon primene hemioradijacije, dok je jedini kriterijum za kontrolnu grupu bio uredan nalaz grlića materice opisan na MR snimcima. Uključujući kriterijum za sve tri grupe bio je postojanje DWI sekvence sa odgovarajućom ADC mapom kao standardni deo protokola MR karlice.

Isključujući kriterijumi za prvu grupu su bili urađeni MR snimci karlice izvan Instituta

za onkologiju Vojvodine, primena bilo kog vida terapije za karcinom grlića materice pre urađenog MR snimka, kao i drugi patohistološki tipovi izuzev planocelularnog. Isključujući kriterijum za drugu grupu je odsustvo definitivnog patohistološkog nalaza hiperplazije endometrijuma.

Studiju je odobrio institucionalni etički odbor, a informisani pristanak nije uziman zbog retrospektivnog karaktera studije.

Podaci o pacijentima

U sklopu istraživanja podaci uzeti iz informacionog sistema (BIRPIS) Instituta za onkologiju Vojvodine jesu: patohistološki tip tumora, stepen diferencijacije tumora, FIGO stadijum, vreme proteklo do pojave recidiva i vreme preživljavanja.

Imidžing analiza

Pregledi magnetnom rezonancom urađeni su na dva uređaja: 1.5T (Siemens Aera, Erlagen, Germany) i 3T (Siemens Trio Tim, Erlagen, Germany). Svim pacijentima su urađene sledeće sekvence: T1W, T2W, TIRM koronalni tomogrami, T1W parasagitalni i T2W sagitalni tomogrami, T1W/T2W transverzalni tomogrami, uz DWI sekvencu sa ADC mapom u transverzalnoj ravni. Vrednosti koeficijenta difuzije (ADC) za sve tri grupe se mere na PACS sistemu [15]. DWI sekvenca je analizirana da bi se definisao primarni tumor, koji se prikazuje kao visok intenzitet signala koji odgovara lokaciji tumorske mase. ROI se ručno postavlja na odgovarajuću ADC mapu uz istovremeno upoređivanje drugih morfoloških MR sekvenci da bismo bili sigurni da je ROI postavljen na lokaciju primarnog tumora. Takođe, bitno je precizno postavljanje ROI na transverzalnom preseku obuhvatajući deo koji sadrži najveću površinu tumora, a sve u cilju dobijanja verodostojnih vrednosti ADC, koje najbolje oslikavaju celularnost tumora. Iz tog razloga, sva merenja su izvršena od strane dva nezavisna čitaoca u konsenzusu. Određivanje tačne lokalizacije tumora na postterapijskim snimcima i njegovo razlikovanje od fibroziranog tkiva bez prisustva tumora izvršeno je analizom T2W sekvence, gde se postterapijsko tumorsko tkivo uočava kao hiperintenzna, nodularna lezija sa nepravilnim ivicama, dok se postterapijski izmenjen cerviks bez morfološki vidljivog tumora prikazuje se kao hipointenzna, linearna ili difuzna promena, oslikavajući fibrotične postterapijske promene bez znakova ekspanzije. Ova determinacija zasnovana je na radiološkim kriterijumima koji razlikuju vitalno tumorsko tkivo od postterapijske fibroze [16]. Iako je prikaz dobijenih srednjih vrednosti ADC merenjem na PACS sistemu bio izražen kao $(X \pm SD) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, odlučili smo se za prikaz rezultata kao $(X \pm SD) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, iz razloga što smo u većini dostupne literature naišli na takve rezultate, što samim tim olakšava poređenje dobijenih vrednosti.

Statistička analiza

Za statističku obradu podataka korišćen je SPSS softverska verzija 27.0 (SPSS Inc, IBM, Armonk, NY). Rezultati su prezentovani u obliku srednjih vrednosti $\pm$ standardna devijacija za normalno distribuirane podatke, medijana (raspon) za nenormalno distribuirane podatke, i grafičkih prikaza poput box-plotova, scatter-plotova i ROC krivih. Interval poverenja je 95% sa nivom značajnosti $p < 0,05$.

1. Poređenje ADC vrednosti među grupama i podgrupama

1.1. Poređenje ADC vrednosti između tri osnovne grupe:

- normalnost distribucije podataka proverena je KolmogorovSmirnov testom, odnosno Shapiro-Wilk testom u zavisnosti od broja u uzorku. Korišćena je jed-

nofaktorska ANOVA. U slučaju značajnih razlika među grupama, sprovedeni su post-hoc testovi (Tukey HSD test).

1.2. Poređenje ADC vrednosti između pacijentkinja sa tumorskim restom i onih bez resta na prvom postterapijskom snimku:

- t-test za nezavisne uzorke s obzirom na normalnu distribuciju.

1.3. Poređenje ADC vrednosti između preterapijskog tumorskog tkiva i tumorskog resta nakon terapije:

- Wilcoxonov test za zavisne uzorke

2. *Analiza ADC vrednosti u zavisnosti od kliničkih parametara*

- ispitivanje razlike ADC vrednosti u zavisnosti od FIGO stadijuma i gradusa tumora analizirana je ANOVA testom. Za binarne varijable, poput prisustva metastaza u limfnim čvorovima i lokalne ograničenosti tumora, korišćen je t-test.

3. *Analiza uticaja kliničkih i patoloških faktora (godina, FIGO stadijuma i metastaza u limfnim čvorovima) na promenu ADC vrednosti*

- Multipla linearna regresija.

4. *Diskriminativna sposobnost ADC vrednosti za razlikovanje tumorskog resta od postterapijskog izmenjenog tkiva bez resta, kao i razlikovanje tumorskog tkiva pre i nakon terapije*

- ROC analiza sa Youdenov indeksom za određivanje optimalne cut-off vrednosti, kao i senzitivnosti i specifičnosti testa.

REZULTATI

Demografski i histopatološki podaci

Istraživanje je obuhvatilo 148 pacijentkinja podeljenih u tri grupe: 74 pacijentkinje sa karcinomom grlića materice, 40 pacijentkinja iz grupe sa karcinomom sa postterapijski izmenjenim grličem materice i kontrolnu grupu 74 pacijentkinje sa urednim nalazom. Prosečna starost pacijentkinja u grupi sa karcinomom grlića materice bila je $56,17 \pm 11,26$ godina, dok je u grupi sa postterapijski izmenjenim grličem materice iznosila $57,30 \pm 10,47$ godina, a u kontrolnoj grupi $54,69 \pm 16,60$ godina [Tabela 1]. Histopatološke karakteristike pacijentkinja sa karcinomom grlića materice prikazane su u Tabeli 2.

Srednje vrednosti ADC u odnosu na ispitivane grupe

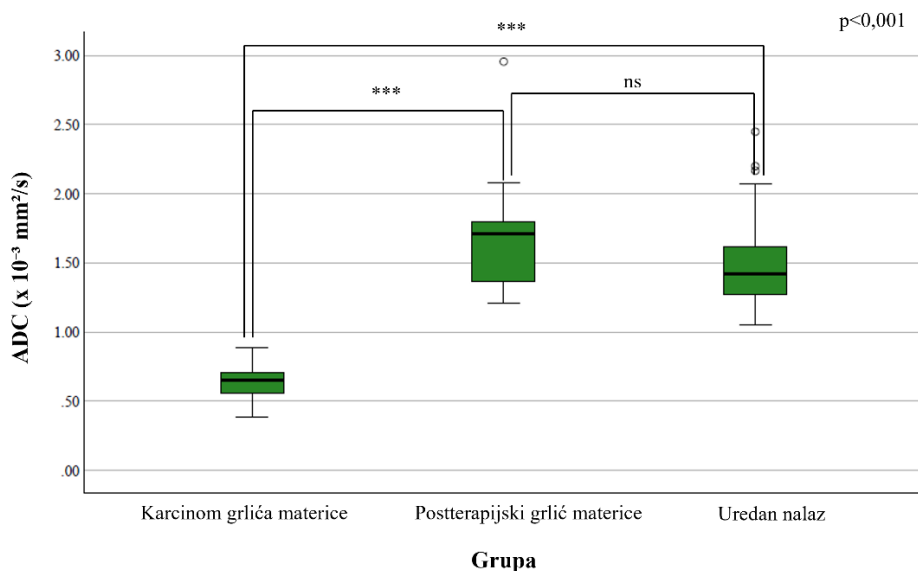
Prosečna vrednost ADC u grupi pacijentkinja sa karcinomom grlića materice iznosila je $0,798 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,096$), dok je u grupi sa postterapijski izmenjenim grličem materice bila $1,394 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,252$). U kontrolnoj grupi prosečna vrednost ADC iznosila je $1,431 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,182$). Statističkom analizom pomoću jednofaktorske ANOVE utvrđena je značajna razlika među grupama ($p < 0,001$) [Grafikon 1]. Post-hoc Tukey test pokazao je da postoji značajna razlika između grupe sa karcinomom i grupe sa postterapijski izmenjenim grličem ($p < 0,001$), kao i između grupe sa karcinomom i kontrolne grupe ($p < 0,001$). Nije utvrđena značajna razlika između grupe sa postterapijski izmenjenim grličem i kontrolne grupe ($p = 0,534$).

Tabela 1. Razlika srednjih ADC vrednosti između ispitivanih grupa.

Grupe	N	Godine	ADC ($\bar{X} \pm SD$) x 10 ⁻³ mm ² /s	p-vrednost
				< 0,001
Karcinom grlića materice	74	56,17 ± 11,26	0,798 ± 0,096	
Postterapijski izmenjen grlić	40	57,30 ± 10,47	1,394 ± 0,252	
Uredan nalaz	74	54,69 ± 16,60	1,431 ± 0,182	

Tabela 2. Korelacija između histoloških parametara i ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice.

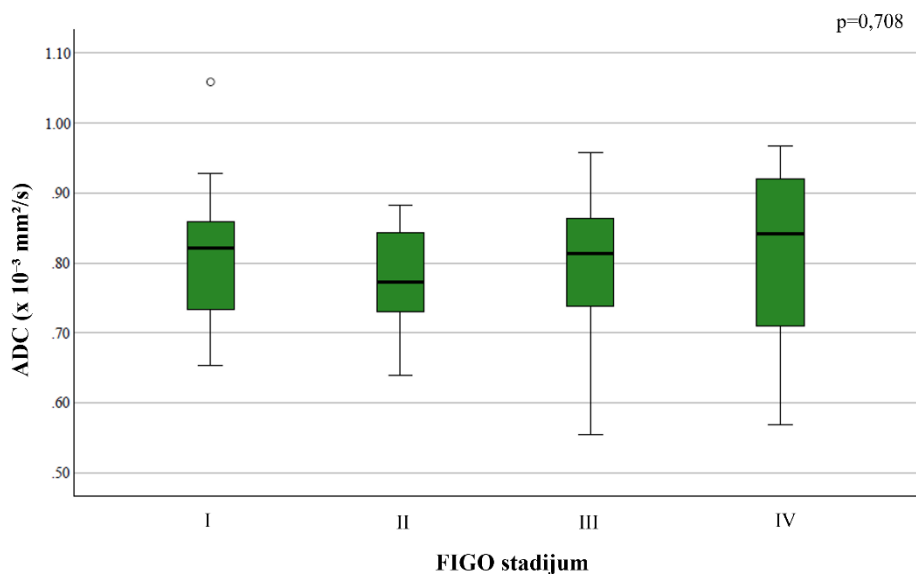
Parametri	N (%)	ADC ($\bar{X} \pm SD$) x 10 ⁻³ mm ² /s	p-vrednost
Histološki gradus	37		0,247
Dobro diferentovan (G1)	4 (10,81)	0,867 ± 0,099	
Srednje diferentovan (G2)	30 (81,08)	0,779 ± 0,095	
Loše diferentovan (G3)	3 (8,11)	0,847 ± 0,261	
FIGO stadijum	74		0,708
I	11 (14,86)	0,815 ± 0,120	
II	20 (27,03)	0,777 ± 0,070	
III	35 (47,30)	0,801 ± 0,093	
IV	8 (10,81)	0,810 ± 0,138	
Lokalna ograničenost tumora	74		0,620
Lokalno ograničen (I-IIa)	12 (16,22)	0,811 ± 0,115	
Lokalno uznapredovao (IIb-IV)	62 (83,78)	0,795 ± 0,094	
Limfni čvorovi	74		0,854
Negativni	34 (45,95)	0,800 ± 0,093	
Pozitivni	40 (54,05)	0,796 ± 0,101	



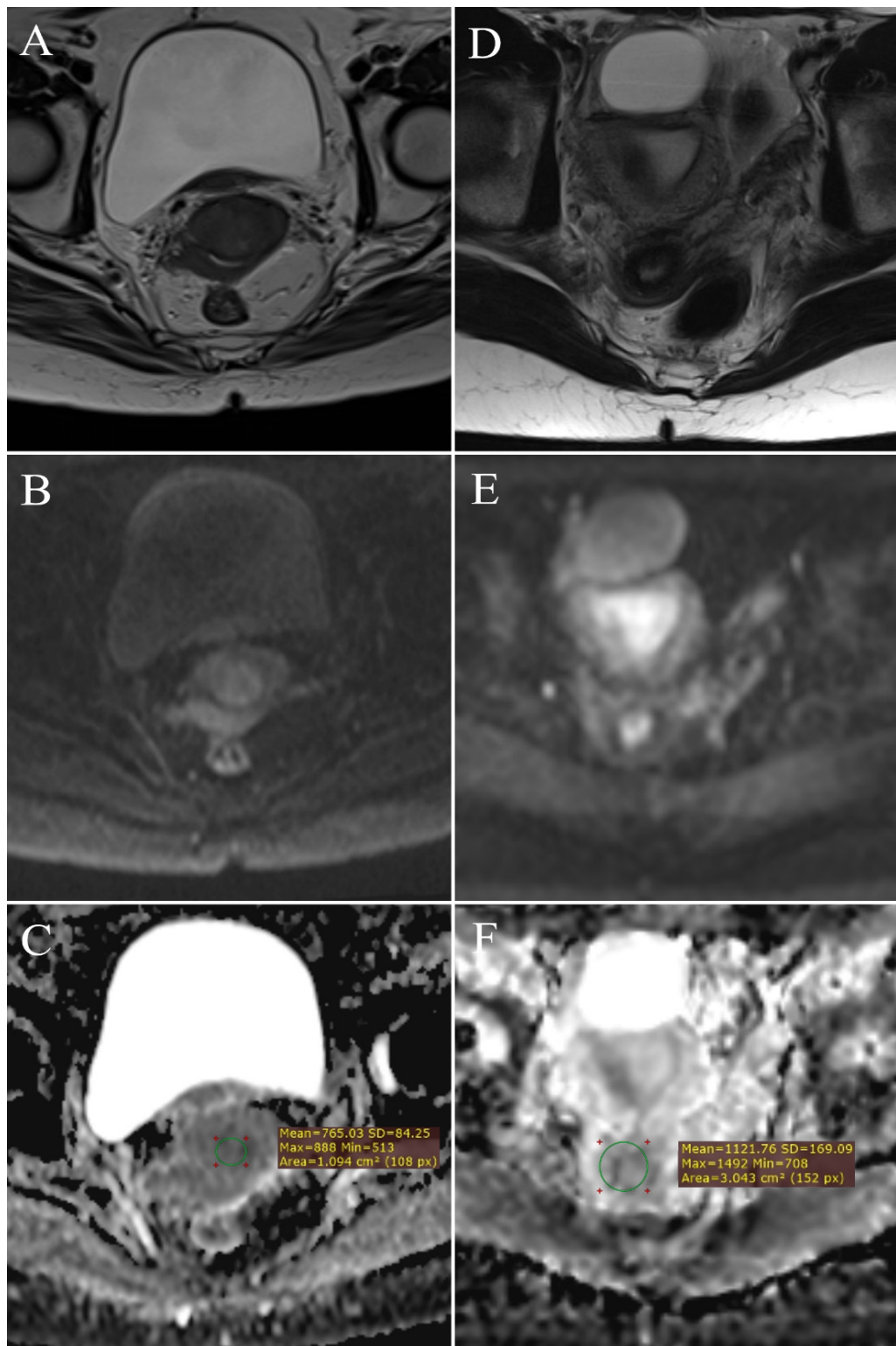
Grafikon 1. Poređenje srednjih ADC vrednosti između ispitivanih grupa.

Analiza razlike ADC vrednosti u zavisnosti od kliničkih i patoloških parametara

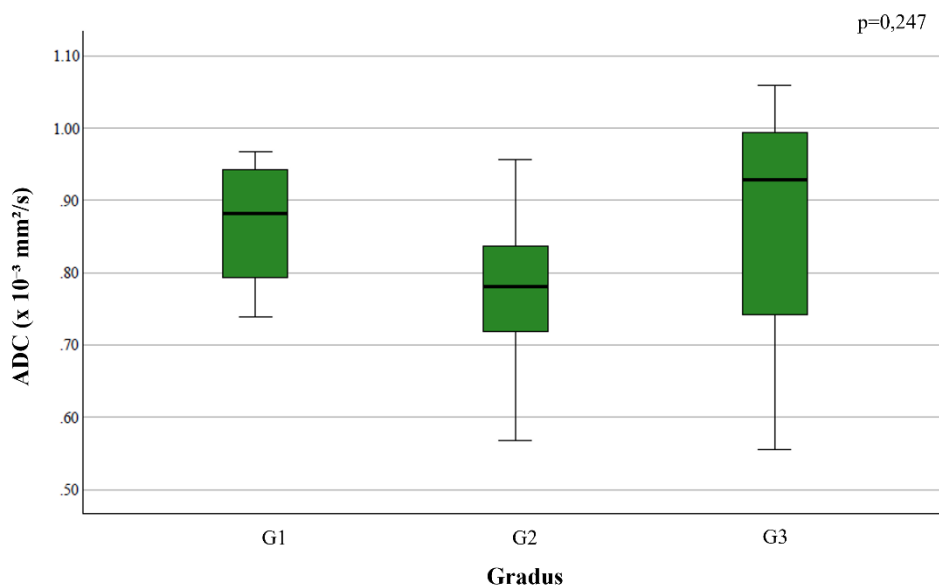
Analizom nije utvrđena statistički značajna razlika ADC vrednosti u zavisnosti od FIGO stadijuma ($F(3,70)=0,465$, $p = 0,708$) [Grafikon 2], od gradusa tumora ($F(2,34)=1,459$, $p = 0,247$) [Grafikon 3]. Takođe, nije pronađena značajna razlika u ADC vrednostima u zavisnosti od prisustva metastaza u limfnim čvorovima ($p = 0,854$) [Grafikon 4] ili lokalne ograničenosti tumora ($p = 0,620$) [Grafikon 5].



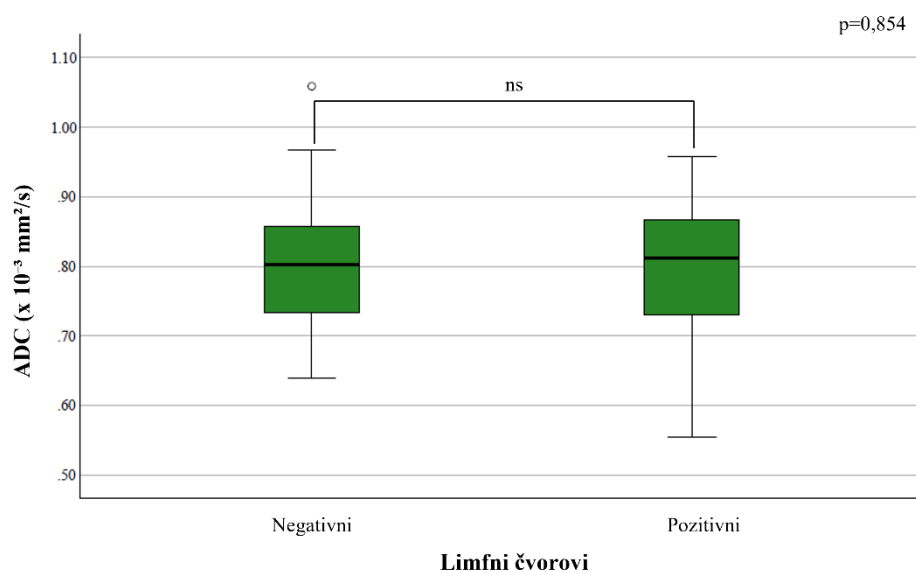
Grafikon 2. Poređenje srednjih ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice u zavisnosti od različitog FIGO stadijuma.



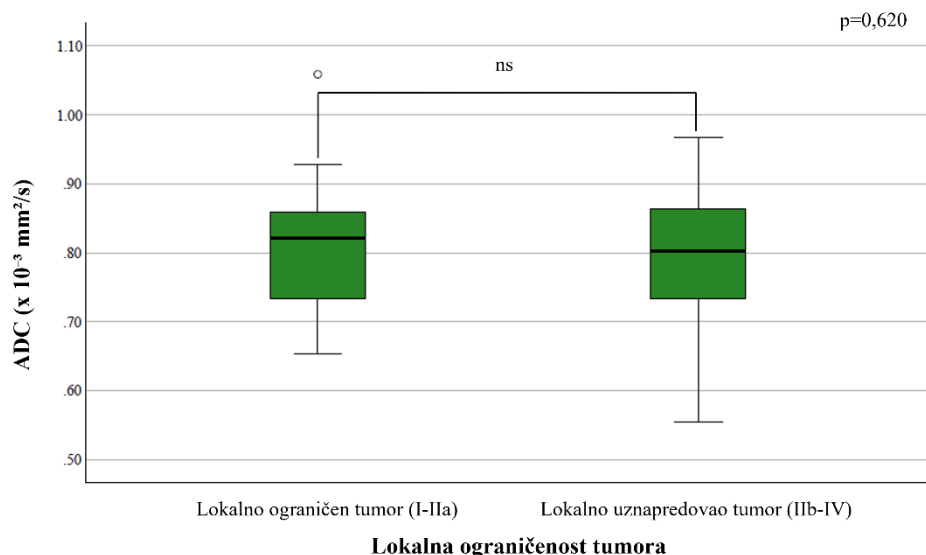
Slika 1. Merenje ADC vrednosti: FIGO IIb stadijum karcinoma grlića materice A (T2W), B (DWI), C (ADC mapa sa ROI); uredan grlić materice D (T2W), E (DWI), F (ADC mapa sa ROI).



Grafikon 3. Poređenje srednjih ADC vrednosti između različitih stepena diferencijacije (gradusa) karcinoma grlića materice.



Grafikon 4. Poređenje srednjih ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice u zavisnosti od prisustva metastaza u lokoregionalnim limfnim čvorovima.



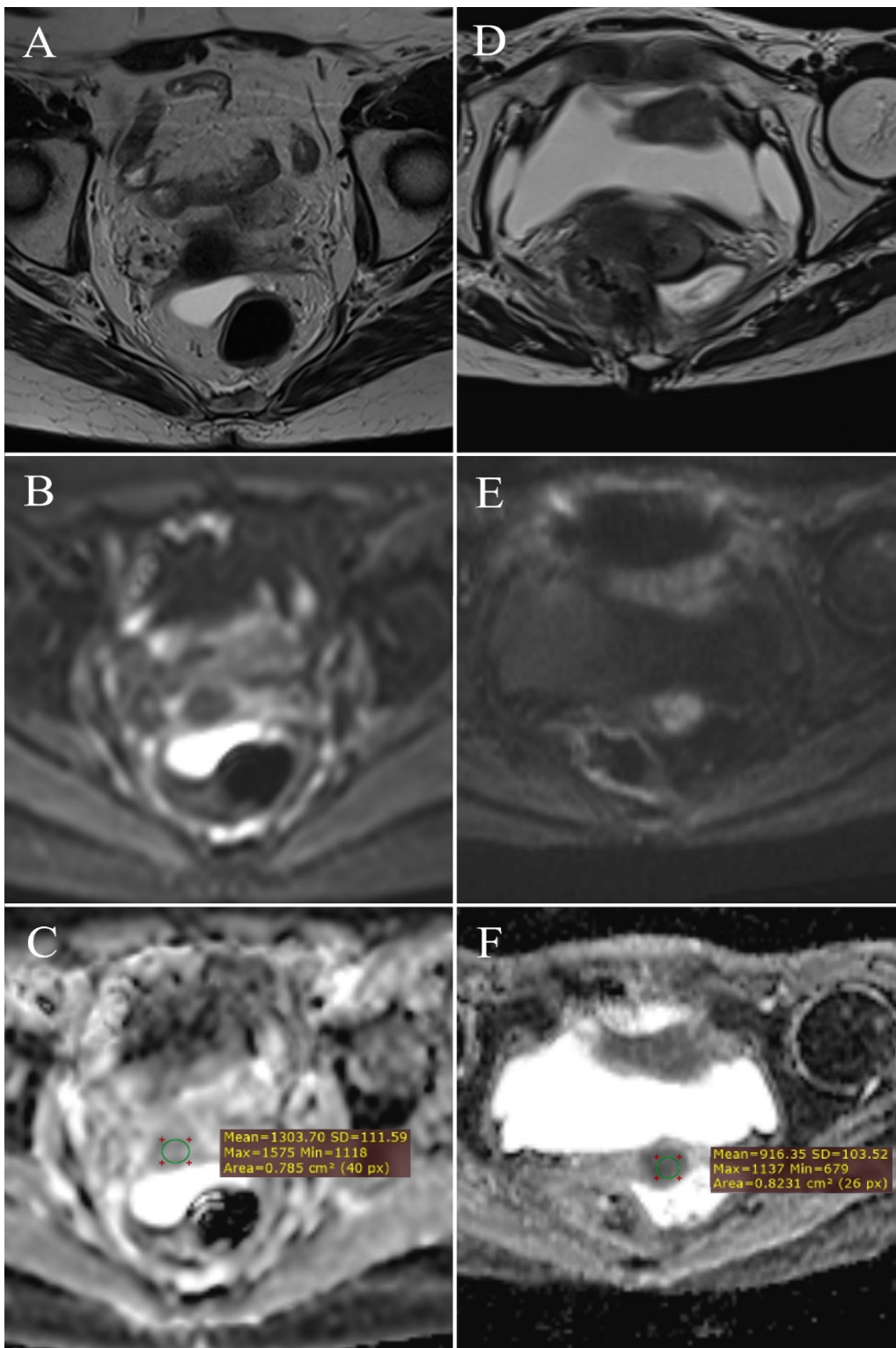
Grafikon 5. Poređenje srednjih ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice u zavisnosti od lokalne ograničenosti tumora.

Regresiona analiza uticaja godina, FIGO stadijuma i prisustva metastaza u limfnim čvorovima na promenu ADC vrednosti

Sprovedena je multipla linearna regresija kako bi se ispitalo da li prisustvo metastaza u limfnim čvorovima, FIGO stadijum i godine pacijentkinja predviđaju promenu ADC vrednosti. Model nije bio statistički značajan, $F(3,36)=0,564$, $p=0,642$ i objasnio je samo $R^2 = 0,045$ varijanse u ADC vrednostima. Prisustvo metastaza ($B = -0,009$, $p=0,794$), godine ($B = 0,000$, $p = 0,824$) i FIGO stadijum ($B = -0,009$, $p=0,702$) nisu pokazali značajan uticaj na promenu ADC vrednosti. Analiza multikolinearnosti ukazuje na moguće preklapanje uticaja FIGO stadijuma i metastaza u limfnim čvorovima (Tolerance = 0,228, VIF $\approx$ 4.4), što može doprineti slabom ukupnom doprinosu modela.

Razlika ADC vrednosti na postterapijskom snimku između pacijentkinja sa i bez tumorskog resta

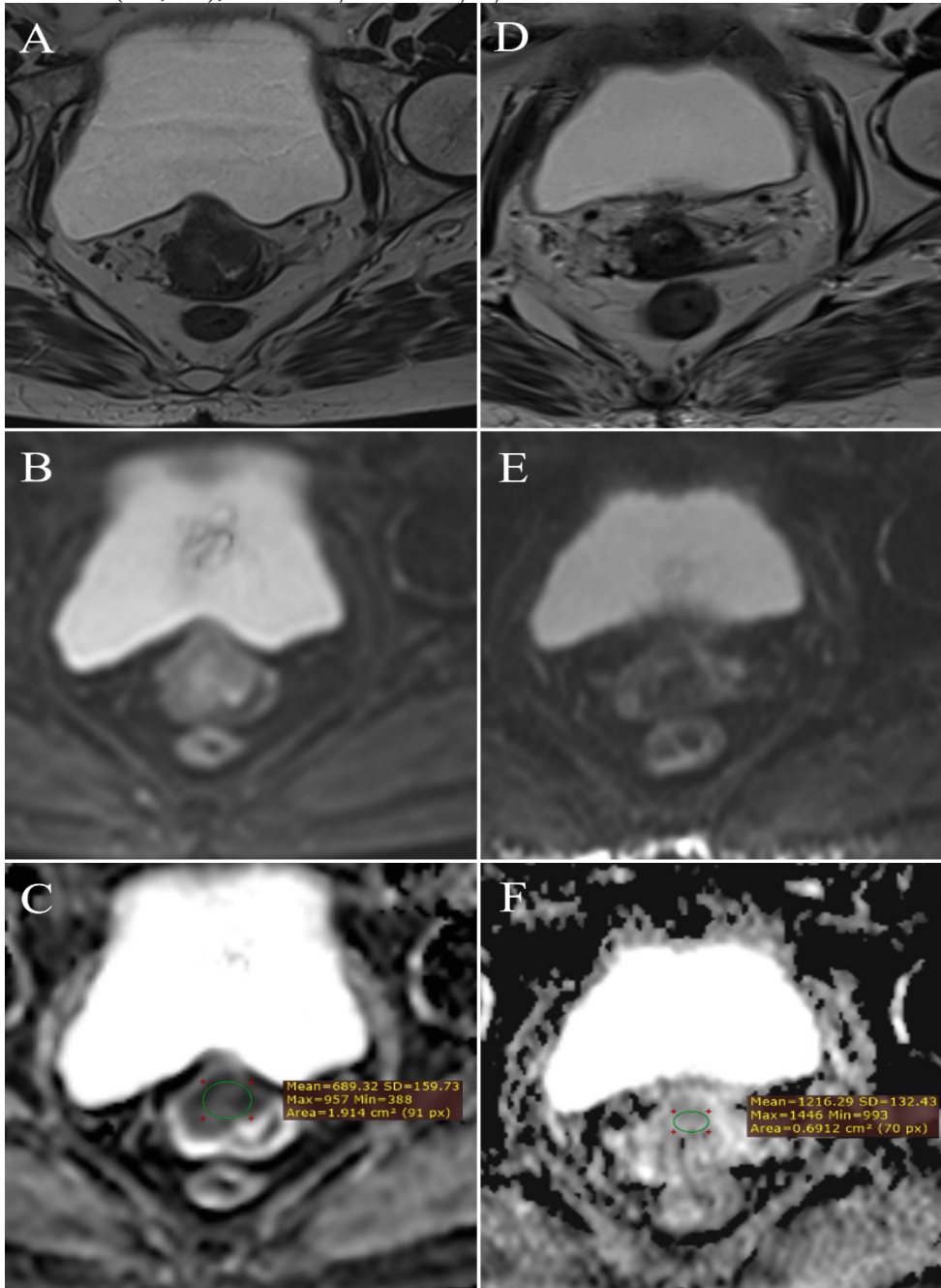
Prosečna vrednost ADC u grupi pacijentkinja sa tumorskim restom na postterapijskom snimku bila je $1,299 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,267$), dok je u grupi bez resta iznosila $1,472 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,214$). Statističkom analizom utvrđena je značajna razlika među grupama ($p = 0,029$).



Slika 2. Merenje ADC vrednosti: postterapijski grlić bez tumorskog resta A (T2W), B (DWI), C (ADC mapa sa ROI); postterapijski grlić sa tumorskim restom D (T2W), E (DWI), F (ADC mapa sa ROI).

Promena ADC vrednosti tumorskog tkiva pre i nakon terapije

Utvrđena je značajna razlika između ADC vrednosti kod pacijentkinja pre i nakon terapije u tumorskom tkivu ($Z = -3,636$; $p < 0,001$) [Tabela 3]. Srednja ADC vrednost pre terapije bila je $0,782 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,075$), dok je nakon terapije porastao na $1,299 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,267$), što ukazuje na smanjenje celularnosti tumora.



Slika 3. Promena ADC vrednosti: preterapijski karcinom grlića materice A (T2W), B (DWI), C (ADC mapa sa ROI); postterapijski karcinom grlića materice D (T2W), E (DWI), F (ADC mapa sa ROI).

Tabela 3. Promena ADC vrednosti karcinoma grlića materice nakon terapije.

Podgrupe	N	ADC ($\bar{X} \pm SD$) $\times 10^{-3}$ mm ² /s	p-vrednost
< 0,001			
Karcinom grlića materice pre terapije	74	0,798 $\pm$ 0,096	
Postterapijski grlić sa tumorskim restom	18	1,299 $\pm$ 0,267	
Postterapijski grlić bez tumorskog resta	22	1,472 $\pm$ 0,214	

Uticaj terapije na vrednosti koeficijenta difuzije

U grupi pacijentkinja sa karcinomom grlića materice, prosečna vrednost ADC iznosi 0,798 $\pm$ 0,096 $\times 10^{-3}$ mm²/s, dok se nakon terapije prosečna vrednost ADC grlića materice značajno povećava na 1,394 $\pm$ 0,252 $\times 10^{-3}$ mm²/s. Promena u ADC vrednosti (Δ ADC) između preterapijskih i postterapijskih merenja iznosi 0,607 $\pm$ 0,042 $\times 10^{-3}$ mm²/s. Ovi rezultati ukazuju na značajan porast koeficijenta difuzije kao posledicu terapijskog procesa, odnosno na smanjenje gustine, tj. celularnosti tumora.

Određivanje graničnih (*cut-off*) srednjih vrednosti ADC za razlikovanje pojedinih grupa

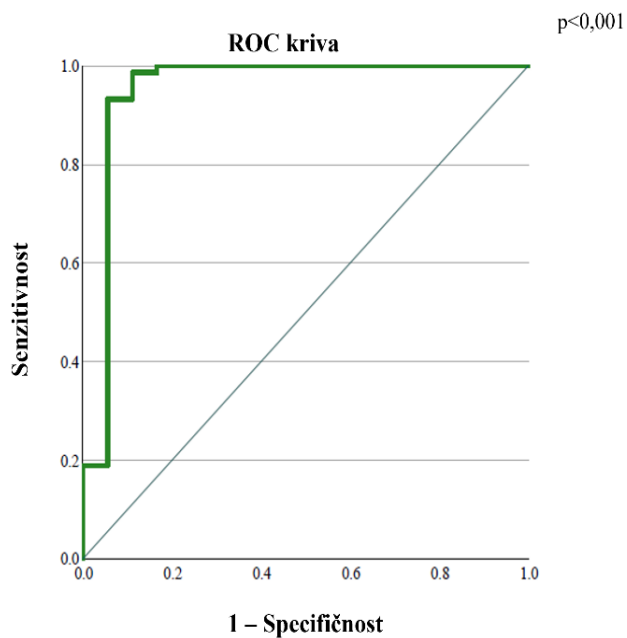
Površina ispod krive (AUC) za razlikovanje tumorskog tkiva pre i nakon terapije iznosila je 0,95 (95% CI: 0,86–1,00; $p < 0,001$). Optimalna *cut-off* vrednost ADC bila je 0,929 $\times 10^{-3}$ mm²/s, sa senzitivnošću od 100% i specifičnošću od 99,44% [Grafikon 6, Tabela 4].

Površina ispod krive (AUC) za razlikovanje tumorskog resta od postterapijski izmenjenog tkiva bez tumorskog resta na prvom postterapijskom snimku iznosila je 0,68 (95% CI: 0,51–0,85; $p = 0,05$). Optimalna *cut-off* vrednost ADC bila je 1,436 $\times 10^{-3}$ mm²/s, sa senzitivnošću od 66,7% i specifičnošću od 63,6% [Grafikon 7, Tabela 4].

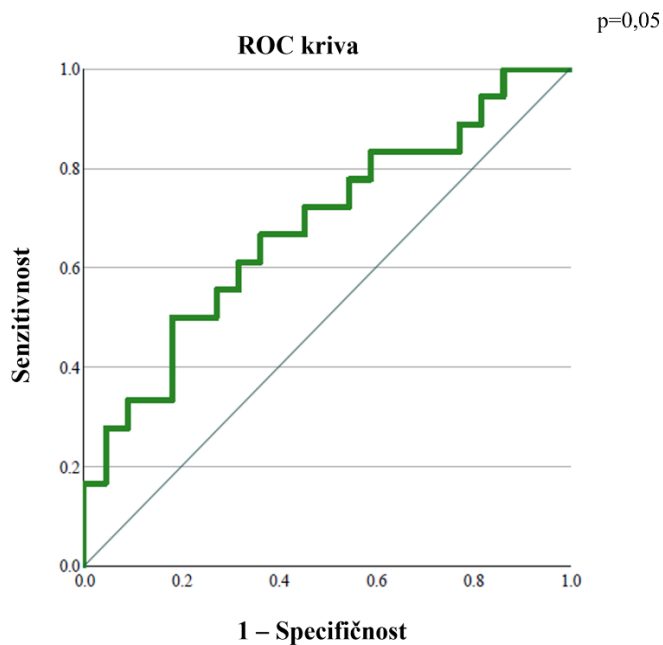
Tabela 4. Granične (*cut-off*) vrednosti za razlikovanje ispitivanih grupa.

Grupe	Cut-off ADC $\times 10^{-3}$ mm ² /s	Sn* (%)	Sp* (%)	p-vrednost
<0,001				
Karcinom / uredan grlić	1,109	100	100	
Karcinom pre / posle terapije	0,929	100	99,4	
0,05				
Postterapijski grlić sa / bez tumorskog resta	1,436	66,7	63,6	

* Sn – senzitivnost; Sp – specifičnost



Grafikon 6. Analiza ROC krive ADC vrednosti u diferencijaciji tumorskog tkiva karcinoma grlića materice pre i nakon terapije.



Grafikon 7. Analiza ROC krive ADC vrednosti u diferencijaciji postterapijski izmenjenog grlića materice sa tumorskim restom i bez njega.

DISKUSIJA

Karcinom grlića materice ima nekoliko dobro poznatih prognostičkih faktora, kao što su veličina ili volumen tumora, histološki tip i gradus, FIGO stadijum i limfonodularni status. Međutim, kako se ove varijable nisu pokazale kao adekvatni prediktori odgovora na neoadjuvantnu terapiju, pojavila se potreba za neinvazivnim biomarkerom koji omogućava detaljniju karakterizaciju tumora, što dalje omogućava personalizovaniji terapijski pristup i potencijalno poboljšava klinički ishod. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju značaj koeficijenta difuzije kao neinvazivnog biomarkera u diferencijaciji između karcinoma grlića materice, postterapijski izmenjenog tkiva grlića i urednih nalaza, kao i detekciji tumorskog resta nakon neoadjuvantne terapije.

Upotreba DWI je napredovala od kvalitativne vizuelne interpretacije slike do metoda kvantitativne analize, koje omogućavaju ranu predikciju tumorskog odgovora na hemioiradijaciju kod karcinoma grlića materice. Upravo iz tog razloga, koeficijent difuzije postaje sve češća tema istraživanja i postepeno pronalazi svoj put ka kliničkoj praksi.

Rezultati naše studije pokazuju da su prosečne ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice bile značajno niže u poređenju sa postterapijski izmenjenim tkivom i urednim nalazima. Ovakvi rezultati su u skladu sa prethodnim istraživanjima koja takođe identifikuju niske ADC vrednosti kao karakteristične za maligna tkiva, zahvaljujući njihovoj gustini i ograničenom kretanju molekula vode [2,7].

U našem istraživanju, prosečna ADC vrednost kod postterapijskog tkiva sa tumorskim restom bila je niža u poređenju sa postterapijskim tkivom bez resta, što ukazuje na sposobnost koeficijenta difuzije da diferencira rezidualne tumorske ćelije od regenerativnog ili fibroznog tkiva. Ovakav nalaz doprinosi značaju koeficijenta difuzije kao dijagnostičkom parametru. Optimalna „cut-off“ vrednost za razlikovanje ovih tkiva iznosila je $1,436 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, sa zadovoljavajućom senzitivnošću i specifičnošću, što dodatno podržava upotrebu ADC vrednosti u proceni terapijskog uspeha. Nekoliko studija je do sada pokazalo da promena ADC vrednosti u toku hemioiradijacije, kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice, može biti prediktor kliničkog ili trenutnog odgovora na terapiju [12 – 15, 17]. Do sličnih zaključaka u svom istraživanju došli su Schreuder i sar., gde je ADC uspešno korišćen za praćenje odgovora na hemioiradijaciju [7].

Rezultati ROC analize pokazali su da ADC vrednosti pružaju visok nivo tačnosti u razlikovanju tumorskog tkiva pre i nakon terapije. Yin i sar. su u sličnoj analizi diferencirali preterapijsko i postterapijsko tumorsko tkivo koristeći srodne tehnike, što dodatno potvrđuje efikasnost ovakvog pristupa [4].

Pored dijagnostičkog značaja, ADC vrednosti imaju i prognostički potencijal. Rezultati naše studije pokazuju da nakon terapije dolazi do značajnog porasta koeficijenta difuzije, što ukazuje na smanjenje celularnosti, te može biti koristan pokazatelj dugoročne prognoze. Holopainen i sar. su pokazali da značajnija povećanja intratumoralnih ADC vrednosti nakon terapije koreliraju sa boljim ukupnim preživljavanjem pacijentkinja sa karcinomom grlića materice [9]. Bae i sar. su dodatno naglasili da promena između preterapijskih ADC vrednosti i vrednosti sa sredine terapije mogu precizno predvideti recidiv tumora, što naglašava njihov potencijal u kliničkom praćenju [8]. Međutim, do sada postoji samo nekoliko studija sa dovoljno velikim uzorkom pacijenata, koje su istraživale potencijal preterapijskih ADC vrednosti kao prognostičkog faktora u pogledu dugoročnog preživljavanja i pojave recidiva tumora [18–21].

U našem istraživanju ADC vrednosti nisu pokazale statistički značajne razlike u zavisnosti od FIGO stadijuma, gradusa tumora, prisustva metastaza u limfnim čvorovima ili lokalne ograničenosti tumora. Ovo sugerise da je smanjenje celularnosti univerzalna biološka reakcija tumora na terapiju, nezavisna od kliničko-patoloških karakteristika. Iako FIGO stadijum predstavlja značajan faktor povezan sa prognozom i preživljavanjem

karcinoma grlića materice, ovakvi rezultati se slažu sa istraživanjem sprovedenim od strane Bae i sar., gde su takođe došli do zaključka da promena koeficijenta difuzije nije značajno povezana sa FIGO stadijumom [8]. Nasuprot našim rezultatima, Nakamura i sar. navode da preterapijske ADC vrednosti, između ostalog, pokazuju značajnu korelaciju sa FIGO stadijumom, veličinom tumora, invazijom parametrijuma i prisustvom metastaza u limfnim čvorovima [18]. Pretpostavljamo da ovakva razlika rezultata između studija proizilazi iz nestandardizovanih metoda za izračunavanje i prikazivanje ADC.

Istraživanje je imalo nekoliko ograničenja. Prva limitacija je retrospektivni karakter studije, te zbog ograničenog vremena praćenja pacijentkinja, uz odsustvo informacija o krajnjem ishodu, nismo bili u mogućnosti da dobijemo podatke o potencijalnom uticaju koeficijenta difuzije na dužinu preživljavanja. Predlažemo sprovođenje daljih prospektivnih studija u cilju dobijanja navedenih podataka. Druga potencijalna limitacija je korišćenje dva različita MR aparata jačine magnetnog polja 1,5T i 3T. Ova heterogenost MR protokola mogla je uticati na rezultate, iako studija od Caruso i sar. nije pokazala statistički značajnu razliku u ADC vrednostima između MR uređaja različite jačine [22]. Jedna od najznačajnijih limitacija jeste relativno mali broj pacijentkinja u određenim podgrupama, pre svega grupa pacijentkinja sa prvim postterapijskim MR snimkom, kao i nedostatak standardizacije u merenju ADC vrednosti. Povećanje uzorka pacijentkinja i merenje zapremine celog tumora, umesto metodom jednog preseka, predstavljaju ideje za potencijalno proširenje studije. Takođe, jedna od limitacija ove studije je nepostojanje postterapijskog PET/CT pregleda kod pacijentkinja koje su radiološki klasifikovane kao da imaju tumorski rest. PET/CT bi omogućio procenu metaboličke aktivnosti, pružajući dodatnu dijagnostičku sigurnost u razlikovanju vitalnog tumorskog tkiva od fibrotičnih i inflamatornih postterapijskih promena. Njegovo uključivanje u evaluaciju dalo bi precizniju informaciju o prisustvu tumorskog resta i potencijalno smanjilo rizik od lažno pozitivnih ili lažno negativnih nalaza na MRI.

U našem istraživanju dokazali smo da je koeficijent difuzije kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice visoko pouzdan dijagnostički parametar, omogućavajući preciznu diferencijaciju tumorskog tkiva od postterapijskih promena i urednog tkiva. Koliko je nama poznato, naša studija je prva u dostupnoj literaturi koja je utvrdila diskriminativnu sposobnost i jasnu „cut-off“ vrednost koeficijenta difuzije za razlikovanje tumorskog resta od postterapijskog izmenjenog fibroznog tkiva bez resta. Posebno značajan nalaz predstavlja porast ADC vrednosti nakon terapije, koji reflektuje smanjenje celularnosti tumora i potvrđuje njegovu ključnu ulogu kao prognostičkog biomarkera za procenu uspešnosti neoadjuvantne terapije. Ovi rezultati snažno podržavaju integraciju koeficijenta difuzije u kliničku praksu, s ciljem unapređenja dijagnostičkog pristupa i personalizacije terapijskih strategija.

ZAKLJUČAK

1. ADC vrednosti su značajno niže kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice u poređenju sa postterapijskim izmenjenim tkivom i urednim nalazima.
 - Objašnjenje: Niže ADC vrednosti kod karcinoma ukazuju na povećanu celularnost tumorskog tkiva, što ADC čini korisnim alatom za diferencijaciju malignih i benignih tkiva.
2. Niže ADC vrednosti kod tumorskog resta omogućavaju diferencijaciju od postterapijskog tkiva bez resta, pružajući pouzdanu procenu uspeha terapije.
 - Objašnjenje: Rezidualni tumor zadržava višu celularnost u poređenju sa postterapijskim izmenama, što omogućava radiolozima da identifikuju pacijentkinje sa preostalim tumorskim tkivom.
3. Promene ADC vrednosti nisu značajno korelirale sa FIGO stadijumom, gradusom

tumora, prisustvom metastaza u limfnim čvorovima ili lokalnom ograničenošću tumora.

- Objašnjenje: Smanjenje celularnosti se dešava nezavisno od osnovnih kliničkih parametara, što ukazuje na univerzalnu biološku reakciju tumora na terapiju.
4. Optimalna ADC vrednost za razlikovanje tumorskog resta od postterapijskog tkiva bez resta iznosila je $1,436 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, što omogućava pouzdanu identifikaciju rezidualnog tumora.
 - Objašnjenje: Ova vrednost pruža jasan kriterijum za razlikovanje tkiva sa preostalim tumorskim ćelijama od onog bez njih, što je ključno za procenu terapijskog uspeha.
 5. Optimalna ADC vrednost za diferencijaciju preterapijskog i postterapijskog tumorskog tkiva bila je $0,929 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ukazujući na značajan porast ADC vrednosti nakon terapije kao pokazatelja smanjenja celularnosti.
 - Objašnjenje: Ovaj porast odražava efikasnost terapije u smanjenju celularne gustine tumorskog tkiva.

LITERATURA

1. World Health Organization. Global Cancer Observatory. [Online]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/> (pristupljeno: decembar 2024).
2. Ho JC, Allen PK, Bhosale PR, Rauch GM, Fuller CD, Mohamed ASR, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Outcome in Cervical Cancer After Chemoradiation. *Rad Onc*. 2017;97:546-53.
3. Zhang X, Zhang Q, Guo J, et al. Added-value of texture analysis of ADC in predicting the survival of patients with 2018 FIGO stage IIICr cervical cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Radiol*. 2022;150: 110272.
4. Yin JD, Song LR, Lu HC, Zheng X. Prediction of different stages of rectal cancer: Texture analysis based on diffusion-weighted images and apparent diffusion coefficient maps. *World J Gastroenterol*. 2020;26:2082-96.
5. Schurink NW, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH. Diffusion-weighted imaging in rectal cancer: current applications and future perspectives. *Br J Radiol*. 2019;92:20180655.
6. Ju FJ, Liu Y, Zhao X, Wang Z, Sun Y, Cheng L, et al. Evaluation of the efficacy of chemoradiotherapy in cervical cancer using diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient. *OncoTargets and Therapy*. 2016;9:7555-61.
7. Schreuder SM, van der Velden J, Gerritsen WR, van Lonkhuijzen L, Stoker J, Buist M, et al. Monitoring treatment response in patients undergoing chemoradiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer by additional diffusion-weighted imaging: A systematic review. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42:572-94.
8. Bae JM, Kim CK, Park SY, Kim JH, Han JK, Choi BI, et al. Can diffusion-weighted magnetic resonance imaging predict tumor recurrence of uterine cervical cancer after concurrent chemoradiotherapy? *Abdom Radiol*. 2016;41:1604-10.
9. Holopainen E, Haider AS, Harkonen P, Kinnunen H, Laitinen T, Saarnio J, et al. Greater increases in intratumoral apparent diffusion coefficients after chemoradiotherapy predict better overall survival of patients with cervical cancer. *PLoS One*. 2023;18(5):e0285786.
10. Gu KW, Kim MJ, Lee JH, Park JY, Kim SI, Lee SS, et al. Prognostic value of ADC quantification for clinical outcome in uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Eur Radiol*. 2019;29:6236-44.
11. Marconi DG, Lima TF, Barbosa ML, Silva RS, Santos AC, Nunes J, et al. Pre-treatment MRI minimum apparent diffusion coefficient value is a potential prognostic imaging biomarker in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiation. *BMC Cancer*. 2016;16:556.
12. Fu ZZ, Peng Y, Cao LY, Xu JH, Zhang XY, Liu XW, et al. Value of apparent diffusion coefficient (ADC) in assessing radiotherapy and chemotherapy success in cervical cancer. *Magn Reson Imaging*. 2015;33:516-24.
13. Harry VN. Novel imaging techniques as response biomarkers in cervical cancer. *Gynecol Oncol*.

2010;116:253-61.

14. Liu Y, Bai R, Sun H, Ma S, Zhang J, Li W, et al. Diffusion-weighted imaging in predicting and monitoring the response of uterine cervical cancer to combined chemoradiation. *Clin Radiol*. 2009;64:1067-74.
15. Makino H, Kato H, Furui T, Yoshida S, Takahashi K, Nakamura K, et al. Predictive value of diffusion weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for uterine cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40:1098-104.
16. Ciulla S, Celli V, Aiello AA, Gigli S, Ninkova R, Miceli V, et al. Post treatment imaging in patients with locally advanced cervical carcinoma. *Front Oncol*. 2022;12:9710522.
17. Kuang F, Yan Z, Wang J, Zheng X, Li Y, Ma H, et al. The value of diffusion-weighted MRI to evaluate the response to radiochemotherapy for cervical cancer. *Magn Reson Imaging*. 2014;32:342-9.
18. Nakamura K, Joja I, Nagasaka T, Kajitani S, Jo H, Nishida T, et al. The mean apparent diffusion coefficient value (ADCmean) on primary cervical cancer is a predictive marker for disease recurrence. *Gynecol Oncol*. 2012;127: 478-83.
19. Heo SH, Shin SS, Kim JW, Lee JD, Han MH, Choi SM, et al. Pre-treatment diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor recurrence in uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: Value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Korean J Radiol*. 2013;14:616-25.
20. Himoto Y, Fujimoto K, Kido A, Okuda K, Tanaka K, Matsuo K, et al. Pretreatment mean apparent diffusion coefficient is significantly correlated with event-free survival in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IB to IIIB cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25:1079-85.
21. Nakamura K, Kajitani S, Joja I, Okada Y, Tanaka M, Nishida T, et al. The posttreatment mean apparent diffusion coefficient of primary tumor is superior to pretreatment ADCmean of primary tumor as a predictor of prognosis with cervical cancer. *Cancer Med*. 2013;2:519-25.
22. Caruso D, Zerunian M, De Santis D, Biondi T, Paolantonio P, Rengo M, et al. Magnetic resonance of rectal cancer response to therapy: An image quality comparison between 3.0 and 1.5 tesla. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1-8.

THE ROLE OF THE DIFFUSION COEFFICIENT AS A BIOMARKER IN CERVICAL CANCER DIAGNOSIS AND IN ASSESSING THE THERAPEUTIC RESPONSE TO NEOADJUVANT TREATMENT

Authors: JELENA VASIĆ, Milica Šarošković

Email: jelenav001@gmail.com

Mentor: TA Miloš Vuković

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: The apparent diffusion coefficient (ADC) is a significant parameter in the diagnosis and monitoring of cervical cancer.

Aim: Evaluation of ADC values in patients with cervical cancer, post-therapeutic changes, and normal findings, analyzing their association with clinicopathological parameters, predicting therapeutic outcomes, and differentiating residual tumors from post-therapeutic tissue without residual tumors.

Materials and Methods: A retrospective study included 148 patients divided into three groups: cervical cancer, post-therapeutic changes, and normal findings. ADC values were measured by positioning the ROI in the target tissue. Statistical analyses included ANOVA, t-tests, and ROC analysis.

Results: The mean ADC values for cervical cancer ($0.798 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) were significantly lower compared to post-therapeutic changes ($1.394 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) and normal findings ($1.431 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0.001$). ADC values did not show statistically significant differences based on clinicopathological parameters. The change in ADC values after therapy (ΔADC : $0.607 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) indicated reduced cellularity. The mean ADC values of residual tumors ($1.299 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) were significantly lower compared to post-therapeutic tissue without residual tumors ($1.472 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.029$). The optimal value for distinguishing residual tumors from post-therapeutic tissue without residual tumors was $1.436 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. The optimal value for differentiating pre- and post-therapeutic tumor tissue was $0.929 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Conclusion: ADC is a reliable biomarker for differentiating cervical cancer, post-therapeutic changes, normal findings, and for assessing therapeutic response. ADC provides significant differentiation between residual tumors and post-therapeutic tissue without residual tumors.

Keywords: DWI; cervical cancer; ADC; neoadjuvant therapy; residual tumor; FIGO

IZAZOVI OBRAZOVANJA STUDENATA MEDICINSKOG FAKULTETA: ORGANIZACIJA, PLANIRANJE I UPRAVLJANJE VREMENOM

Autor: FILIP KAPOR, Aleksandra Oluški

e-mail: aleksandra.oluski01@gmail.com

Mentor: prof. dr Marija Jevtić, prof. dr Artur Bjelica

Katedra za opšteobrazovne predmete

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Obrazovanje studenata Medicinskog fakulteta omogućava sticanje stručnih, socijalnih i emocionalnih vještina potrebnih za rad u izazovnim okruženjima. Mentalni izazovi su u direktnoj vezi sa preopterećenjem gradivom, nerealnim očekivanjima i velikim obavezama koje zahtijevaju savršenu organizaciju vremena. Nažalost, mnogi studenti doživljavaju burnout – emocionalno iscrpljivanje koje se javlja kao posljedica hroničnog stresa. Ovaj fenomen nije samo prisutan kod studenata, već i u profesionalnom okruženju zdravlja, pa se stoga istraživanje obrazovnih strategija i metoda u vezi s upravljanjem vremenom nameće kao ključno.

Cilj rada: Cilj ovog istraživanja je analiziranje ključnih izazova sa kojima se susreću studenti Medicinskog fakulteta, s posebnim fokusom na organizaciju vremena, planiranje i efikasno upravljanje vremenom. Takođe, istražena je i korelacija između ovih faktora i psiholoških tegoba, radi boljeg razumijevanja njihovog međusobnog uticaja na akademski i emocionalni razvoj studenata.

Materijal i metode: Pripremljeni su i prikupljeni kvantitativni podaci o mentalnim i organizacijskim izazovima putem anketnih upitnika, čiji je cilj da odrede samoprocjenu ličnog vremena, raspodjelu obaveza i intelektualne izazove među studentima u specifičnom vremenskom okviru.

Rezultati: Rezultati istraživanja pokazuju da je neadekvatno upravljanje vremenom imalo veliki uticaj, jer su se studenti koji nisu uspijevali da balansiraju akademske i lične obaveze često suočavali sa emocionalnim i psihološkim problemima. Takođe, studenti Medicinskog fakulteta redovno iskazuju visoke nivoe stresa, što dovodi do samoprocjene osjećaja anksioznosti, depresije i burnouta.

Zaključak: Istraživanje ukazuje na potrebu unapređenja obrazovnih strategija kroz podučavanje tehnika upravljanja vremenom, što može smanjiti psihološke tegobe te olakšati suočavanje sa akademskim zahtjevima.

Ključne riječi: upravljanje vremenom, organizacija, psihološke tegobe, burnout, koncentracija.

UVOD

Medicinsko obrazovanje je dugotrajan i izuzetno zahtjevan proces, koji iziskuje veliku fizičku, intelektualnu i emocionalnu posvećenost. Studenti medicine ne samo da se suočavaju sa intenzivnim akademskim programom već i sa spoljnim faktorima, koji dodatno opterećuju njihovo mentalno zdravlje, poput distrakcija iz okruženja, društvenih očekivanja i ekonomske nesigurnosti [1].

Iako većina studenata na početku studija pokazuje stabilno mentalno zdravlje, istraživanja sugerišu da se ono progresivno pogoršava tokom godina obrazovanja [2]. Među ključnim stresorima su preopterećenost obavezama, neadekvatna organizacija, visoki akademski pritisci, nedostatak sna, takmičarsko okruženje, suočavanje sa patnjom paci-

jenata i finansijske poteškoće. Dodatni stres mogu uzrokovati i lične životne okolnosti, uključujući porodične promjene, gubitke i socijalnu izolaciju [1].

Efikasno upravljanje vremenom jedna je od ključnih strategija za postizanje akademskog uspjeha i očuvanje mentalnog zdravlja. Brojna istraživanja potvrđuju snažnu povezanost između produktivnosti i psihološke dobrobiti, pri čemu organizovano i strukturirano korišćenje vremena doprinosi smanjenju stresa i poboljšanju akademskih performansi [3]. Ova vještina uključuje planiranje, organizaciju i prioritizaciju zadataka, a poznata je kao dispozicija za upravljanje vremenom [4,5]. Sastoji se od tri ključne dimenzije: vrednovanja vremena (socijalna i lična orijentacija), kontrole vremena (postavljanje ciljeva i planiranje) i efikasnosti (organizacija aktivnosti radi optimalnih rezultata) [6].

Studenti koji razviju dobre strategije upravljanja vremenom pokazuju veće akademske uspjehe, višu radnu efikasnost i bolje mentalno zdravlje [7]. Suprotno tome, loše navike, poput odlaganja obaveza i nekontrolisanog multitaskinga, često dovode do viših nivoa stresa, anksioznosti i smanjene produktivnosti. Ova vještina postaje posebno važna u stresnim periodima, poput ispitnih rokova, kada je potrebno balansirati između obaveza i ličnih potreba [3].

Podaci pokazuju da 28,18% studenata Medicinskog fakulteta doživljava simptome depresije, dok 29,57% pati od anksioznosti. Ovi problemi su naročito izraženi u regijama poput Bliskog istoka, Afrike i Azije, gdje su adolescenti i studenti posebno ranjivi, zbog kombinacije akademskih, društvenih i ekonomskih faktora [4]. Ove brojke naglašavaju hitnu potrebu za jačanjem mentalno-zdravstvene podrške studentima, kako bi se smanjio njihov psihološki teret i poboljšala dobrobit tokom školovanja [5].

Posljedica lošeg upravljanja vremenom ima negativan uticaj na mentalno zdravlje, gdje je jedan od ključnih faktora mentalnog iscrpljenja među studentima Medicinskog fakulteta – sindrom sagorijevanja (burnout), koji se javlja u visoko stresnim okruženjima. Burnout karakterišu emocionalna iscrpljenost, gubitak motivacije i cinizam, što negativno utiče na akademski učinak, kvalitet kliničke prakse i opšte blagostanje studenata [8,9]. Podaci pokazuju da studenti koji iskuse veći nivo sagorijevanja češće razvijaju simptome depresije i anksioznosti. Ova povezanost ukazuje na hitnu potrebu za razvojem preventivnih programa i mehanizama podrške koji bi umanjili negativne efekte hroničnog stresa [7].

Stres, smanjena socijalna interakcija i emocionalna iscrpljenost često dovode do ozbiljnih psiholoških problema uključujući depresiju, anksioznost i suicidalne misli. Ovi problemi se često javljaju već u ranim godinama studija i postaju izraženiji kako studenti napreduju kroz akademski sistem. Istraživanja sugerišu da neadekvatna podrška, nedostatak vremena za odmor i loše upravljanje akademskim obavezama značajno povećavaju rizik od ovih problema, što može rezultirati smanjenom akademskom efikasnošću, greškama u kliničkoj praksi, a u najtežim slučajevima napuštanjem studija ili suicidalnim ishodima [10].

Depresija, jedan od vodećih uzroka invaliditeta u populaciji, manifestuje se simptomima poput gubitka energije, nesanice, smanjenog interesa za svakodnevne aktivnosti i osjećaja bespomoćnosti. Anksioznost, koja je takođe učestala među studentima, javlja se kao reakcija na hronični stres i ispoljava se kroz simptome poput nervoze, straha, smanjene koncentracije i nesigurnosti, što direktno utiče na akademski uspjeh i radnu sposobnost [11].

Kako bi se ublažili ovi negativni efekti, neophodno je razviti strategije prevencije i intervencije koje će studentima omogućiti očuvanje mentalnog zdravlja i bolje suočavanje sa izazovima akademskog života. Programi podrške treba da uključuju edukaciju o tehnikama upravljanja stresom, vremenom, neadekvatnom organizacijom i posljedičnim stresom i anksioznošću, kao i obezbjeđivanje adekvatne psihološke pomoći studentima. Takođe, od suštinskog je značaja da obrazovne institucije uspostave sistemsku podršku koja će studentima pomoći da se efikasno nose sa stresom i akademskim pritiscima, čime će se

omogućiti njihov profesionalni i lični razvoj uz istovremenu zaštitu mentalnog zdravlja [6].

Cilj rada je:

- Da se ispita uloga organizacije i upravljanja vremenom u prevenciji psiholoških tegoba među studentima Medicinskog fakulteta, s posebnim fokusom na socio-demografske faktore koji mogu biti povezani s tim problemima.
- Da se analizira i utvrdi postojanje statističke značajnosti među navedenim faktorima.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao deskriptivna studija, s ciljem analize izazova u obrazovanju studenata Medicinskog fakulteta, a sa posebnim fokusom na organizaciju, planiranje i upravljanje vremenom.

Korišćen je kvantitativni pristup, uz pomoć anonimnih anketa, radi prikupljanja podataka o iskustvima i stavovima studenata.

Istraživanje je obuhvatilo studente Medicinskog fakulteta viših godina studija (od treće godine i dalje). Ukupan broj učesnika bio je 408, a uzorak je odabran slučajnim odabirom, kako bi se obezbijedila reprezentativnost podataka, dok je učešće u anketi bilo je dobrovoljno i anonimno.

Za prikupljanje podataka korišćen je specifično dizajniran anketni upitnik koji je sadržao sledeće dijelove:

- Demografska pitanja (6)
- Pitanja o upravljanju vremenom (5)
- Pitanja o izvorima stresa (7)
- Pitanja o upravljanju stresom (5)
- Pitanja o burnout-u i adaptaciji (4)
- Otvorena pitanja (2)

Pitanja su formulisana kao zatvorena (Likertova skala) i otvorena, kako bi se omogućili dodatni komentari. Upitnik je prethodno testiran na manjoj grupi studenata, zbog osiguravanja jasnosti i relevantnosti pitanja.

Anketa je distribuirana elektronskim putem, putem univerzitetske platforme i društvenih mreža, uz jasno objašnjenje svrhe istraživanja i garanciju anonimnosti. Podaci su prikupljeni tokom perioda od tri meseca, a sačuvani su u skladu sa pravilima zaštite podataka.

Istraživanje je sprovedeno u skladu sa etičkim standardima. Prije početka istraživanja učesnici su bili informisani o svrsi studije, načinu prikupljanja podataka i obezbjeđivanju njihove anonimnosti, čime su potvrdili svoj dobrovoljni pristanak za učešće.

Prikupljeni podaci analizirani su korišćenjem deskriptivne statistike, uključujući procente, srednje vrijednosti i standardnu devijaciju za kvantitativne podatke. Kvalitativni odgovori su tematski analizirani kako bi se identifikovali glavni obrasci i trendovi. Za obradu podataka korišćeni su softveri Microsoft Excel i BM SPSS. Korišćeni testovi bili su H_i^2 test, Mann-Whitney U test, t- test i ANOVA test.

Statistička značajnost je utvrđena za rezultate, gdje je $p < 0,05$

REZULTATI

Deskriptivna statistika (Tabela 1)

Analiza deskriptivnih pokazatelja ukazuje na prosječne vrijednosti i stepen varijabilnosti ispitivanih faktora. Utvrđeno je da studenti medicine postižu prosječan skor samoprocjene stresa od ($M = 3.75$) na skali stresa, dok standardna devijacija iznosi ($SD = 0.912$), što ukazuje na umjerenu varijabilnost odgovora. Sličan obrazac primijećen je i kod osjećaja anksioznosti ($M = 3.13$, $SD = 1.190$) i kod samoprocjene depresije ($M = 2.84$, $SD = 1.268$), što sugerše na varijabilnost među ispitanicima. Vizuelizacija podataka putem histograma i kutijastih dijagrama pokazuje približno normalnu distribuciju podataka.

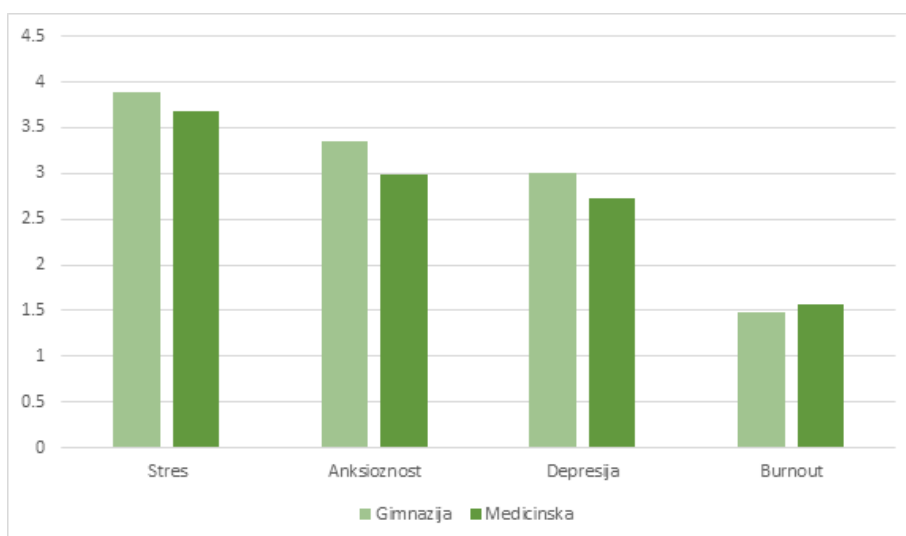
KATEGORIJA	N	%
Pol		
Muški	75	18.6%
Ženski	327	81.1%
Smjer		
Medicina	145	36.2%
Dentalna medicina	70	17.5%
Farmacija	63	15.7%
Zdravstvena njega	49	12.2%
Medicinska rehabilitacija	30	7.5%
Specijalna edukacija i rehabilitacija	37	9.2%
Radiološka tehnologija	12	2.9%
Godina studija		
III	158	41.6%
IV	124	32.6%
V	73	19.2%
VI	25	6.6%
Završena srednja škola		
Gimnazija	152	37.7%
Medicinska	251	62.3%
Posao uz studije		
Da	84	21%
Ne	316	79%
Problemi sa studijama		
Da	209	52.3%
Ne	191	47.8%
Vrijeme učenja dnevno		
< 2 h	78	19.4%
2–4 h	181	45%
4–6 h	110	27.4%
> 6 h	33	8.2%

Tabela 1. Deskriptivni podaci razvrstani po kategorijama i predstavljeni u tabeli

Kategorija	F- vrijednost	p- vrijednost	Statistička značajnost
Problemi sa koncentracijom	7.399	< 0.001	Da
Opuštajuće aktivnosti	5.139	< 0.001	Da
Iscrpljenost od obaveza	4.076	0.003	Da
Burnout	2.878	0.023	Da
Samopovređivanje	8.232	0.001	Da
Neuspjeh tokom školovanja	1.010	0.402	Ne
Ravnodušnost prema učenju	2.810	0.025	Da

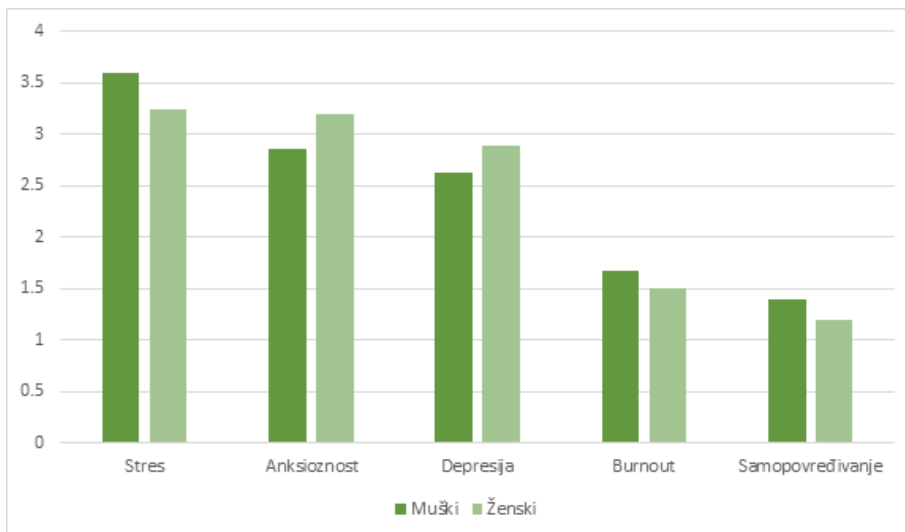
Tabela 2. Anova test – prikaz uticaja zaposlenosti tokom studija na prisutnost psihičkih tegoba

Iz grafikona broj 1 se može uočiti da studenti koji su završili gimnaziju imaju značajno veću učestalost anksioznosti, depresije i simptoma burnouta, u poređenju sa studentima drugih srednjih škola. Ovaj trend može ukazivati na specifične izazove koje gimnazijski obrazovni sistem postavlja pred učenike, poput povećanog stresa zbog akademskih očekivanja i pritiska za postizanjem visokih rezultata.



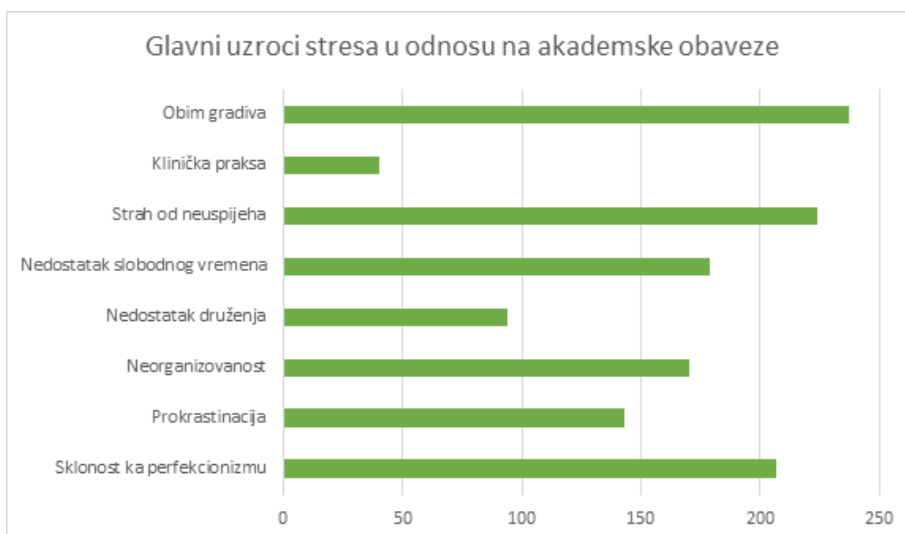
Grafikon 1. Prevalencija psiholoških poremećaja među studentima završenih različitih srednjih škola

Ukoliko posmatramo zastupljenost psihičkih tegoba sa polom (Grafikon 2), možemo utvrditi postojanje veće prevalencije anksioznosti i depresije, a s druge strane postojanje stresa, burnout-a i samopovređivanja je bila karakterističnija za muški pol.



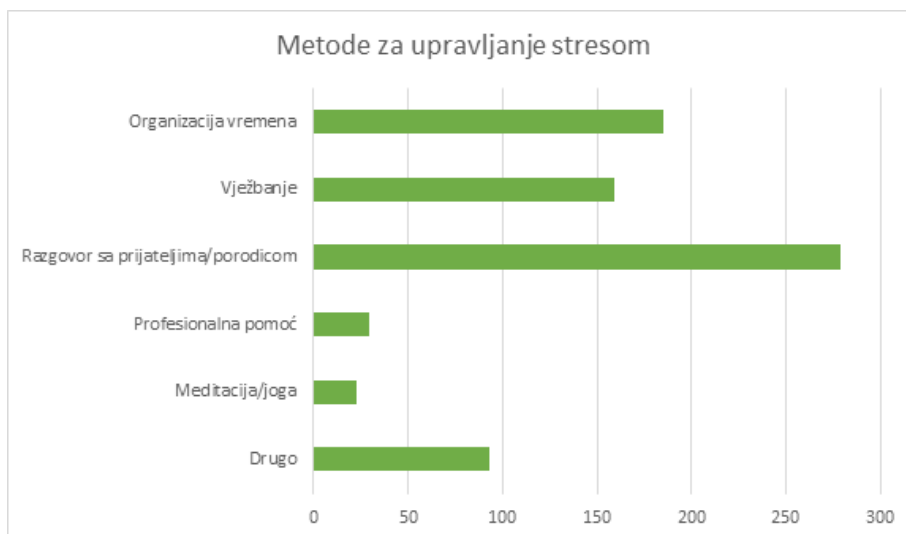
Grafikon 2. Prevalencija psiholoških poremećaja među studentima različitog pola

Najčešći uzroci stresa među studentima su: obim gradiva (59.3%), strah od neuspjeha (56%) i sklonost ka perfekcionizmu (51.7%). S druge strane, najmanje studenata je kao uzrok navelo kliničku praksu (10%). Ostali faktori doprinose stresu, ali u nešto manjoj mjeri (Grafikon 3).



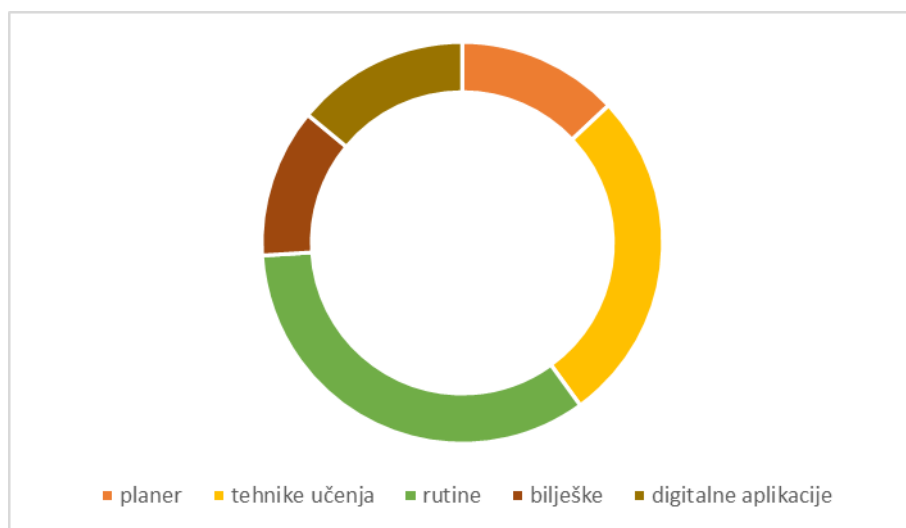
Grafikon 3. Uzroci stresa u odnosu na akademske obaveze

Najčešća strategija koju studenti koriste za upravljanje stresom jeste razgovor sa prijateljima i porodicom (69.2%), što ukazuje na važnost socijalne podrške. Sljedeće po učestalosti su organizacija vremena (45.9%) i vježbanje (39.5%), što sugerise da studenti prepoznaju značaj planiranja i fizičke aktivnosti u očuvanju mentalnog zdravlja. Pored toga, najmanje ispitanika se oslanja na meditaciju ili jogu (5.7%) i profesionalnu pomoć (7.2%), što može ukazivati na manju dostupnost ili nedovoljnu svijest o ovim metodama (Grafikon 4).



Grafikon 4. Najbolje metode za upravljanje stresom koje studenti navode

Grafikon broj 5 prikazuje raspodjelu tehnika organizacije vremena među studentima. Najzastupljenija metoda je rutina pri učenju, kao i tehnike za učenje (*Pomodoro*, *postavljanje prioriteta*, *Studying together*), dok je najmanje zastupljena tehnika planer. Ovi rezultati ukazuju na to da studenti preferiraju strukturirane metode, dok manji broj njih koristi tradicionalne metode poput pisanih bilješki i planera.



Grafikon 5. Tehnike upravljanja vremenom koje studenti koriste

Korelaciona analiza

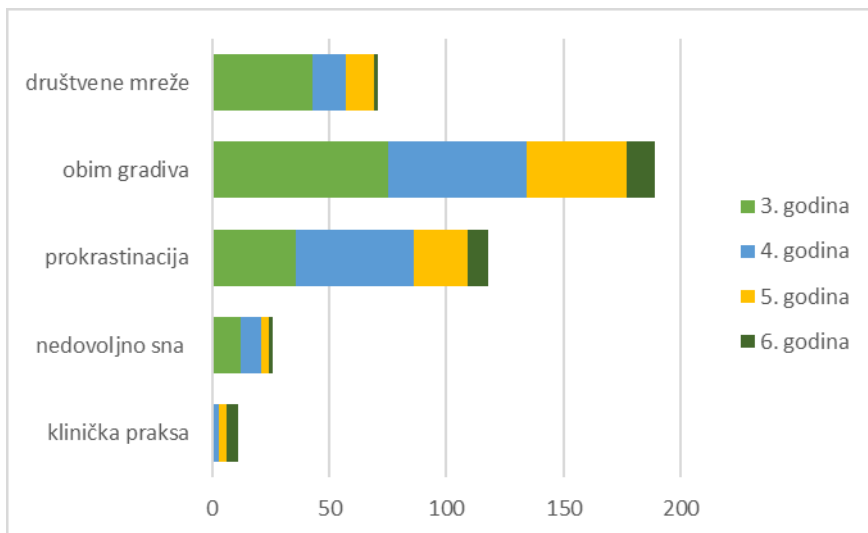
Rezultati korelacione analize ukazuju na značajnu povezanost između nivoa stresa i anksioznosti ($r = 0.516$, $p = 0.001$), što sugerira da studenti sa izraženijim stresom češće pokazuju simptome anksioznosti. Slično tome, utvrđena je negativna korelacija između depresije i burnout sindroma ($r = -0.337$, $p = 0.001$), što implicira da povećana iscrpljenost može doprinijeti manje izraženijim simptomima depresije. Pored toga, negativna korelacija između efikasnog upravljanja vremenom i nivoa stresa ($r = -0.180$, $p = 0.001$) ukazuje na

zaštitni efekat razvijenih vještina planiranja u akademskom okruženju.

Analiza grupnih razlika

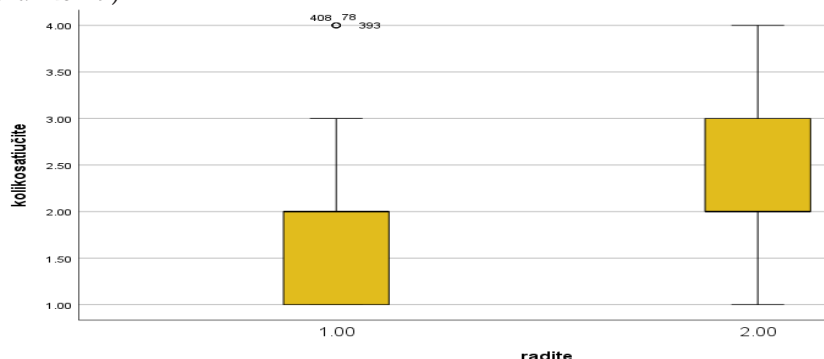
Rezultati t-testa pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u nivou stresa između studenata prve i završne godine studija ($t = 0.905$, $p = 0.635$). Nadalje, jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA test) ukazuje na značajne razlike u nivou stresa između različitih godina studija ($F = 2.77$, $p = 0.041$), dok post-hoc analiza pokazuje da su studenti treće godine pod značajno većom dozom stresa u poređenju sa ostalim grupama ($p = 0.002$).

H_i^2 test prikazuje da postoji statistički značajna razlika između godina studija i glavnih izvora gubitka vremena ($p < 0.001$). Ovo sugerise da studenti različitih godina imaju različite percepcije o tome šta im najviše ometa organizaciju vremena (Grafikon 6).



Grafikon 6. Faktori koji utiču na gubitak vremena i njihova razlika među godinama studija

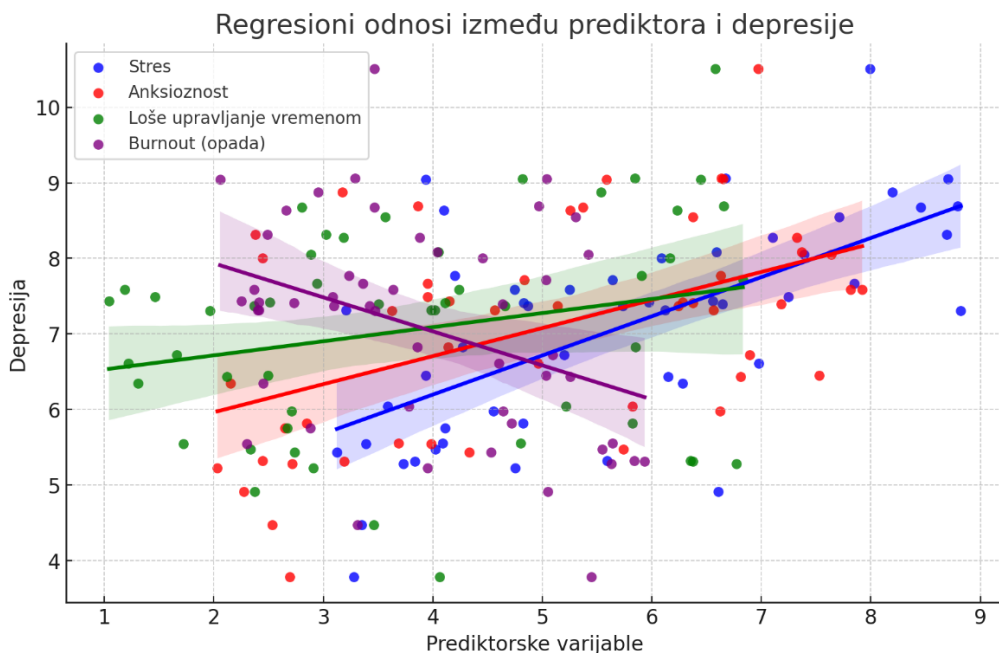
Rezultati Mann-Whitney U testa pokazali su da postoji statistički značajna razlika u vremenu provedenom u učenju između studenata koji rade uz studije i onih koji se isključivo školuju ($p = 0.006$). Ovi rezultati sugerisu da studenti koji ne rade uz studije provedu više sati učeći, od studenata koji rade, te mogu imati jači fokus na akademski uspjeh (Grafikon 7).



Grafikon 7. Razlika u organizaciji vremena između zaposlenih i nezaposlenih studenata

Regresiona analiza

Rezultati regresione analize pokazuju da je model statistički značajan ($F = 7.677$, $p = 0.001$) i da objašnjava ($R^2 = 37.5\%$) varijanse anksioznosti. Kao najznačajniji prediktor izdvaja se stres ($\beta = 0.310$, $p < 0.001$), što ukazuje na to da povećan nivo stresa značajno doprinosi razvoju profesionalne iscrpljenosti kod studenata medicine. Takođe, pokazalo se da su anksioznost ($\beta = 0.401$, $p < 0.001$) i loše upravljanje vremenom ($\beta = 0.104$, $p < 0.011$) dodatni značajni prediktori, dok burnout nije imao statistički značajan uticaj ($p = 0.577$) (Grafikon 8).



Grafikon 8. Regresioni odnosi između prediktora i depresije

Pouzdanost skala

Analiza unutrašnje konzistentnosti korišćenih upitnika pokazuje zadovoljavajuću pouzdanost svih skala. Cronbachova alfa koeficijent za skalu stresa iznosi 0.89, što ukazuje na visoku unutrašnju konzistentnost. Slično tome, pouzdanost skale anksioznosti je 0.85, dok su vrijednosti za depresiju $\alpha = 0.91$ i burnout $\alpha = 0.88$ takođe u prihvatljivom opsegu.

DISKUSIJA

Razumijevanje veze između upravljanja vremenom i mentalnog zdravlja omogućava razvoj strategija i intervencija koje mogu pomoći studentima u suočavanju sa stresom, očuvanju mentalnog zdravlja i uspješnom ostvarivanju akademskih i profesionalnih ciljeva.

Rezultati ove studije ukazuju na visok nivo prevalencije stresa, anksioznosti, depresije i sindroma sagorijevanja među studentima Medicinskog fakulteta, što potvrđuje nalaze brojnih prethodnih istraživanja. Studenti medicine su izloženi kontinuiranom akademskom pritisku zbog obimnog gradiva, složenosti kurikuluma i visokih akademskih očekivanja. Ovakvi faktori, u kombinaciji sa nedostatkom adekvatnog balansa između akademskih obaveza i privatnog života, povećavaju rizik od razvoja mentalnih tegoba. Jin Y. i saradnici

ističu da su studenti medicine u značajnoj mjeri pogođeni psihološkim opterećenjem, pri čemu se sindrom sagorijevanja često javlja kao posljedica produženog stresa i nedostatka adekvatnih mehanizama suočavanja [12].

Uticaj organizacije i upravljanja vremenom na mentalno zdravlje studenata

Naši rezultati ukazuju na to da studenti koji nemaju jasno definisane strategije planiranja i organizacije vremena prijavljuju viši nivo akademskog stresa. Ovi nalazi su u skladu s istraživanjem Talih F. i saradnika, koji su utvrdili da nerealistični rokovi, nagomilavanje obaveza i neefikasno upravljanje vremenom mogu dovesti do hroničnog stresa. Mehanizam ovog fenomena može se objasniti kroz povećan osjećaj gubitka kontrole nad akademskim obavezama, što dodatno pojačava stresni odgovor organizma i može imati dugoročne negativne posljedice na mentalno zdravlje studenata [13].

Povezanost između lošeg upravljanja vremenom i visokih nivoa stresa i depresije potvrđena je i u istraživanju Jin Y. i saradnika [12]. Takođe, studija Nguyen T. i saradnika pokazuje da akademski stres može biti značajan prediktor anksioznosti, posebno kod studenata koji nemaju razvijene strategije samoorganizacije. Nedostatak efikasnog planiranja vremena može dovesti do akumulacije akademskih obaveza, što rezultira osjećajem preopterećenosti i gubitka kontrole – poznatim faktorima rizika za razvoj anksioznosti i depresije [14].

Jedan od važnih elemenata koji dodatno komplikuje situaciju jeste prokrastinacija. Prema istraživanju Wiguna T. i saradnika, prokrastinacija je usko povezana sa povišenim nivoima depresije, jer studenti često odlažu akademske obaveze, što dovodi do nagomilavanja zadataka i dodatnog psihološkog pritiska. Ovi podaci naglašavaju potrebu za razvojem strategija koje bi studentima pomogle u efikasnijem planiranju vremena i smanjenju prokrastinacije [15].

Sindrom sagorijevanja i akademski stres

Jedan od ključnih izazova identifikovanih u ovoj studiji jeste izražena teškoća u upravljanju vremenom, što dodatno doprinosi razvoju sindroma sagorijevanja. Sagorijevanje kod studenata medicine je sve učestaliji fenomen, što potvrđuju i rezultati istraživanja Chen Z. i saradnika. Visoki zahtjevi akademskog okruženja, česte evaluacije i dugotrajna izloženost stresu mogu dovesti do emocionalne iscrpljenosti, smanjenog osjećaja lične efikasnosti i distanciranja od akademskih obaveza [16].

Istraživanja Ernsta J. i saradnika sugerišu da studenti koji koriste strategije poput postavljanja prioriteta, pravljenja dnevnih planova i Pomodoro tehnike postižu bolje akademske rezultate i imaju niže nivoe stresa. Ovi nalazi ukazuju na značaj edukacije o tehnikama organizacije i upravljanja vremenom, kao potencijalne strategije prevencije sindroma sagorijevanja među studentima medicine [17].

Problemi s koncentracijom i uticaj digitalnih tehnologija

Pored povećanog stresa i sindroma sagorijevanja, primijećeni su i problemi s koncentracijom kod studenata, što može biti posljedica hroničnog stresa, nedostatka sna i prekomjerne upotrebe digitalnih tehnologija. Studije su pokazale da povećana izloženost ekranima, naročito u kasnim večernjim satima, negativno utiče na pažnju i kognitivne funkcije, dodatno otežavajući proces učenja (Xu D. i saradnici) [18]. Implementacija tehnika, poput mindfulness vježbi, fizičke aktivnosti i digitalne detoksikacije može doprinijeti poboljšanju koncentracije i povećanju akademske efikasnosti (Chang WW, 2021) [19].

Potreba za psihološkom podrškom i institucionalnim merama

Samopovređivanje, iako rjeđe prijavljeno u odnosu na druge mentalne tegobe, ukazuje na potrebu za boljom dostupnošću psihološke podrške unutar akademskih institucija. Na osnovu sprovedene ankete, predlaže se uvođenje sistematskih programa prevencije mentalnog zdravlja, mentorstva i vršnjačke podrške, što bi moglo smanjiti stigmatizaciju traženja pomoći i poboljšati emocionalnu otpornost studenata (Vitale E, 2020). Takođe, dostupnost besplatnih savjetovališta i organizacija radionica o mentalnom zdravlju mogla bi značajno doprinijeti ranom prepoznavanju i tretmanu mentalnih problema kod studenata [20].

Preporuke i buduća istraživanja

Na osnovu rezultata, preporučuje se da Medicinski fakulteti integrišu programe razvoja vještina upravljanja vremenom i mentalnog zdravlja u nastavne planove. Obuka nastavnog kadra u oblasti mentalnog zdravlja mogla bi dodatno doprinijeti ranom prepoznavanju problema i pružanju podrške studentima (Ropret N, 2023). Psihološka podrška i radionice za smanjenje stresa mogle bi imati pozitivan efekat na akademski uspjeh i opštu dobrobit studenata [21].

Pored toga, edukacija o negativnim efektima prekomjerne upotrebe digitalnih tehnologija i promovisanje digitalne pismenosti mogu pomoći studentima da uspostave zdraviji balans između akademskih i ličnih obaveza.

Ograničenja ove studije uključuju mogućnost subjektivne pristrasnosti u samoprocjeni ispitanika, kao i odsustvo longitudinalnog praćenja, koje bi omogućilo dublji uvid u dugoročne efekte faktora stresa i strategija upravljanja vremenom. Buduća istraživanja trebalo bi da se fokusiraju na razvoj i evaluaciju konkretnih intervencija koje mogu doprinijeti smanjenju prevalencije mentalnih tegoba među studentima medicine, uključujući testiranje različitih strategija organizacije vremena i procjenu njihovog uticaja na akademski uspjeh i mentalno zdravlje.

ZAKLJUČCI

Studija potvrđuje da neadekvatna organizacija na individualnom nivou i neadekvatno upravljanje vremenom povećava rizik od narušavanja mentalnog zdravlja.

Kao prevencija negativnih posljedica upravljanja vremenom preporučuje se osmišljavanje efikasnih strategija planiranja, koje mogu smanjiti stres i poboljšati akademske performanse, kao i integracija programa za razvoj vještina upravljanja vremenom i mentalnog zdravlja u nastavne planove, te jačanje psihološke podrške studentima.

LITERATURA

1. Wang P, Wang X. Effect of Time Management Training on Anxiety, Depression, and Sleep Quality. *Iran J Public Health*. 2018; 47(12):1822-1831.
2. Haris MS, Rahmat ZM, Zamri FAM, Ahmad N, Amin MHS. From Open Distance Learning (ODL) to On-Campus: Exploring Post-Pandemic Anxiety Among Students at UiTM Seremban. *IJ-ARBSS*. 2024; 14(8). <https://doi.org/10.6007/IJARBSS/v14-i8/22289>
3. Preet M, Mahmood N, Padhi, D. Comparative study of prevalence of depression, anxiety, and stress among undergraduate medical students in longitudinal curriculum of medical college. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2024; 17(11). <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2024v17i11.52516>
4. Zatt WB, Lo K, Tam W. Pooled prevalence of depressive symptoms among medical students: An individual participant data meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2023; 23:251. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04831-0>
5. Alsahmori FJ, Kaki SH, Alsahmori FRA, Alsahmori FA. Anxiety, depression, and insomnia among

medical and non-medical students in Jordan: A cross-sectional study. *Middle East Current Psychiatry*. 2024; 31(1):102. <https://doi.org/10.1186/s43045-024-00493-8>

6. Viet PN, Tha L K, Tú LTC, Thông NQ. Factors associated with depression, anxiety, stress among medical college students. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024; 184(11E15):2024. <https://doi.org/10.52852/tcncyh.v184i11E15.2704>
7. Ali HN, Mohamad YA, Haykal T, Brenda C. Prevalence of burnout among 7th year Lebanese university medical students and its association with anxiety, depression, and other factors. *International Journal of Psychological Studies*. 2024; 15(1):72. <https://doi.org/10.5539/ijps.v15n1p72>
8. Baldassin S, Zilberman ML, Alves TC de TF, Martins-da-Silva AS. Coping skills, depression, and anxiety in medical students. *FMABC*. 2023; 23(2):95 <https://doi.org/10.1101/2023.09.24.23295999>
9. Chakraborty A, Jha A, Banerjee A, Banerjee N. Depression, anxiety, and stress levels among medical students and interns in a medical college of Kolkata: A cross-sectional study. *Journal of Comprehensive Health*. 2024; 12(2):89-93. https://doi.org/10.25259/JCH_18_2024
10. Islam MK, Kibria MG, Amin R. Rate and sociodemographic correlates of depression, anxiety, and stress among domestic and overseas medical students: A cross-sectional observation from a private medical college in Bangladesh. *Health Science Reports*. 2024; 7(9). <https://doi.org/10.1002/hsr2.70024>
11. Akram B, Ahmad MA, Akram A. Coping mechanisms as predictors of suicidal ideation among the medical students of Pakistan. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2018; 68(11):1608–1612
12. Wiguna T, Dirjayanto VJ, Maharani ZS, Faisal EG, Teh SD, Kinzie E. Mental health disturbance in preclinical medical students and its association with screen time, sleep quality, and depression during the COVID-19 pandemic. *BMC Psychiatry*. 2024; 24(1):85. doi: 10.1186/s12888-024-05512-w
13. Jin Y, Sha S, Tian T, Wang Q, Liang S, Wang Z at al. Network analysis of comorbid depression and anxiety and their associations with quality of life among clinicians in public hospitals during the late stage of the COVID-19 pandemic in China. *J Affect Disord*. 2022; 314:193-200. doi: 10.1016/j.jad.2022.06.051
14. Chen Z, Xiong J, Ma H, Hu Y, Bai J, Wu H et al. Network analysis of depression and anxiety symptoms and their associations with mobile phone addiction among Chinese medical students during the late stage of the COVID-19 pandemic. *SSM Popul Health*. 2023; 25:101567. doi: 10.1016/j.ssmph.2023.101567
15. Ernst J, Jordan KD, Weilenmann S, Sazpinar O, Gehrke S, Paolercio F et al. Burnout, depression and anxiety among Swiss medical students - A network analysis. *J Psychiatr Res*. 2021; 143:196-201. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.017
16. Nguyen T, Pu C, Waits A, Tran TD, Balhara YPS, Huynh QTV et al. Sources of stress, coping strategies and associated factors among Vietnamese first-year medical students. *PLoS One*. 2024; 19(7). doi: 10.1371/journal.pone.0308239
17. Talih F, Daher M, Daou D, Ajaltouni J. Examining Burnout, Depression, and Attitudes Regarding Drug Use Among Lebanese Medical Students During the 4 Years of Medical School. *Acad Psychiatry*. 2018; 42(2):288-296. doi: 10.1007/s40596-017-0879-x
18. Xu D, Feng S, Yang D, Ding S, Rosman JB, Kuang M et al. Reflecting on Students' Experiences of an Innovative Teaching Model During Aged Care Visit in Clinical Placements: A Qualitative Pilot Study. *Adv Med Educ Pract*. 2023 Nov; 14:1339-1346. doi: 10.2147/AMEP.S436905.
19. Chang WW, Shi LX, Zhang L, Jin YL, Yu JG. The Mental Health Status and Associated Factors Among Medical Students Engaged in Online Learning at Home During the Pandemic: A Cross-Sectional Study from China. *Front Psychiatry*. 2021; 12:755503. doi: 10.3389/fpsy.2021.755503.
20. Vitale E, Moretti B, Noternicola A, Covelli I. How the Italian Nursing students deal the pandemic Covid-19 condition. *Acta Biomed*. 2020; 91(12-S). doi: 10.23750/abm.v91i12-S.9860.
21. Ropret N, Košir U, Roškar S, Klopčič V, Vrdelja M. Psychological Well-Being and Resilience of Slovenian Students During the COVID-19 Pandemic. *Zdr Varst*. 2023; 62(2):101-108. doi: 10.2478/sjph-2023-0014.

CHALLENGES IN MEDICAL SCHOOL EDUCATION: ORGANIZATION, PLANNING, AND TIME MANAGEMENT

Authors: FILIP KAPOR, Aleksandra Oluški

Email: aleksandra.oluski01@gmail.com

Mentors: Full Prof. Marija Jevtić, Full Prof. Artur Bjelica

Department of General Education Subjects

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: The education of Medical Faculty students equips them with the professional, social, and emotional skills needed to work in challenging environments. Mental challenges are directly related to an overload of material, unrealistic expectations, and significant responsibilities that require perfect time management. Unfortunately, many students experience burnout — emotional exhaustion resulting from chronic stress. This phenomenon is not only present among students but also in the professional healthcare environment, making the study of educational strategies and methods related to time management crucial.

Aim: The aim of this research is to analyze the key challenges faced by Medical Faculty students, with a particular focus on time organization, planning, and effective time management. Additionally, the study examines the correlation between these factors and psychological difficulties to gain a better understanding of their mutual impact on students' academic and emotional development.

Materials and Methods: Quantitative data on mental and organizational challenges were collected using survey questionnaires, which aimed to assess students' self-evaluation of personal time management, task distribution, and intellectual challenges within a specific time frame.

Results: Research results show that inadequate time management has a significant impact, as students who fail to balance their academic and personal obligations often face emotional and psychological difficulties. Moreover, students of the Faculty of Medicine consistently report high levels of stress, which leads to self-perceived feelings of anxiety, depression, and burnout.

Conclusion: The study highlights the need to improve educational strategies by teaching time management techniques, which could reduce psychological distress and help students better cope with academic demands.

Keywords: time management; organization; psychological distress; burnout; concentration

PREDISBITNA ANKSIOZNOST I SAMOMEDIKACIJA KOD STUDENATA MEDICINE

Autor: ANASTASIJA PALIKUĆA

e-mail: palikuca.anastasija00@gmail.com

Mentor: asist. dr Predrag Savić

Katedra za psihijatriju i psihološku medicinu

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Anksioznost predstavlja emocionalni odgovor i predviđanje buduće pretnje. Ispitnu anksioznost karakteriše osećaj straha i bespomoćnosti tokom pripreme ili polaganja pismenog odnosno usmenog ispita. Samomedikacija podrazumeva korišćenje bilo koje vrste leka bez konsultacije zdravstvenih profesionalaca. U cilju suzbijanja simptoma anksioznosti, studenti mogu pribеći upotrebi kako medicinsko-farmaceutskih proizvoda tako i mnogih nemedicinskih proizvoda.

Cilj rada: Cilj rada je da ispitamo nivo predisbitne anksioznosti, kao i koji faktori i na koji način utiču na nivo predisbitne anksioznosti. Takođe, ispitujemo učestalost upotrebe samomedikacije kod iste grupe studenata.

Materijal i metode: Deskriptivno-analitička studija preseka izvršena je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu u periodu od juna do septembra 2024. godine. U studiju smo uključili 339 ispitanika, studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, starosti od 19 do 30 godina. Korišćen je anketni upitnik koji se sastojao iz 3 dela: sociodemografski upitnik (11 pitanja), Bekova skala anksioznosti kao upitnik za merenje stepena anksioznosti (21 pitanje) i procena navika vezanih za samomedikaciju (3 pitanja). Svi dobijeni podaci uneti su u program Microsoft Excel 2016 i statistički obrađeni student t-testom, hi-kvadrat testom i načinjena je Point-biserijska korelacija.

Rezultati: Uočena je statistički značajna razlika između intenziteta anksioznosti i upotrebe samomedikacije kao i pola studenta. Nije uočena statistički značajna razlika između upotrebe samomedikacije i kategorijalnih varijabli.

Zaključak: Studenti ženskog pola pokazuju veći stepen anksioznosti. Studenti koji koriste samomedikaciju pokazuju veći stepen anksioznosti. Viši nivoi anksioznosti povezani su sa većom upotrebom samomedikacije, ali postoje i drugi faktori koji mogu uticati na upotrebu samomedikacije.

Ključne reči: anksioznost, ispit, samomedikacija.

UVOD

Prema Američkom udruženju psihijatara, anksioznost predstavlja emocionalni odgovor i predviđanje buduće pretnje [1].

Anksioznost možemo grubo podeliti u dve velike grupe: individualna, koja se odnosi na pojedinačne razlike u uočavanju pretnji, stresa, opasnosti, i emocionalna, koja prikazuje osećanja osobe u tačno određenoj situaciji, odnosno događaju [2].

Osim fizičke reakcije, koja je prisutna u anksioznosti, javljaju se emocionalne, kognitivne reakcije, kao i individualni obrasci ponašanja [1].

Zastupljenost anksioznosti u Republici Srbiji je takva da više od dve trećine mladih

ima anksioznost ili simptome lake, odnosno teške depresije [3].

Razvićem različitih strategija možemo poboljšati mentalno zdravlje kako mladih tako i starijih: pristup psihološkim uslugama, postojanje savetovališta za različite populacije ljudi, stvaranje većeg broja kadrova [4].

Stres je emocionalni odgovor na stvarno postojeću pretnju [1]. Pozitivan stres, eustres, vodi ka motivaciji i pozitivnim emocijama. Negativan stres, distres, često vodi ka iracionalnim strahovima i nemogućnosti suočavanja sa istim. Anksioznost je najčešće posledica dugotrajnog distresa [5,6].

Do pojave anksioznosti mogu da dovedu različiti događaji, od kojih se svakako izdvajaju: nestabilni porodični odnosi, prilagođavanje na nove uslove života, uspostavljanje novih socijalnih veza, neuspeh na fakultetu, izbor karijere. U grupu prediktora anksioznosti ubrajaju se i demografski parametri poput pola (veća učestalost kod ženskog pola), obrazovanja i finansijske situacije [7,8].

Ne treba poistovetiti anksioznost sa anksioznim poremećajem. Za razliku od anksioznosti, anksiozni poremećaj predstavlja preterani osećaj straha i nervoze u datim situacijama. Dok anksioznost u blagim varijantama može da pomogne u novonastalim situacijama, anksiozni poremećaj obično vodi izbegavanju date situacije ili pogoršanju iste [9].

Danas je u upotrebi veliki broj upitnika za procenu stepena anksioznosti. Jedan od takvih je i Bekov Inventar Anksioznosti (BIA) koji se zasniva na samoproceni somatskih simptoma u toku anksioznosti. Razvijen je radi razlikovanja anksioznosti od depresije [10].

Ispitnu anksioznost karakteriše osećaj nelagode, straha i bespomoćnosti tokom pripreme ili polaganja pismenog odnosno usmenog ispita [11,12].

Predispitna anksioznost je široko rasprostranjena među studentima današnjice, naročito studentima ženskog pola, iako sam koncept predispitne anksioznosti datira od 1950. godine [13].

Ova vrsta anksioznosti, osim što prikriva stvarne sposobnosti studenta, može i potpuno da ih eliminiše. Simptomi koji se ističu su znojenje, glavobolja, ubrzan rad srca, gastrointestinalne tegobe. Ovi simptomi mogu biti toliko izraženi i praćeni promenama raspoloženja i panikom koja može dovesti do toga da student postaje „paralisan“ [14,15].

Doživljavanje situacija kao pretnje odlika je studenata sa visokim stepenom anksioznosti. Kao prediktori ove vrste anksioznosti poznata su tri tipa negativnih misli: strah od neuspeha, strah od razočaranja roditelja i nedostatak motivacije. Tri tipa negativnih misli spadaju u grupu kognitivnih faktora koji mogu dovesti do ispoljavanja anksioznosti. Pored ovih faktora, postoji još jedna grupa, a to su emocionalni faktori. Ova grupa faktora podrazumeva fiziološke reakcije kao što su ubrzan rad srca, nervoza, znojenje dlanova, kratak dah. Kada govorimo o uticaju navedenih faktora na akademsko postignuće, može se reći da na isti veći uticaj imaju kognitivni faktori, dok emocionalni imaju više uticaja na mentalno i fizičko zdravlje [16,17].

Definicija samomedikacije podrazumeva korišćenje bilo koje vrste leka bez konsultacije zdravstvenih profesionalaca [18].

Samomedikacija, ukoliko se sprovodi korektno, može da doprinese zdravlju pojedinca. Svetska zdravstvena organizacija ju je iz tog razloga prepoznala kao brigu o sebi [19].

Niska toksičnost, velika terapijska širina, minimalne interakcije, samo su neke od osobina medicinsko-farmaceutskih proizvoda koji se najčešće koriste za samomedikaciju [20].

U cilju suzbijanja simptoma anksioznosti, studenti mogu pribеći upotrebi kako medicinsko-farmaceutskih proizvoda tako i mnogih nemedicinskih proizvoda, među kojima se najviše izdvaja alkohol. Zloupotrebi alkohola doprinosi želja za izbegavanjem neprijatnih osećanja [21].

Veliki je broj razloga zašto studenti pribegavaju samomedikaciji, a kao jedan od najčešćih izdvaja se laka dostupnost i jeftini preparati [20].

Učestalost samomedikacije u populaciji budućih zdravstvenih radnika je visoka u

svetu, stoga su istraživanja u ovoj populaciji izuzetno značajna jer su to zdravstveni radnici koji će kasnije biti u kontaktu sa pacijentima i baviti se zdravstvenim vaspitanjem čitave populacije [20,22].

Cilj rada je da ispitamo nivo predispitne anksioznosti, kao i koji faktori i na koji način utiču na nivo predispitne anksioznosti. Takođe, ispitujemo učestalost upotrebe samomedikacije kod iste grupe studenata.

MATERIJAL I METODE

Deskriptivno-analiitička studija preseka izvršena je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu u periodu od juna 2024. godine do septembra 2024. godine.

U studiju smo uključili 339 ispitanika, studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, starosti od 19 do 30 godina, a nakon potvrđene saglasnosti za istraživanje. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su ispitanici koji su posećivali psihologa, odnosno psihijatra, kao i oni koji su trenutno na terapiji propisanoj od strane psihijatra. Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

Korišćen je anketni upitnik koji se sastojao iz 3 dela: sociodemografski upitnik (11 pitanja), Bekova skala anksioznosti kao upitnik za merenje stepena anksioznosti (21 pitanje) i procena navika vezanih za samomedikaciju (3 pitanja). Popunjavanje anketnog upitnika je dobrovoljno i anonimno.

Anketa je sprovedena tokom četiri uzastopna ispitna roka, neposredno pred polaganje ispita. Ispitanici su anketu popunjavali putem *on-line* platforme *Google* upitnici. U proseku, popunjavanje ankete je trajalo 5 minuta.

Ispitanike smo podelili na one koji pribegavaju samomedikaciji ($n = 79$, od kojih je 64 ženskog pola, a 15 muškog pola) i one koji ne pribegavaju samomedikaciji ($n = 260$, od kojih je 206 ženskog pola, a 54 muškog pola).

Bekova skala anksioznosti je upitnik koji smo koristili kako bismo procenili nivo anksioznosti, bez preklapanja simptoma depresije. Visoke vrednosti na Bekovoj skali jasno ukazuju na problem sa anksioznošću. Sabirali smo vrednosti na Bekovoj skali i, na osnovu zbira tih vrednosti, nivo anksioznosti možemo klasifikovati na sledeći način:

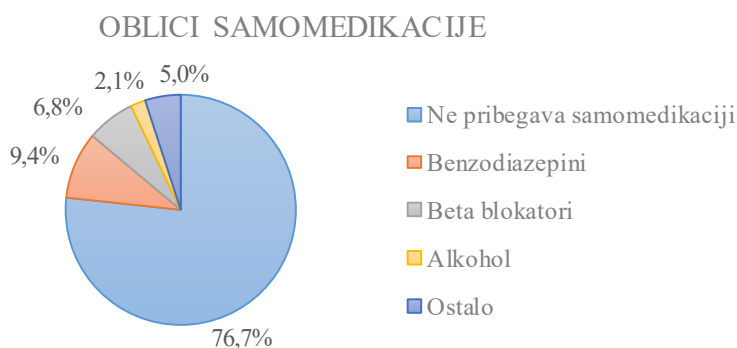
- **0–21 bodova** normalan ili blagi nivo anksioznosti
- **22–35 bodova** umeren nivo anksioznosti
- **36–63 bodova** visok nivo anksioznosti (zahteva potrebu za stručnom intervencijom).

Svi dobijeni podaci uneti su u program *Microsoft Excel 2016*. Pre statističke obrade podataka izvršen je Kolmogorov-Smirnov test, kojim je potvrđena normalna raspodela za vrednosti na Bekovoj skali anksioznosti. Na osnovu rezultata ovog testa, primenjeno je nekoliko statističkih testova. Putem student t-testa poredili smo intenzitet anksioznosti na Bekovoj skali sa upotrebom samomedikacije, kao i intenzitet anksioznosti na Bekovoj skali sa polom studenta. Ispitivanje povezanosti kategorijalnih varijabli (pol, godina studija, stručna sprema oca i majke, emotivni status, mesto stanovanja, ukućani, dnevno vreme učenja, fizička aktivnost) sa upotrebom samomedikacije vršili smo hi-kvadrat testom (χ^2). *Point-biserijsku* korelaciju koristili smo kako bismo ispitali odnos između vrednosti na Bekovoj skali anksioznosti sa upotrebom samomedikacije. Nivo statističke značajnosti postavljen je na 0,05 (5%).

REZULTATI

Studija je obuhvatila 339 ispitanika, studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. U polnoj strukturi dominiraju studenti ženskog pola ($n = 271$), dok je studenata muškog pola manje ($n = 68$).

Učestalost pojedinih oblika samomedikacije prikazana je grafikonom br. 1. Od ukupnog broja studenata uključenih u studiju, 260 ne pribegava samomedikaciji (76,7%). Od ukupnog broja studenata koji koriste samomedikaciju ($n = 79$, odnosno 23,3%), najveća zastupljenost pripada upotrebi benzodiazepina (9,4%), a na drugom mestu je upotreba beta blokatora (6,8%). Kategorija „ostalo“ odnosi se na primenu drugih oblika samomedikacije pored navedenih, a koju su studenti samostalno popunjavali (čokolada, melatonin, analgetici, biljni preparati, cigarete). Alkohol kao oblik samomedikacije nalazi se na četvrtom mestu po zastupljenosti (2,1%).



Grafikon br. 1. Zastupljenost različitih oblika samomedikacije kod studenata

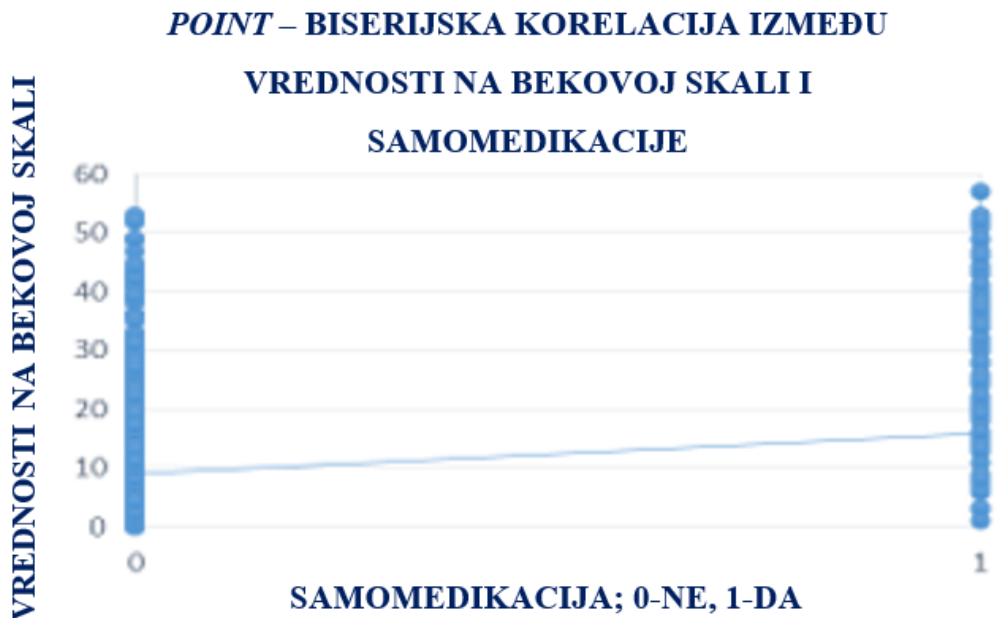
Pre statističke obrade podataka izvršen je Kolmogorov-Smirnov test, kojim je potvrđena normalna raspodela za vrednosti na Bekovoj skali anksioznosti.

Nakon raspodele u grupe podataka, rezultati studije prikazani su tabelama i grafikonom.

Urađena je *Point*-biserijska korelacija, pri čemu je varijabla 1 intenzitet anksioznosti (vrednost na Bekovoj skali), a varijabla 2 upotreba samomedikacije („DA“ odnosno „NE“). Tabela br. 1. pokazuje da smo uočili statistički značajnu razliku između ove dve varijable, dok su grafikonom br. 2. ovi rezultati grafički prikazani.

Varijabla 1	Varijabla 2	<i>r</i>	<i>p</i>
Intenzitet anksioznosti	Upotreba samomedikacije	0,268	<0,05

Tabela br. 1. *Point* – biserijska korelacija; *r* – koeficijent korelacije



Grafikon br. 2. Grafički prikaz *Point* – biserijske korelacije

Tabela br. 2. prikazuje vrednosti student t-testa. Upoređivali smo intenzitet anksioznosti između grupe koja koristi samomedikaciju označene sa „DA“ i grupe koja ne koristi samomedikaciju označene sa „NE“. Potvrđena je statistički značajna razlika između intenziteta anksioznosti i upotrebe samomedikacije.

<i>SAMOMEDIKACIJA</i>	<i>PROSEČNA VREDNOST BEKOVE SKALE</i>	<i>p</i>
„DA“	27,96	<0,05
„NE“	19,86	

Tabela br. 2. Rezultati odnosa između intenziteta anksioznosti i upotrebe samomedikacije

Tabelom br. 3. prikazane su vrednosti student t-testa, kada samo upoređivali intenzitet predispitne anksioznosti između muškaraca i žena. Potvrđena je statistički značajna razlika između intenziteta anksioznosti i pola studenta.

<i>POL</i>	<i>PROSEČNA VREDNOST BEKOVE SKALE</i>	<i>p</i>
MUŠKARCI	13,51	<0,05
ŽENE	23,85	

Tabela br. 3. Rezultati odnosa između intenziteta anksioznosti i pola studenta

Hi-kvadrat testom (χ^2) i student t-testom nismo uočili statistički značajne razlike između kategorijalnih varijabli i upotrebe samomedikacije (koristi samomedikaciju – „DA“, ne koristi samomedikaciju – „NE“). Rezultati su prikazani u tabeli br. 4.

PARAMETAR	„DA“	„NE“	χ^2	<i>p</i>
<i>POL</i>	73	266	0,29	0,59
<i>GODINA STUDIJA</i>	78	261	9,24	0,1
<i>STRUČNA SPREMA OCA</i>	76	263	2,67	0,26
<i>STRUČNA SPREMA MAJKE</i>	68	271	1,32	0,52
<i>EMOTIVNI STATUS</i>	79	260	0,68	0,41
<i>MESTO STANOVANJA</i>	79	260	0,59	0,74
<i>UKUĆANI</i>	79	260	2,18	0,54
<i>DNEVNO VREME UČENJA</i>	79	260	1,46	0,69
<i>FIZIČKA AKTIVNOST</i>	79	260	0,81	0,66

Tabela br. 4. Rezultati poređenja kategorijalnih varijabli i upotrebe samomedikacije

DISKUSIJA

Predispitna anksioznost kao tema izuzetno je važna kako za mentalno zdravlje studenta tako i za njegove akademske performanse. Zahtevi u obrazovnim institucijama su često visoki, te se studenti suočavaju sa pritiskom da postignu zadovoljavajuće rezultate. Iz tog razloga, veoma je važno da nastavno osoblje bude upućeno u anksioznost kao temu kako bi odgovarajućim strategijama pomogli studentu u prevazilaženju prepreka nastalih zbog prisustva iste [23].

Veliki broj istraživanja sprovedenih u Rijadu, Saudijska Arabija, pokazuju rezultate u kojima studenti ženskog pola pokazuju veći stepen anksioznosti u odnosu na studente muškog pola, što se poklapa sa rezultatima naše studije. *Memon I.* i autori su istraživali ovaj odnos na Medicinskom fakultetu u Rijadu i kao mogući razlog ovakvih rezultata naveli su činjenicu da su žene u Saudijskoj Arabiji više fokusirane na kućne poslove i brigu o deci, iako se ovakav trend menja u poslednje vreme. Svi ovi faktori, pored obrazovanja, mogu doprineti većem stepenu anksioznosti [24].

Dawood i autori su istraživanjem u istom gradu zaključili da studenti viših godina studija ipak pokazuju manji stepen anksioznosti u odnosu na studente nižih godina studija. [25].

Međutim, *Guthrie E.* i autori, kao i *Lee J.* i autori, rezultatima pokazuju da je veći stepen anksioznosti povezan sa višim godinama studija. Kao moguće faktore naveli su kliničke predmete, veće obaveze na klinikama, veća iskustva na višim godinama, a koji se još nisu razvili kod studenata prvih godina studija [26,27].

Suprotno tome, *Bashir* i autori pronalaze studente muškog pola kao visokorizične za razvoj anksioznosti. Mogući razlog različitih rezultata je činjenica da je studija sprovedena u Sudanu, a ispitanici su bili studenti od 15 do 17 godina starosti, za razliku od naše studije, koja je obuhvatila širi raspon godina studenata [28].

Istraživanja sprovedena u Španiji od strane *Onieva-Zafra MD.* i autora govore da studenti ženskog pola pokazuju veći stepen anksioznosti u odnosu na studente muškog pola. Osim toga, *Rosário P.* i autori dokazuju da anksioznost raste sa nivoom obrazovanja roditelja, veći stepen anksioznosti pokazali su studenti ženskog pola kojima su roditelji višeg

nivoa obrazovanja [29, 30].

Eleftheriou A. i autori iz Grčke, kao i *Juul MV.* i autori iz Danske potvrđuju i naše rezultate. Studenti ženskog pola pokazuju veći stepen anksioznosti. Istraživanja iz Grčke navode pandemiju KOVID-19 kao jedan od uzročnika ovakvih rezultata [31,32].

Statistička značajnost između pola studenta i intenziteta anksioznosti potvrđena je i u studiji izvršenoj na Viskoj zdravstvenoj školi strukovnih studija u Beogradu, Republika Srbija. U ovom istraživanju sprovedenom od strane *Stojanović G.* i autora pokazano je da studenti ženskog pola pokazuju veći stepen anksioznosti, a naročito studenti koji žive sa partnerom [33].

Upotreba samomedikacije sve više predstavlja rizik za fizičko i mentalno zdravlje pojedinca. Iz tog razloga, ključno je podsticati društvenu odgovornost prema upotrebi lekova i naglasiti važnost savetovanja sa zdravstvenim radnicima pre upotrebe lekova. Ukoliko se samomedikacija primenjuje na neodgovarajući način, može dovesti do ozbiljnih posledica i narušavanja kvaliteta života [34].

Studija sprovedena od strane *Almari FK* i autora na 7116 studenata sa 38 različitih Medicinskih fakulteta u Saudijskoj Arabiji pokazala je da upotreba samomedikacije raste sa blazinom termina ispita. Studija je takođe pokazala da studenti nižih godina studija, prvenstveno ženskog pola, pokazuju veći stepen anksioznosti, ali da studenti muškog pola više posežu upotrebi samomedikacije u takvim situacijama [35].

Na Medicinskom fakultetu u Beogradu sprovedena je studija od strane *Lukovic Adzic* i autora, kojom su pokazali visoki stepen upotrebe samomedikacije kod studenata prve, treće i šeste godine studija, kao i to da je, između ostalog, veća upotreba samomedikacije povezana sa niskim nivoom obrazovanja oca, što kod nas nije bio slučaj. U našoj studiji nismo uočili statistički značajnu razliku između nivoa obrazovanja roditelja i upotrebe samomedikacije. Takođe, u njihovoj studiji pokazano je da visok rizik za upotrebu samomedikacije predstavlja manjak fizičke aktivnosti (manje od sat vremena nedeljno). Naša studija nije pokazala statističku povezanost između ova dva faktora [36].

Studije sprovedene u Sloveniji i Palestini nisu pokazale statistički značajnu razliku između upotrebe samomedikacije i pola, što se poklapa sa rezultatima naše studije, dok prethodna studija izvršena u Beogradu pokazuje da studenti ženskog pola češće koriste samomedikaciju u odnosu na studente muškog pola [36,37,38].

Samomedikacija predstavlja veliki problem među studentima medicine. Dalja edukacija zdravstvenih radnika na ovu temu je neophodna jer je neadekvatna primena samomedikacije pretnja profesionalizmu i može ozbiljno ugroziti poverenje pacijenata [36].

ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata, možemo izvesti sledeće zaključke:

- Uočena je statistički značajna *Point*-biserijska korelacija između rezultata na Bekovoj skali i upotrebe samomedikacije, sa slabom jačinom veze. Viši nivoi anksioznosti povezani su sa većom upotrebom samomedikacije, ali postoje i drugi faktori koji mogu uticati na upotrebu samomedikacije.
- Uočena je statistički značajna razlika između intenziteta anksioznosti i upotrebe samomedikacije, kao i između intenziteta anksioznosti i pola studenta. Studenti ženskog pola pokazuju veći stepen anksioznosti. Studenti koji koriste samomedikaciju pokazuju veći stepen anksioznosti.

- Nije uočena statistički značajna razlika kada smo poredili upotrebu samomedikacije sa određenim kategorijalnim varijablama (pol, godina studija, stručna sprema oca i majke, emotivni status, mesto stanovanja, ukućani, dnevno vreme učenja, fizička aktivnost).

LITERATURA

1. Crocq MA. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):319-25.
2. Fujihara Y, Guo K, Liu CH. Relationship between types of anxiety and the ability to recognize facial expressions. *Acta Psychol (Amst)*. 2023 Nov;241:104100.
3. Krovna organizacija mladih Srbije. Istraživanje: Zdravlje mladih [Internet]. 2021 [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://koms.rs/wp-content/uploads/2021/12/Istrazivanje-Zdravlje-mladih-.pdf>
4. Delaney KR, Karnik NS. Building a Child Mental Health Workforce for the 21st Century: Closing the Training Gap. *J Prof Nurs*. 2019;35(2):133-7
5. Stanojlović O, Šutulović N, Mladenović D, Zubelić A, Hrnčić D, Rašić-Marković A, Vesković M. Neurophysiology of stress – from historical to modern approach *Medicinska istaživanja* 2022; 55(1):51-57
6. Goldstein DS, McEwen B. Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress*. 2002; 5:55-8.
7. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatr Clin North Am*. 2009 Sep;32(3):483-524.
8. Mohammadi MR, Pourdehghan P, Mostafavi SA, Hooshyari Z, Ahmadi N, Khaleghi A. Generalized anxiety disorder: Prevalence, predictors, and comorbidity in children and adolescents. *J Anxiety Disord*. 2020 Jun;73:102234.
9. American Psychiatric Association. Anxiety Disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Text Revision*. American Psychiatric Association; 2022: pp. 215-231.
10. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11(0 11):S467-72.
11. Rulić K, Latas M. Korelacija i međusobni odnos socijalne fobije i predispitne anksioznosti. *MedPodml*. 2017;68(4):32-7.
12. Mohorić T. Automateske misli kod učenja i ispitna anksioznost kod odrednice subjektivnoga i objektivnoga postignuća studenta. *Psihol Teme*. 2008;17(1):1-14.
13. Talbot L. Test anxiety: prevalence, effects and interventions for elementary school students. *JMURJ*. 2016;3(1):42-51.
14. Alghamdi A. Test anxiety: concept and implication. *J Nurse Health Sci*. 2016;5(3):112-5.
15. Ahmad Baig W, Musa Al-Zahrani E, Al-Jubran K, Chaudhry T, Anwar Qadri A. Evaluation of test anxiety levels among preparatory year students of PSMCHS during computer-based versus paper - and - pen examination. *Int J Med Res Health Sci*. 2018;7(1):48-52.
16. Dukić S, Golubović B. Procena nivoa ispitne anksioznosti studenata zdravstvene nege. *Sestrinska reč*. 2021;24(83):14-8.
17. Živčić Bečirić I. Uloga automatskih misli i ispitne anksioznosti u uspjehu studenata. *Druš Istraž Zagreb*. 2003;12(5):703 20.
18. AESGP. Self-care A winning solution for citizens, health care professionals systems. Brisel. 2012. Dostupno na: www.aesgp.eu/media/cms_page_media/68/Self-Care A Winning Solution.pdf
19. ALIMs. Farmakoterapijski vodič 6. Beograd, 2017.
20. Dimoski Z, Jovanović VR, Vuković V, Maksimović V, Terzić Marković D. Samomedikacija studenata zdravstvene struke. *Sestrinska vizija*. 2022;6(11):4-9.
21. Weera MM, Webster DA, Shackett RS, Benvenuti F, Middleton JW, Gilpin NW. Traumatic Stress-Induced Increases in Anxiety-like Behavior and Alcohol Self-Administration Are Mediated by Central Amygdala CRF1 Neurons That Project to the Lateral Hypothalamus. *J Neurosci*. 2023 Dec 13;43(50):8690-8699.
22. Mlinar S, Rašković Malnaršić R. Analiza uzimanja lekova bez recepta među studentima zdravstvene nege. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(9): 794-800.
23. Salehi S, Cotner S, Azarin SM, Carlson EE, Driessen M, Ferry VE, Harcombe W, McGaugh S, Wasenberg D, Yonas A and Ballen CJ (2019) Gender Performance Gaps Across Different Assessment Methods and the Underlying Mechanisms: The Case of Incoming Preparation and Test Anxiety. *Front*.

24. Memon I, Omair A, Barradah O M, et al. (July 05, 2023) Measurement of Exam Anxiety Levels Among Medical Students and Their Association With the Influencing Factors. *Cureus* 15(7): e41417.
25. Dawood, E., Ghadeer, H.A., Mitsu, R., Almutary, N., & Alenezi, B. (2016). Relationship between Test Anxiety and Academic Achievement among Undergraduate Nursing Students. *Journal of Education and Practice*, 7, 57-65.
26. Guthrie E, Black D, Bagalkote H, Shaw C, Campbell M, Creed F: Psychological stress and burnout in medical students: a five-year prospective longitudinal study. *J R Soc Med.* 1998, 91:237-43.
27. Lee J, Graham AV. Students' perception of medical school stress and their evaluation of a wellness elective. *Med Educ.* 2001 Jul;35(7):652-9.
28. Muwada Bashir Awad Bashir et al. Predictors and correlates of examination anxiety and depression among high school students taking the Sudanese national board examination in Khartoum state, Sudan: a cross-sectional study. *Pan African Medical Journal.* 2019;33:69.
29. Onieva-Zafra MD, Fernández-Muñoz JJ, Fernández-Martínez E, García-Sánchez FJ, Abreu-Sánchez A, Parra-Fernández ML. Anxiety, perceived stress and coping strategies in nursing students: a cross-sectional, correlational, descriptive study. *BMC Med Educ.* 2020 Oct 19;20(1):370.
30. Rosário P, Costa M, Núñez JC, González-Pianda J, Solano P, Valle A. Academic procrastination: associations with personal, school, and family variables. *Span J Psychol.* 2009 May;12(1):118-27.
31. Eleftheriou A, Rokou A, Arvaniti A, Nena E, Steiropoulos P. Sleep Quality and Mental Health of Medical Students in Greece During the COVID-19 Pandemic. *Front Public Health.* 2021 Nov 19;9:775374.
32. Juul MV, Fast AT, Lassen AT, Laugesen S. Anxiety among medical students and junior doctors in Denmark. *Dan Med J.* 2022 Sep 29;69(11):A03220162.
33. Stojanović G, Vasiljević Blagojević M, Stanković B, Terzić N, Terzić Marković D, Stojanović D. Ispitna anksioznost u predispozitivnom periodu i uspeh studenata sestrinstva. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research.* 2018;19(2):167-74.
34. P M NKS, Rajasekar VD, M J, B N S, S S, S V, Murthy G, Sundaraboopathy K, R AK, Ramesh H. Assessment of Self-Medication Practices and Knowledge Among Medical Students in Chengalpattu District: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2024 Nov 22;16(11):e74202.
35. Almarri FK, Alaseem AM, Alanazi MS, Alyahya SI, Alsanad NH, Alswayed KE, Alanazi JS, Alharby TN, Alghamdi SA. Prevalence of pharmacological and non-pharmacological coping mechanisms for anxiety management during the COVID-19 pandemic: investigating the transition to online learning among medical students. *BMC Psychiatry.* 2022 Nov 14;22(1):704.
36. Lukovic JA, Miletic V, Pekmezovic T, Trajkovic G, Ratkovic N, Aleksic D, Grgurevic A. Self-medication practices and risk factors for self-medication among medical students in Belgrade, Serbia. *PLoS One.* 2014 Dec 11;9(12):e114644.
37. Klemenc-Ketis Z, Hladnik Z, Kersnik J (2010) Self-Medication among Healthcare and Non-Healthcare Students at University of Ljubljana, Slovenia. *Med PrincPract* 19:395-401.
38. Zafar SN, Syed R, Waqar S, Zubairi AJ, Vaqar T, et al. (2008) Self-medication amongst University Students of Karachi: Prevalence, Knowledge and Attitudes. *J Pak Med Assoc* 58:214-18.

PRE-EXAM ANXIETY AND SELF-MEDICATION IN MEDICAL STUDENTS

Author: ANASTASIJA PALIKUĆA

Email: palikuca.anastasija00@gmail.com

Mentor: TA Predrag Savić

Department of Psychiatry

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Exam anxiety is characterized by feelings of fear and helplessness during the preparation or taking of a written or oral exam. Self-medication involves the use of any type of medication without consulting a healthcare professional. In order to suppress symptoms, students can resort to the use of both medical and non-medical products.

Aim: The aim of the study is to examine the level of pre-exam anxiety, as well as which factors and in what way affect the level of pre-exam anxiety. We also examine the frequency of self-medication use in the students.

Materials and Methods: A descriptive-analytical cross-sectional study was conducted at the Faculty of Medicine, Novi Sad, in the period from June to September 2024. The study included 339 students, aged 19 to 30. A questionnaire consisting of 3 parts was used: a socio-demographic questionnaire, the Beck Anxiety Inventory, and an assessment of self-medication habits. All obtained data were entered into the Microsoft Excel 2016 program and statistically processed using the Student t-test, the chi-square test, and Point-biserial correlation.

Results: A statistically significant difference was observed between the intensity of anxiety and the use of self-medication, as well as the gender of the student. No statistically significant difference was observed between the use of self-medication and categorical variables.

Conclusion: Female students show a higher level of anxiety. Students who use self-medication show a higher level of anxiety. Higher levels of anxiety are associated with greater use of self-medication.

Keywords: anxiety; exam; self-medication

RADIOLOŠKA PROCJENA IMPAKTIRANIH MAKSILARNIH OČNJAKA: VRSTA, LOKALIZACIJA, POLOŽAJ I ODNOSI SA SUSJEDNIM ZUBIMA

Autor: dr stom. DARIO MALIĆ

e- mail: daaariommalic@gmail.com

Mentor: prof. dr Adriana Arbutina

Katedra za ortopediju vilica

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Maksilarni očnjaci su drugi najčešći impaktirani zubi, nakon umnjaka. Razlozi impakcije su brojni – od visoko postavljenih zametaka, dužeg puta nicanja, do traume. Učestalost impakcije iznosi 1–3%.

Cilj: Cilj istraživanja bio je uraditi radiološku procjenu impaktiranih maksilarnih očnjaka, vrstu i njen položaj u odnosu na mjesto i sektore, te kontakt sa susjednim zubima.

Materijali i metode: Istraživanje je sprovedeno na Dentalnoj klinici Medicinskog fakulteta. Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti sa impaktiranim maksilarnim očnjacima. Praćeni su sljedeći parametri: pol pacijenta, obostrana ili jednostrana impakcija, učestalost impakcije u odnosu na mjesto, u odnosu na sektor, te su praćeni kontakti sa susjednim zubima.

Rezultati: Istraživanje je uključivalo 32 pacijenta s impaktiranim maksilarnim očnjacima, 18 muških i 14 ženskih. Utvrđen je najveći postotak jednostrane impakcije lijevog očnjaka i to 53,12% (17 pacijenata). Impakciju desnog očnjaka imalo je 6 pacijenata (18,75%), dok je obostranu impakciju imalo 28,12% ili 9 pacijenata. 16 pacijenata (50%) imalo je vestibularni položaj impaktiranog očnjaka, 12 pacijenata (37,5%) palatinalni položaj, dok su položaj na sredini alveolarnog grebena imala 4 pacijenta (12,5%). Analizom u odnosu na sektore najveći broj se nalazi u sektoru II i to 23 pacijenta (71,87%), u sektoru III se nalazi 9 (28,12%), dok u sektoru I nije uočen nijedan očnjak. Prateći kontakt impaktiranog očnjaka sa susjednim zubima, utvrđeno je, u 7 slučajeva ostvaruje kontakt. Njih 6 (85,71%) sa lateralnim sjekutićem, dok 1 (14,29%) sa prvim premolarom.

Zaključak: Najčešće je bila uočena impakcija gornjeg lijevog očnjaka. Najučestaliji položaj je vestibularno, u sektoru II. Najčešći kontakt impaktiranog očnjaka je sa lateralnim sjekutićem.

Ključne riječi: impaktirani maksilarni očnjaci, položaj impakcije, sektor.

UVOD

Impaktirani zubi predstavljaju one zube koji se i dvije godine nakon fiziološkog vremena nicanja ne nađu u zubnom nizu. Najučestaliji po impakciji su treći molari (umnjaci), dok visoko drugo mjesto zauzimaju maksilarni očnjaci, a nakon njih mandibularni drugi premolari [1].

Učestalost impakcije je 1–3%. U odnosu na polove, odnos je 2 : 3 u korist osoba ženskog pola. Najmanja incidenca je u Japanu (0,27%), a najveća u Italiji i na Islandu (2,4%) [2].

Uzroci impakcije mogu biti različiti, te se dijele u tri osnovne grupe: lokalni, sistemski i genetski faktori. Kao najčešći lokalni faktori navode se rani gubitak mliječnog očnjaka,

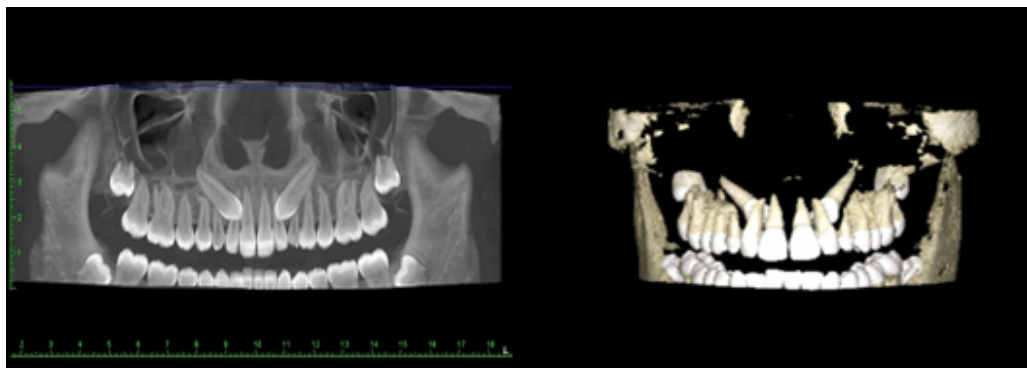
produženo zadržavanje mliječnog očnjaka, veličina zuba i širina zubnih lukova, abnormalan položaj zubne klice, cistična ili neoplastična tvorevina itd. Od sistemskih faktora izdvajaju se radioterapija i endokrine deficijencije, dok su od genetskih faktora tu rascjepi i abnormalni urođeni položaj zubnog zametka [2, 3].

Kod slučajeva kada se sumnja na impaktirane zube, najbitnija je rana dijagnostika. Kliničkim pregledom se uviđa odsustvo zuba, dok se različitim radiološkim metodama (OPT i CBCT snimci- sl.1) ispituje uzrok impakcije i izrađuje plan terapije. OPT snimak je obavezan, a uzimajući u obzir da je impakcija maksilarnih očnjaka apsolutna indikacija za snimanje CBCT snimka, on time postaje nezaobilazan dio postavljanja kliničke dijagnoze [3].

U odnosu na vrstu impakcije, maksilarni očnjaci mogu biti jednostrano (desno ili lijevo) i obostrano impaktirani [4].

Lokalizacija impaktiranih maksilarnih očnjaka može biti različita. Impaktirani maksilarni očnjaci mogu biti smješteni palatinalno ili vestibularno (labijalno). Samo jedna trećina impaktiranih maksilarnih očnjaka je smještena palatinalno, dok su čak dvije trećine smještene labijalno.

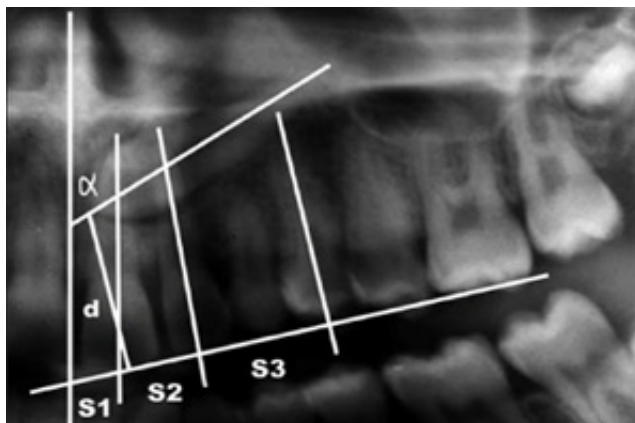
1. Vestibularno (labijalno) smješteni impaktirani maksilarni očnjaci mogu biti smješteni ektopično, labijalno od korijena lateralnog sjekutića ili u sredini alveole.
2. Palatinalno smješteni impaktirani očnjaci.
3. Na sredini alveolarnog nastavka [4].



Slika 1. OPT i CBCT snimak obostrane impakcije očnjaka

Crescini je impaktirane maksilarne očnjake klasifikovao u odnosu na sektore (sl. 2). Impaktirani maksilarni očnjaci se prema Crescini-u klasifikuju u 3 sektora:

1. Sektor 1 – od medijalne linije do uzdužne osovine centralnog sjekutića,
2. Sektor 2 – od uzdužne osovine centralnog do uzdužne osovine lateralnog sjekutića,
3. Sektor 3 – od uzdužne osovine lateralnog sjekutića do uzdužne osovine prvog premolara [5].



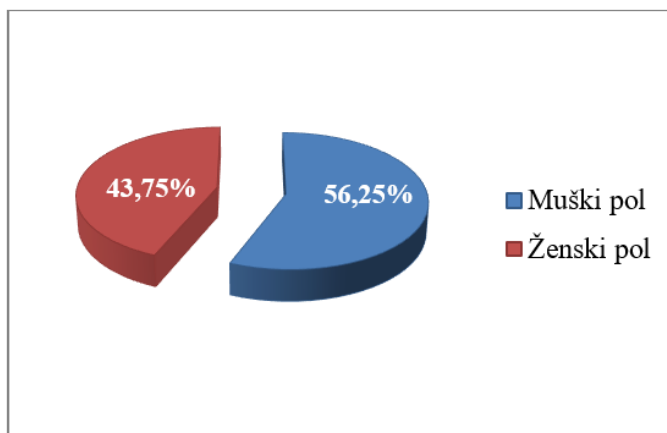
Slika 2. Položaj impaktiranih očnjaka u odnosu na sektore

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je uraditi radiološku procjenu impaktiranih maksilarnih očnjaka, vrstu i njen položaj u odnosu na mjesto i sektore, te kontakt sa susjednim zubima.

REZULTATI

Analizom snimaka bilo je obuhvaćeno 32 pacijenta sa prisutnim impaktiranim očnjacima, jednostranim ili obostranim. Od 32 ispitanika uključenih u istraživanje, 18 je osoba muškog pola (to jest 56,25%), dok je 14 ispitanika ženskog pola (43,75%). Svi pacijenti su imali OPT i CBCT snimak. Analizom p vrijednosti nije dokazana statistička značajnost između polova.

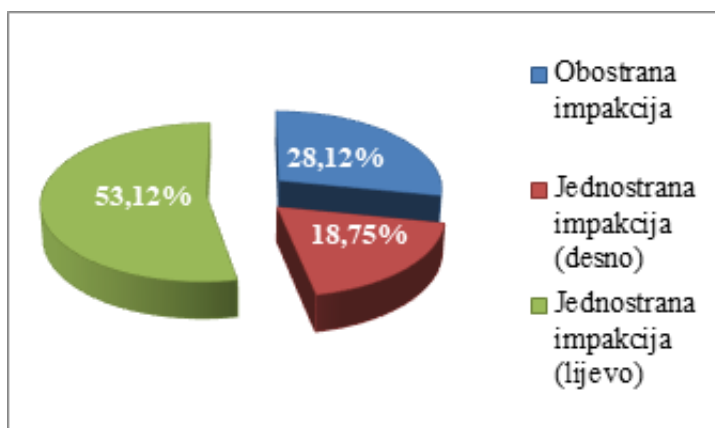


Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema polu

Analizom snimaka utvrđeno je da od ukupnog broja 9 pacijenata ima obostranu impakciju gornjih očnjaka. Procentualno je to 28,12% ispitanika. S druge strane, 23 pacijenta imaju jednostranu impakciju očnjaka. Desnu impakciju očnjaka ima 6 pacijenata, tj. 18,75%, dok lijevu njih 17 (53,1%). Analizom p vrijednosti ($p = 0,048$; $p < 0,05$) dokazana je statistička značajnost između pojave obostrane ili jednostrane (desne ili lijeve impakcije).

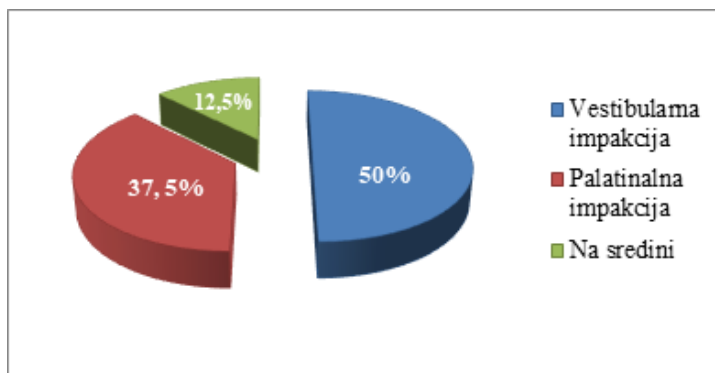
Tabela 1. Vrsta impakcije maksilarnih očnjaka

VRSTA	N
Obostrana impakcija:	9
Jednostrana desna:	6
Jednostrana lijeva:	17
Ukupno:	32



Grafikon 2. Distribucija jednostranih i obostranih impakcija

Položaj impakcije očnjaka u odnosu na mjesto bio je različit. Od ukupnog broja impaktiranih očnjaka najveći broj njih je bio postavljen vestibularno, tačnije njih 16 (50%). Palatinalno postavljeno je bilo 12 (37,5%), dok je 4 očnjaka bilo postavljeno na sredinu alveolarnog grebena (12,5%). Analizom p vrijednosti ($p = 0,03$; $p < 0,05$) dokazana je statistička značajnost između mjesta impakcije maksilarnog očnjaka.



Grafikon 3. Učestalost impakcije u odnosu na mjesto

Analizom OPT snimaka određen je položaj impakcije maksilarnih očnjaka u odnosu na sektore. Nijedan od analiziranih impaktiranih očnjaka nije pripadao sektoru 1. Najveći broj, tačnije 23 impaktirana očnjaka (71,87%), pripada sektoru 2. Dok 9 njih, tj. 28,12%, pripada sektoru 3.

Tabela 2. Impaktiranost gornjih očnjaka u odnosu na sektore

SEKTOR	N	%
Sektor 1:	0	0%
Sektor 2:	23	71, 87%
Sektor 3:	9	28, 12%
Ukupno:	32	100,0

Od ukupno analiziranih impaktiranih gornjih očnjaka uočeno je da 7 očnjaka ostvaruje kontakt sa nekim od susjednih zuba, tj. 21,87%. Kontakt sa korijenom lateralnog sjekutića ostvaruje 6 impaktiranih očnjaka (85,71%), dok samo 1 impaktiran očnjak ostvaruje kontakt sa korijenom prvog premolara (14,29%).

Tabela 3. Prikaz ostvarenih kontakata impaktiranih očnjaka sa susjednim zubima

KONTAKT SA SUSJEDNIM ZUBOM	N	%
Lateralni sjekutić:	6	85, 71%
Prvi premolar:	1	14, 29%
Ukupno:	7	100,0

DISKUSIJA

U ovom istraživanju analizirano je ukupno 32 pacijenata s impaktiranim maksilarnim očnjacima, pri čemu je zabilježena blaga dominacija muškog pola (56,25%) u odnosu na ženski (43,75%). Najveći udio ispitanika imao je jednostranu impakciju lijevog očnjaka, što je zabilježeno kod 53,12% pacijenata. Impakcija desnog očnjaka bila je prisutna u 18,75% slučajeva, dok je obostrana impakcija zabilježena kod 28,12% ispitanika. Ovi podaci ukazuju na veću učestalost jednostranih impakcija, s posebno izraženom prevalencijom lijeve strane, što može biti od kliničkog značaja prilikom planiranja dijagnostike i terapije.

Što se tiče prostornog položaja impaktiranih očnjaka, najčešće je zabilježen vestibularni položaj (50%), dok se palatinalni položaj javljao u 37,5% slučajeva. Položaj u sredini alveolarnog grebena bio je najmanje zastupljen, sa svega 12,5%. Ovi rezultati potvrđuju već poznatu kliničku varijabilnost položaja impaktiranih očnjaka, pri čemu vestibularna lokalizacija može otežati ortodontsku intervenciju i zahtijevati detaljniju procjenu rizika.

Analiza distribucije impakcija po sektorima pokazala je izrazitu dominaciju sektora II, u kojem je impaktirano 71,87% očnjaka. U sektoru III nalazilo se 28,12% očnjaka, dok u sektoru I nije zabilježen nijedan slučaj impakcije. Ova distribucija je u skladu s prethodnim istraživanjima koja ukazuju na veću učestalost impakcija u regijama gdje je prostor za nicanje očnjaka anatomski ograničen.

Kada se razmatrao kontakt impaktiranih očnjaka sa susjednim zubima, uočen je kon-

takt u 7 slučajeva (21,87%). Od toga je u 85,71% slučajeva kontakt ostvaren s lateralnim sjekutićem, dok je u 14,29% bio prisutan kontakt s prvim premolarom. Ovakvi nalazi sugerišu da impakcije najčešće mogu uticati na položaj i razvoj lateralnih sjekutića, što dodatno naglašava potrebu za ranim otkrivanjem i multidisciplinarnim pristupom u terapiji.

Ukupni rezultati ukazuju na određene obrasce u distribuciji, lokalizaciji i potencijalnom uticaju impaktiranih maksilarnih očnjaka, koji mogu imati dijagnostičko i terapijsko značenje u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

ZAKLJUČAK

Na osnovu analiziranih podataka u toku istraživanja, koji su dobijeni na osnovu analize radioloških podataka, to jest OPT i CBCT snimaka pacijenata koji imaju impaktirane maksilarne očnjake, proizilaze sljedeći zaključci:

1. Najčešće zastupljena impakcija je bila impakcija gornjeg lijevog očnjaka.
2. Najučestaliji položaj impaktiranog očnjaka je bio vestibularni, u sektoru II.
3. Najčešći kontakt impaktiranog očnjaka je bio sa lateralnim sjekutićem.

LITERATURA

1. Todorović, Lj. Petrović, V. Jurišić, M. Kafedžiska- Vračar, V. Oralna hirurgija za studente stomatologije, Don Vas, Beograd, 2007.
2. Becker A. Aetiology of maxillary canine impactions. Am J Orthod 1984; 86: 437-438.
3. Takahama Y, Aiyama Y. Maxillary canine impaction as a possible microform of cleft lip and palate. Eur J Orthod 1982; 4:257-277
4. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. Contemporary Orthodontics. 14th ed. Canada: Mosby; 2007.
5. Crescini A. et al. Orthodontic and Periodontal Outcomes of Treated Impacted Maxillary Canines. Angle Orthodontist, Vol 77, No 4, 2007.

RADIOLOGICAL ASSESSMENT OF IMPACTED MAXILLARY CANINES: TYPE, LOCATION, POSITION, AND RELATIONSHIP WITH ADJACENT TEETH

Author: DARIO MALIĆ

Email: daaariommalic@gmail.com

Mentor: Assoc. Prof. Adriana Arbutina

Department of Jaw Orthopedics

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: Maxillary canines are the second most common impacted teeth after third molars. The reasons for impaction are numerous, ranging from highly positioned tooth buds, longer eruption paths, to trauma. The prevalence of impaction is 1–3%.

Aim: The aim of the study is to perform a radiological assessment of impacted maxillary canines, determine the type and their position in relation to location and sectors, as well as their contact with adjacent teeth.

Materials and Methods: The study was conducted at the Dental Clinic of the Faculty of Medicine. The research included patients with impacted maxillary canines. The study monitored gender, bilateral or unilateral impaction, the frequency of impaction in relation to location and sector, and examined contacts with adjacent teeth.

Results: 32 patients with impacted maxillary canines were identified, 18 men and 14 women. The highest percentage of impaction was unilateral left canine impaction, 53.12% (17 patients). Right canine impaction was identified in 6 patients (18.75%), bilateral impaction was found in 28.12% or 9 patients. 16 patients (50%) had a vestibular position of the impacted canine, 12 patients (37.5%) had a palatal position, and 4 patients (12.5%) had the canine located in the middle of the alveolar ridge. Analysis in relation to sectors revealed that the largest number was in Sector II, 23 patients (71.87%), and 9 patients (28.12%) were in Sector III. No impacted canines were observed in Sector I. Examining the contact of the impacted canines with adjacent teeth, it was found that contact was established in 7 cases. 6 (85.71%) had contact with the lateral incisor, and 1 (14.29%) had contact with the first premolar.

Conclusion: The most commonly impacted canine is the upper left canine. The most frequent position is vestibular, in Sector II. The most common contact of an impacted canine is with the lateral incisor.

Keywords: impacted maxillary canines; position of impaction; sector

STAVOVI STUDENATA MEDICINSKE REHABILITACIJE PREMA FIZIČKOJ AKTIVNOSTI

Autor: IVANA ŠIJACIĆ, Tamara Šokčević

e-mail: isijacic9@gmail.com

Mentor: prof. dr Rastislava Krasnik

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Fizička aktivnost (FA) podrazumeva bilo koji oblik mišićne aktivnosti koji povećava potrošnju energije u odnosu na stanje mirovanja. Njene koristi su vidljive na fizičkom i psihičkom nivou kod svih uzrasta i polova, a studentima fizioterapije posebno pomažu u savladavanju izazova i pružanju podrške pacijentima tokom rehabilitacije.

Cilj rada: Utvrditi faktore koji oblikuju stavove studenata prema fizičkoj aktivnosti i vežbanju.

Materijal i metode: Prospektivno istraživanje sprovedeno je u periodu od 1. 1. 2025. do 1. 2. 2025, nakon odobrenja Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. U studiji je učestvovalo 72 studenta prve i četvrte godine osnovnih akademskih studija Medicinske rehabilitacije. Ispitanici su popunili generički upitnik od 5 pitanja, prilagođen potrebama istraživanja, a zatim i skalu koristi / barijera vežbanja (EBBS) za procenu stavova prema fizičkoj aktivnosti.

Rezultati: Uzorkom su obuhvaćene osobe prosečne starosti 20,79 godina, među kojima je bilo 53 (73,6%) osobe ženskog pola. Ne postoji statistički značajna razlika između studenata prve i četvrte godine godine u totalnom EBBS skor (p > 0,001). Postoji statistički značajna razlika u ukupnom EBBS skor između muškaraca i žena, odnosno muškarci imaju pozitivniji stav prema vežbanju (p < 0,05).

Zaključak: Fizioterapeuti, u svom budućem radu, moraju biti svesni koristi i prepreka fizičke aktivnosti kako bi adekvatno prilagodili intervencije i savete pacijentima. Uzimanjem u obzir razlika među polovima obezbeđuje se efikasnija fizioterapijska praksa.

Ključne reči: fizička aktivnost, studenti, stavovi, EBBS skala.

UVOD

Fizička aktivnost (FA) obuhvata bilo koji oblik mišićne aktivnosti koji povećava potrošnju energije u odnosu na stanje mirovanja, uključujući rad, rekreaciju, vežbanje i sportske aktivnosti, u cilju postizanja preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih rezultata [1,2].

Telesna aktivnost ima vitalnu ulogu u prevenciji hroničnih bolesti, koje su glavni uzročnici smrtnih ishoda u savremenom društvu, te je stoga jedan od najvažnijih faktora rizika za zdravlje [1,3–8]. Njene koristi prepoznate su kako u fizičkom, tako i u psihičkom smislu, bez obzira na pol i uzrast [1]. Takođe, istraživanja pokazuju da postoji pozitivna veza između FA, zadovoljstva životom i povećanog nivoa sreće [9–11].

Pozitivni efekti fizičke aktivnosti uključuju poboljšanje motorne kontrole, zdravlja mišićno-koštanog sistema i povećanje gustine kostiju. Takođe, fizička aktivnost pomaže

u kontroli telesne težine i smanjuje rizik od gojaznosti, čak do 50% u odnosu na sedentarne osobe [1,2,4,9,10,12]. Pored toga, brojni psihički benefiti uključuju poboljšanje samopoštovanja, životne snage, subjektivnog blagostanja, zadovoljstva fizičkim izgledom, raspoloženja, samopouzdanja, mentalnog zdravlja i smanjenje stresa [9,10,12–14].

Ovi efekti su posebno važni za studente fizioterapije, jer im omogućavaju da se efikasno nose sa izazovima i pruže adekvatnu podršku pacijentima tokom rehabilitacije [14].

Još jedna od blagodeti FA među mladima je mogućnost usvajanja zdravih oblika ponašanja (kao što su izbegavanje pušenja, alkohola...), koje se često održavaju i u odraslom životu, a takođe utiče i na postizanje boljih rezultata u učenju [1,3,4,6,8,12,15,16].

Nasuprot tome, FA može imati i negativne posledice po mentalno zdravlje pojedinca. U okviru toga opisuju se poremećaji poput „prekomernog vežbanja” i „sindroma pretreniranosti”, koji mogu izazvati mentalni umor i druge psihološke probleme [10]. Iako ove pojave predstavljaju potencijalne rizike, FA ostaje ključni element u poboljšanju kvaliteta života.

Slično tome, kod pojedinaca bavljenje FA prerasta u opsesiju ili zavisnost, što dovodi do prekomerne zabrinutosti za vežbanjem i intenzivnim treninzima, čak i kada su prisutne medicinske kontraindikacije [10].

Zbog potencijalnog negativnog uticaja intenzivnijeg vežbanja na mentalno zdravlje i povećanog rizika od povreda, važno je pažljivo dozirati fizičku aktivnost. Preporučuje se prilagođavanje vežbi prema sposobnostima, potrebama, starosti, fizičkoj spremnosti i zdravstvenom stanju pojedinca [3,10,17].

Optimalni nivo fizičke aktivnosti za zdrave odrasle ljude, uključujući studente, podrazumeva svakodnevno vežbanje ili najmanje pet puta nedeljno, u trajanju od minimum 30 minuta dnevno (150 minuta nedeljno), uz 10 minuta zagrevanja pre početka i jednako vreme opuštanja nakon završetka vežbanja [1,5,7,8,10,15,17].

Zagrevanje pre FA i istezanje nakon nje je ključno za prevenciju povreda [17]. Veći deo aktivnosti trebalo bi da bude umerenog, uz uključivanje i aktivnosti visokog intenziteta [12,15]. Nedovoljnom FA smatra se manje od 2,5 sata umerene aktivnosti sedmično [1]. U vezi sa tim, analiza rezultata istraživanja pokazuje da je značajno veći broj žena svrstano u kategoriju niske fizičke angažovanosti u odnosu na muškarce [1,7,15–18].

Brojni su faktori koji utiču na učestvovanje u fizičkoj aktivnosti, a mogu se podeliti na intrapersonalne, interpersonalne i strukturne. Intrapersonalni faktori uključuju psihološke faktore, samopouzdanje, motivaciju, veštine, kao i genetske predispozicije i trajanje sedjećih aktivnosti poput korišćenja računara ili učenja. Interpersonalni faktori se odnose na socijalno okruženje, poput podrške prijatelja, fizičke aktivnosti roditelja, dok strukturni faktori obuhvataju spoljne prepreke kao što su nedostatak vremena, novca, pristupačnosti, brak i pol [2–4,8,9,15,17,19].

Količina znanja o efikasnosti FA smatra se značajnim činiocem u podizanju zdravstvene svesti, što utiče na stav prema telesnim aktivnostima [11,20]

Ovi faktori mogu se podeliti na prepreke i motivatore za angažovanje u FA. Najčešće prepreke uključuju nedostatak vremena, nedovoljnu socijalnu podršku, stres, nedostatak adekvatnih sportskih objekata i motivacije [6, 7, 15, 21]. Takođe, finansijski troškovi predstavljaju značajnu prepreku za FA, a studenti iz porodica sa nižim prihodima suočavaju se sa smanjenim učešćem u fizičkim aktivnostima, pri čemu su finansijski resursi glavni izazov za njihov angažman u vežbanju [6,15–17,19].

Glavni motivatori za FA među studentima uključuju pozitivne efekte na zdravlje, poput održavanja kondicije, smanjenja stresa i poboljšanje akademskih rezultata. Motivacija za zdravstvene koristi, mršavljenje, muški pol, prehrambene navike i rekreacija povezani su sa višim nivoima aktivnosti. Takođe, pozitivne povratne informacije, podsticaji (popusti za teretane) i postizanje ciljeva dodatno podstiču angažman. Planiranje socijalnih aktivnosti i podrška prijatelja olakšavaju uključivanje u FA, dok obrazovne ustanove igraju ključnu ulogu u stvaranju povoljnog okruženja za vežbanje [6,7,15,17].

Nasuprot svim korisnim učincima FA, među mladima širom sveta, evidentiran je pad nivoa iste. Prema procenama, samo mali procenat mladih (oko 1/3) postiže adekvatan nivo FA, dok deo njih ne učestvuje ni u jednom od oblika preporučene aktivnosti [1,17,19,22]. Slični podaci proizlaze iz istraživanja sprovedenih u Republici Srbiji. Jedan od razloga smanjene aktivnosti među mladima je nedostupnost vodiča za bavljenje FA, uz druge prethodno navedene [1,22].

Svetska zdravstvena organizacija preporučuje odraslim osobama, uključujući studente, najmanje 150 do 300 minuta umerene aerobne aktivnosti nedeljno, ili ekvivalentnu intenzivnu aktivnost, kako bi se održalo zdravlje i blagostanje [18].

Međutim, pored nedostatka edukacije o fizičkoj aktivnosti, mnogi ne prepoznaju njene koristi, a ubrzani urbani način života dodatno smanjuje mogućnosti za unapređenje fizičkog zdravlja [8].

Studenti fizioterapije biraju profesiju koja ih priprema za pružanje kvalitetne zdravstvene nege, rehabilitaciju i promovisanje zdravlja, čime postaju uzori drugima. Kao budući fizioterapeuti, imaju odgovornost ne samo da primenjuju terapijske tehnike, već i da sami aktivno promovišu zdravlje kroz redovnu FA. Telesna aktivnost je od posebne važnosti za njih jer kroz sve svoje benefite omogućava studentima da obavljaju svoje profesionalne dužnosti sa većom efikasnošću i manjim naporom [11].

Navike i stavovi o zdravlju počinju da se oblikuju u detinjstvu, što utiče na buduće ponašanje, zbog čega je edukacija stručnjaka koji rade sa decom, adolescentima i studentima ključna za razumevanje fizičke aktivnosti. Studenti koji su ranije usvojili navike vežbanja skloniji su redovnoj fizičkoj aktivnosti, a razvoj tih navika u mladosti olakšava njihovo održavanje tokom života. S obzirom na to da su najaktivnija deca imala približno 1,5 više godina obrazovanja u odraslom dobu u poređenju sa onima koji su najmanje aktivni, jasno je da rani uticaji i obrazovanje igraju značajnu ulogu u oblikovanju budućih zdravih navika. Promocija zdravlja na univerzitetima ima značajan društveni uticaj, jer ne samo da poboljšava zdravstvene navike studenata, već utiče i na oblikovanje odrasle osobe [6,7,12,23].

Cilj istraživanja je utvrditi faktore koji oblikuju stavove studenata prema fizičkoj aktivnosti i vežbanju.

Hipoteze istraživanja:

1. Studenti četvrte godine Medicinske rehabilitacije imaju pozitivniji stav prema fizičkoj aktivnosti u odnosu na studente prve godine.
2. Studenti muškog pola imaju pozitivniji stav prema fizičkoj aktivnosti u odnosu na studente ženskog pola.

MATERIJAL I METODE

Prospektivno istraživanje sprovedeno je nakon dobijanja saglasnosti Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, u trajanju od mesec dana, a u periodu od 1. 1. 2025. do 1. 2. 2025. U studiji je učestvovalo ukupno 72 studenata prve i četvrte godine osnovnih akademskih studija Medicinske rehabilitacije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. Ispitanici su, u kabinetu medicinske rehabilitacije, nakon potpisanog informisanog pristanka, popunili generički upitnik, posebno dizajniran za potrebu ovog istraživanja. Upitnik je sadržao 5 pitanja, koja su se odnosila na: pol, godinu studija, godine života, telesnu masu i telesnu visinu.

Procena stavova studenata prema fizičkoj aktivnosti nastavila se popunjavanjem skale

koristi / barijera vežbanja (EBBS), koja se sastoji od 43 izjave na koje ispitanici odgovaraju biranjem jedne od četiri ponuđene tvrdnje. Izjave se odnose na ispitanikova osećanja povezana sa fizičkom aktivnošću, očekivanja od vežbanja u vezi sa zdravljem i fizičkim izgledom, kao i na motivaciju i prepreke koje pojedinci doživljavaju pri odlasku na trening. Skala je zasnovana na Likertovoj proceni, gde odgovori variraju od 4 (u potpunosti se slažem) do 1 (u potpunosti se ne slažem). Ukupni rezultat može biti između 43 i 172. Viši skor na skali koristi ukazuje na to da ispitanik u većoj meri prepoznaje pozitivne efekte fizičke aktivnosti, dok viši skor na skali barijera znači da osoba doživljava više prepreka koje ometaju redovno vežbanje [2,24].

Sprovedene su sledeće metode deskriptivne statistike: frekvence, procenti (%), rasponi varijabilnosti-minimalna (Min) i maksimalna (Max), mere centralne tendencije: M-aritmetička sredina tj. prosečna vrednost i prosečno standardno odstupanje od aritmetičke sredine (SD). Hipoteze su testirane primenom Studentovog t testa, a statistička značajnost je definisana na nivou verovatnoće $p \leq 0,005$. Statistička analiza i obrada podataka sprovedena je u okviru statističkog programa JASP 0.17, a rezultati su prikazani tabelarno.

REZULTATI

U istraživanju je učestvovalo ukupno 72 ispitanika, među kojima je 19 (26,4%) muškog, a 53 (73,6%) ženskog pola (Tabela 1).

Pol	N	Procenat (%)
Muški	19	26,40
Ženski	53	73,60
Ukupno	72	100

Tabela 1. Distribucija ispitanika prema polu

Legenda: N – broj ispitanika

U našem istraživanju učestvovalo je ukupno 38 (52,8%) ispitanika prve i 34 (47,2%) ispitanika četvrte godine osnovnih akademskih studija Medicinske rehabilitacije (Tabela 2).

Godina studija	N	Procenat (%)
1	38	52,82
4	34	47,20
Ukupno	72	100

Tabela 2. Distribucija ispitanika prema godini studija

Legenda: N – broj ispitanika

U našem istraživačkom uzorku, prosečna starost ispitanika iznosila je 20,79 (SD $\pm$ 1,91), pri čemu su najmlađi ispitanici imali 18, a najstariji 26 godina. Prosečna telesna masa iznosila je 68,09 kg (SD $\pm$ 14,15), a prosečna telesna visina 171,92 cm (SD $\pm$ 9,19). Indeks telesne mase imao je prosečnu vrednost 22,87 kg/m² (SD $\pm$ 3,32) (Tabela 3).

	M	SD	Minimum	Maximum
Godine života	20,79	1,91	18	26
Telesna masa (kg)	68,09	14,15	48	113,50
Telesna visina (cm)	171,92	9,19	144	190
BMI (kg/m ²)	22,87	3,32	17,51	33,74

Tabela 3. Antropometrijske karakteristike uzorka

Legenda: M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; Min – minimum; Max – maksimum; BMI – indeks telesne mase

U ukupnom uzorku, prosečna vrednost ukupnog EBBS skora iznosila je 141,30 (SD $\pm$ 13,16), pri čemu je najniži skor iznosio 115, a maksimalna vrednost istog bila je 167. Prosečna vrednost skora koristi tj. benefit skora iznosi 98,78 (SD $\pm$ 10,97), dok je prosečna vrednost barijera skora 26,01 (SD $\pm$ 5,11) (Tabela 4).

	M	SD	Min	Max
Ukupan EBBS skor	141,33	13,16	115	167
Benefit skor	98,78	10,97	76	116
Barijera skor	26,01	5,11	15	44

Tabela 4. Distribucija ispitanika prema skoru na skali koristi / barijera vežbanja

Legenda: M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; Min – minimum; Max – maksimum

Prva hipoteza:

U našem istraživanju, među studentima prve godine (38 studenata) prosečna vrednost na skali koristi/barijera iznosila je 141,60 (SD $\pm$ 13,60), približno srednjoj vrednosti među studentima četvrte godine (34 studenta) koja iznosi 141,03 (SD $\pm$ 13,63) (Tabela 5)

	Godina studija	N	M	SD	t	p
Ukupan EBBS skor	1	38	141,60	13,60	0,18	0,86
	4	34	141,03	13,63		

Tabela 5. Razlika u ukupnom EBBS skoru između studenata prve i četvrte godine

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; t – Studentov t-test; p – nivo statističke značajnosti

Analizom podskora EBBS skale, odnosno benefit i barijera skora, dobijeni su sledeći rezultati: Srednja vrednost skora koristi za studente prve godine iznosila je 98,71 (SD $\pm$ 9,94), slično kao za studente četvrte godine čija je prosečna vrednost 98,85 (SD $\pm$ 12,17). Prosečna vrednost barijera skora za studente prve godine iznosila je 25,55 (SD $\pm$ 5,67), dok je za studente četvrte godine iznosila 26,53 (SD $\pm$ 4,41) (Tabela 6).

		M	SD	Min	Max	t	P
Benefit skor	1	98,71	9,94	80	113	-0,05	0,96
	4	98,85	12,17	76	116		
Barijera skor	1	25,55	5,67	15	44	-0,81	0,42
	4	26,53	4,41	18	36		

Tabela 6. Razlika u podskorovima na EBBS skali između studenata prve i četvrte godine studija

Legenda: M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; Min – minimum; Max – maksimum; t – Studentov t-test; p – nivo statističke značajnosti

Rezultati Studentovog t-testa su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika između studenata prve i četvrte godine godine u totalnom EBBS skoru, kao ni u podskoru benefiti i podskoru barijere ($p > 0,001$), čime se odbacuje prva hipoteza ovog istraživanja.

Druga hipoteza:

U našem istraživanju prosečna vrednost ukupnog EBBS skora među muškarcima (19) iznosila je 147,37 (SD $\pm$ 9,80), dok je među ženama (53) iznosila 139,17 (SD $\pm$ 14,08) (Tabela 7). U muškoj populaciji prosečna vrednost benefit skora iznosila je 104,26 (SD $\pm$ 9,06), dok je u ženskoj populaciji srednja vrednost ovog skora iznosila 96,81 (SD $\pm$ 10,95). Na skali barijera prosečna vrednost za muškarce je 24,95 (SD $\pm$ 4,78), dok je za žene 26,37 (SD $\pm$ 5,21) (Tabela 8).

	Pol	N	M	SD	t	P
Ukupan EBBS skor	m	19	147,37	9,81	2,34	0,02
	ž	53	139,17	14,08		

Tabela 7. Razlika u ukupnom EBBS skoru između muškaraca i žena

Legenda N – broj ispitanika; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; t – Studentov t-test; p – nivo statističke značajnosti; EBBS – skala koristi / barijera vežbanja

		M	SD	Min	Max	t	p
Benefit skor	M	104,26	9,06	85,00	116,00	2,65	0,01
	Ž	96,81	10,99	76,00	116,00		
Barijera skor	M	24,95	4,78	18,00	36,00	-1,06	0,29
	Ž	26,40	5,21	15,00	44,00		

Tabela 8. Razlika u podskorovima između muškaraca i žena

Legenda: M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; Min – minimum; Max – maksimum; t – Studentov t-test; p – nivo statističke značajnosti

Prema rezultatima dobijenim Studentovim t-testom, postoji statistički značajna razlika u ukupnom EBBS skoru između muškaraca i žena, odnosno muškarci imaju pozitivniji stav prema vežbanju. Statistički značajna razlika između muškaraca i žena postoji na podskoru benefiti, gde muškarci percipiraju više benefita od vežbanja u odnosu na žene. Na podskali barijera ne postoji statistički značajna razlika u skoru između muškaraca i žena.

DISKUSIJA

Fizička aktivnost, osim što pruža brojne pozitivne efekte na psihičko i fizičko zdravlje, kao i kratkoročne i dugoročne koristi, ujedno predstavlja i najekonomičniji način unapređenja zdravlja pojedinca. Takođe, doprinosi kontroli telesne težine i omogućava deci i adolescentima da usvoje zdrave životne navike koje mogu zadržati tokom celog života [1,25]. S obzirom na širok spektar koristi koje fizička aktivnost pruža, a koje su usko povezane sa stavovima pojedinca prema njoj, cilj ove studije bio je istražiti stavove studenata, odnosno prepreke i podsticaje, u vezi sa fizičkom aktivnošću.

U našem istraživanju učestvovali su budući fizioterapeuti, a raspodela studenata prema godini studija bila je gotovo izjednačena, sa 38 studenata prve godine i 34 studenta četvrte godine. Što se tiče raspodele prema polu, broj ženskih ispitanika bio je značajno veći u odnosu na muške (53 : 19; 73,6% : 26,4%), što približno odgovara distribuciji ispitanika prema polu iz studije Edelmana i saradnika (7), gde je odnos ženskih i muških ispitanika bio 71,4% prema 27,8%. Ova studija, koja se takođe bavila fizičkom aktivnošću među studentskom populacijom, pruža slične demografske podatke, ukazujući na dominantnu zastupljenost žena među studentima, što može biti relevantno u kontekstu analize stavova i ponašanja prema fizičkoj aktivnosti [7].

Reč je o studentima starosti 18–26 godina, čiji je prosečan BMI iznosio 22,87, što ukazuje na normalnu uhranjenost. Rezultati iz istraživanja sprovedenog 2014. godine u Novom Pazaru takođe pokazuju da je BMI, među studentima studijskih programa Rehabilitacije i Sporta i rekreacije, bio zadovoljavajući, sa prosečnim vrednostima od $22,50 \pm 2,97$ kod studenata prve i $22,52 \pm 2,59$ kod studenata četvrte godine, što znači da je većina imala zadovoljavajuću telesnu težinu. Među studentima zdravstvenih profesija u Saudijskoj Arabiji, u gradu Abhi, takođe su zabeležene slične vrednosti, jer su i oni imali normalnu telesnu masu, prema istraživanju sprovedenom 2024. godine [26].

Ovi podaci su važni jer ukazuju na stabilnost telesne mase studenata kroz vreme, što je ključno za praćenje njihovog zdravlja i prevenciju potencijalnih zdravstvenih problema [22]. Studenti sa viškom telesne mase na univerzitetima doživljavaju više prepreka u odr-

žavanju zdravog načina života, uključujući fizičku aktivnost, u poređenju sa studentima sa normalnom telesnom masom [17]. Oni koji redovno vežbaju i održavaju normalnu telesnu masu postižu bolje akademske rezultate u poređenju sa studentima koji nisu fizički aktivni ili koji imaju prekomernu telesnu masu ili gojaznost [2].

Skala koristi i barijera je validan i pouzdan alat za identifikaciju i merenje koristi i prepreka vezanih za FA, stoga je upravo ona korišćena u ovom istraživanju. Prosečna vrednost na EBBS skali u našem istraživanju iznosila je 141,30, što je nešto viša vrednost u odnosu na 135,15 iz istraživanja sprovedenog u Novom Sadu 2021. godine. To sugerise da naši ispitanici imaju pozitivniji stav prema fizičkoj aktivnosti u poređenju sa studentima iz prethodnog istraživanja, što može biti rezultat obrazovnih programa, promena društvenih normi ili bolje edukacije o značaju fizičke aktivnosti [24]. Takođe, osobe koje imaju bolju percepciju koristi od fizičke aktivnosti imaju veću verovatnoću da će vežbati [2].

Kada uporedimo naše rezultate sa podacima iz istraživanja sprovedenog u Turskoj 2023. godine, uočavamo značajne razlike. Ukupni prosečni EBBS skor u tom istraživanju bio je 92,79 ($SD \pm 13,22$), što je znatno niže u poređenju sa rezultatom našeg istraživanja (141,30). Ovo može ukazivati na različite faktore, kao npr. sociokulturne razlike, pristup fizičkoj aktivnosti i razlici obrazovnih sistema [19].

Analizom skora koristi i barijera na EBBS skali utvrđeno je da percepcija koristi i barijera ostaje stabilna tokom studija, sa prosečnim skorom koristi od 98,71 ($SD \pm 9,94$) za studente prve godine i 98,85 ($SD \pm 12,166$) za studente četvrte godine. Slične vrednosti zabeležene su i u skor u barijera, sa prosečnim skorom od 25,55 ($SD \pm 5,67$) za studente prve godine i 26,53 ($SD \pm 4,41$) za studente četvrte godine. Takođe, istraživanje koje su sprovedi Li i Xia (2021) pokazuje da je prosečan rezultat percepcije koristi od vežbanja bio 24,14, blizu maksimalnog broja od 30. Ovi podaci ukazuju na to da percepcija koristi od FA ostaje vrlo pozitivna i stabilna tokom studija, dok se percepcija barijera ne menja značajno [27]. Pojedinci sa visokom percepcijom koristi i niskom percepcijom prepreka imaju veće šanse da usvoje i kontinuirano praktikuju fizičke aktivnosti [28].

Studija iz 2022. godine, u kojoj je prosečna starost učesnika bila $51,47 \pm 12,78$, donosi rezultate slične našim. Prosečan skor skale koristi / barijera vežbanja bio je $99,79 \pm 12,58$, što se usklađuje sa našim rezultatima, čime se potvrđuje stabilnost percepcije koristi od fizičke aktivnosti. Takođe, percepcija prepreka ostaje konstantna, sa prosečnim skorom od $35,83 \pm 5,99$ [28].

Upoređujući naše rezultate sa istraživanjem Edelmana i saradnika 2022. godine, primećujemo određene sličnosti i razlike u stavovima o FA među studentima različitih godina studija. U našem istraživanju, studenti prve i četvrte godine imali su slične vrednosti na skali koristi/barijera (prva godina: 141,60; četvrta godina: 141,03), što ukazuje na stabilne stavove prema fizičkoj aktivnosti. S druge strane, istraživanje iz 2022. godine pokazuje da su studenti prve godine značajno manje aktivni u poređenju sa studentima viših godina [7]. Studenti prve godine su manje skloni da imaju dobro znanje u odnosu na studente viših godina, ali razlika nije statistički značajna ($p > 0,05$) [26]. Ovi rezultati ukazuju na to da, iako studenti prve i četvrte godine imaju sličnu percepciju koristi i prepreka u vezi sa fizičkom aktivnošću, ona može opadati tokom prve godine studija zbog stresa i akademskih obaveza. Brojna istraživanja pokazuju da prelazak sa srednje škole na fakultet često smanjuje nivo fizičke aktivnosti, što je povezano sa dužim vremenom provedenim u sedenju i nedostatkom efikasnih strategija za učenje. Ipak, zbog sličnih skorova i stavova između studenata prve i četvrte godine, nije moguće sa sigurnošću tvrditi nivo njihove fizičke aktivnosti, jer percepcija koristi i prepreka ne mora uvek odražavati stvarni nivo angažovanja u fizičkoj aktivnosti [6,7,15,17,19,21,24].

U okviru druge hipoteze, naši rezultati pokazuju razlike između muškaraca i žena u percepciji koristi i prepreka vezanih za fizičku aktivnost. Muškarci su imali viši ukupni EBBS skor i veći supskor koristi, dok razlika u skor u barijera nije bila statistički značajna.

U istraživanju sprovedenom u Saudijskoj Arabiji muškarci su pokazali manju sklonost ka pozitivnom stavu prema fizičkoj aktivnosti u poređenju sa ženama, a ova razlika je bila statistički značajna [26]. Slično tome, u turskom istraživanju žene su imale viši supskor korisnih efekata fizičke aktivnosti u poređenju sa muškarcima ($p < 0,05$) [19]. Ove razlike mogu ukazivati na specifičnosti sociokulturnih faktora i stavova prema fizičkoj aktivnosti u različitim društvima.

Međutim, naši rezultati su u skladu sa brojnim studijama koje ukazuju na to da su muškarci u proseku fizički aktivniji od žena. Istraživanja pokazuju da muškarci češće prijavljuju viši nivo fizičke aktivnosti, bilo da se radi o intenzivnoj ili umerenoj aktivnosti, dok žene češće prijavljuju niže vrednosti fizičke aktivnosti. Takođe, u svim SZO regionima muškarci su bili aktivniji od žena, što je potkrepljeno i našim rezultatima, koji pokazuju da su studenti muškarci imali viši nivo fizičke aktivnosti u poređenju sa studentkinjama. Ovi podaci potvrđuju globalni trend da je u većini istraživanja muškarcima dodeljen veći nivo fizičke aktivnosti od žena [3,5,7,15,17,23,29].

ZAKLJUČAK

Razumevanje stavova studenata fizioterapije prema fizičkoj aktivnosti ključno je jer njihovi stavovi i navike mogu oblikovati njihov budući rad sa pacijentima. Kao budući stručnjaci, fizioterapeuti moraju biti svesni koristi i prepreka vezanih za FA, jer to direktno utiče na njihov pristup promociji zdravlja. Fizioterapeuti, u svom budućem radu, treba da prilagode intervencije i savete pacijentima uzimajući u obzir razlike među polovima, što je ključno za efikasnu fizioterapijsku praksu. S obzirom na pad fizičke aktivnosti tokom studija, važno je razviti strategije koje će pomoći studentima da održe aktivan način života. Takođe, razumevanje razlika u vezi sa fizičkom aktivnošću pomaže u prilagođavanju intervencija, čime se doprinosi efikasnijoj fizioterapijskoj pomoći.

SKRAĆENICE:

FA – fizička aktivnost

EBBS – skala koristi / barijera vežbanja

LITERATURA

1. Stojmenović M, Milosavljević M. Stavovi studenata prema fizičkoj aktivnosti. *Racionalna terapija*. 2017;9(2):29–38.
2. Bašić J. Stavovi studenata u domskom smeštaju o fizičkoj aktivnosti. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2021.
3. Nikolić M, Jovanović R, Stanković A. Characteristics of physical activity among healthy serbian adolescents. *Rev Bras Med Esporte*. 2020;26(1):30-3.
4. Vaupotić BP. Mladi i kretanje – strast ili teret. *Varažd. Učit. digit. stručni časop. za odgoj i obrazov*. 2025;8(17):201–12.
5. Rakovac M. Tjelesna aktivnost i zdravlje žena. *Zdravlje žene*. 2024;33(2):127–35.
6. Brown CEB, Richardson K, Halil-Pizzirani B, Atkins L, Yücel M, Segrave RA. Key influences on university students' physical activity: a systematic review using the Theoretical Domains Framework and the COM-B model of human behaviour. *BMC Public Health*. 2024;24(1):418.
7. Edelman D, Pfirrmann D, Heller S, Dietz P, Reichel JL, Werner AM et al. Physical Activity and Sedentary Behavior in University Students-The Role of Gender, Age, Field of Study, Targeted Degree, and Study Semester. *Front Public Health*. 2022;10:821703.

8. Carević G. Znanje i stavovi studenata zdravstvenih studija o fizičkoj aktivnosti i pravilnoj prehrani. Doctoral dissertation, University of Split. University Department of Health Studies, 2019.
9. An HY, Chen W, Wang CW, Yang HF, Huang WT, Fan SY. The Relationships between Physical Activity and Life Satisfaction and Happiness among Young, Middle-Aged, and Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4817.
10. Peluso MA, Guerra de Andrade LH. Physical activity and mental health: the association between exercise and mood. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60(1):61-70.
11. Ayhan C, Işık Ö, Kaçay Z. The relationship between physical activity attitude and life satisfaction: A sample of university students in Turkey. *Work*. 2021;69(3):807-13.
12. Gonçalves JP, Ferreira G, Lopes L, Sousa-Sá E, Santos R. Associations Between Movement Behaviors, Cognition, and Academic Achievement in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Hum Kin Jour*. 2025;22(3):285-306.
13. Herbert C. Enhancing Mental Health, Well-Being and Active Lifestyles of University Students by Means of Physical Activity and Exercise Research Programs. *Front Public Health*. 2022;10:849093.
14. Budimir D. Utjecaj tjelesne aktivnosti na snagu stiska šake u studenata fizioterapije. Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija, 2024.
15. Thomas AM, Beaudry KM, Gammage KL, Klentrou P, Josse AR. Physical Activity, Sport Participation, and Perceived Barriers to Engagement in First-Year Canadian University Students. *J Phys Act Health*. 2019;16(6):437-46.
16. Tandon PS, Kroshus E, Olsen K, Garrett K, Qu P, McCleery J. Socioeconomic Inequities in Youth Participation in Physical Activity and Sports. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):6946.
17. Chaabane S, Chaabna K, Doraiswamy S, Mamtani R, Cheema S. Barriers and Facilitators Associated with Physical Activity in the Middle East and North Africa Region: A Systematic Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1647.
18. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. WHO, 2020.
19. Özdemir S, Gençbaş D, Tosun B, Sinan Ö, Bebiş H. Perceptions of exercise benefits and barriers among adolescents: A cross-sectional study. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi* 2023;10(3):411-20.
20. Hong H, Chung W. Integrating health consciousness, self-efficacy, and habituation into the attitude-intention-behavior relationship for physical activity in college students. *Psychol Health Med*. 2022;27(5):965-75.
21. Kljajević V, Stanković M, Đorđević D, Trkulja-Petković D, Jovanović R, Plazibat K et al. Physical Activity and Physical Fitness among University Students-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):158.
22. Detanac Dž, Detanac B, Čeranić M, Đokić P, Milić V. Konzumiranje alkohola, pušenje i fizička aktivnost među studentima državnog univerziteta u novom pazaru. *Praxis Media*. 2014;43(3):41-7.
23. Kaić T. Tjelesna aktivnost studenata Fakulteta zdravstvenih studija u Rijeci. Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci, 2023.
24. Badža T. Faktori koji utiču na fizičku aktivnost u studentskoj populaciji u domskom smještaju. Univerzitet u Novom Sad: Medicinski fakultet, 2021.
25. Maher JP, Pincus AL, Ram N, Conroy DE. Daily physical activity and life satisfaction across adulthood. *Dev Psychol*. 2015;51(10):1407-19.
26. [Kandasamy](#) G, Almanasef M, Almeleebia T, Orayj K, Reddy KVL, Shorog E, et al. Knowledge, attitude and practice towards physical activity among healthcare students at a public university in Saudi Arabia. *Public Health Educ and Prom*. 2024;12:01-9.
27. Li X, Xia M. The Positive Effect of Perceived Exercise Benefit and the Negative Effect of Perceived Severity of Disease and Weakness on College Students' Amount of Exercise: The Mediate and Suppressor Role of Physical Fitness Evaluation Self-Efficacy. *Mov Science*. 2021;12:01-9.
28. Ersin F, Tülüce D, Enzin F. Examination of exercise benefit/barrier perceptions of individuals with diabetes and affecting factors. *African Health Sciences*. 2022;12(3):275-85.
29. Mandić D. Istraživanje efekata intervencije za unapređenje fizičke aktivnosti studenata medicine. Univerzitet u Beogradu: Medicinski fakultet, 2020.

ATTITUDES OF MEDICAL REHABILITATION STUDENTS TOWARDS PHYSICAL ACTIVITY

Authors: IVANA ŠIJACIĆ, Tamara Šokčević

Email: isijacic9@gmail.com

Mentor: Prof. Rastislava Krasnik

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Physical activity (PA) refers to any form of muscular activity that increases energy expenditure compared to the resting state. Its benefits are evident at both the physical and psychological levels across all ages and genders, and they are especially helpful to physiotherapy students in overcoming challenges and providing support to patients during rehabilitation.

Aim: To determine the factors that shape students' attitudes toward physical activity and exercise.

Materials and Methods: The prospective study was conducted from January 1 to February 1, 2025, after approval from the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Novi Sad. The study included 72 students from the first and fourth years of the Undergraduate Academic Studies in Medical Rehabilitation. Participants completed a generic questionnaire consisting of 5 questions tailored to the research needs, and then filled out the Exercise Benefits/Barriers Scale (EBBS) to assess their attitudes towards physical activity.

Results: The sample included participants with an average age of 20.79 years, of whom 53 (73.6%) were female. No statistically significant difference was found between first-year and fourth-year students in the total EBBS score ($p > 0.001$). However, a statistically significant difference was observed in the overall EBBS score between males and females, with males showing a more positive attitude toward exercise ($p < 0.05$).

Conclusion: In their future work, physiotherapists must be aware of both the benefits and barriers to physical activity in order to appropriately tailor interventions and advice for their patients. Taking gender differences into account ensures a more effective physiotherapy practice.

Keywords: physical activity; students; attitudes; EBBS scale

UTICAJ VALPROINSKE KISELINE I TEMOZOLOMIDA NA JETRU DEXAMETAZONOM SUPRIMIRANIH PACOVA

Autor: MILICA ĐORĐEVIĆ

e-mail: djordjevic.m.milica@gmail.com

Mentor: asist. dr Natali Rakočević

Zavod za histologiju i embriologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Temozolomid i valproinska kiselina se koriste u terapiji glioblastoma. Animalni eksperimenti na ovu temu zahtevaju snažnu imunosupresiju deksametazonom radi sprečavanja odbacivanja implantiranih ćelija tumora. Nedovoljno je radova o kombinovanom uticaju ova tri leka na jetru.

Cilj rada: Ispitati uticaj valproinske kiseline i temozolomida na jetru deksametazonom imunosuprimiranih pacova pomoću histoloških metoda.

Materijal i metode: U eksperimentu su korišćeni Wistar albino pacovi, 20 mužjaka. Životinje su anestetizirane i izvršena je inokulacija humane ćelijske linije glioblastoma U87 u putamen. Deksametazon (1.5 mg/kg) je davan svaki drugi dan počevši od dana pre inokulacije. Za sprečavanje infekcije korišćen je cefadroksil. Životinje su bile podeljene u 4 grupe: kontrolnu, koja je dobijala deksametazon, T grupu, koja je pored deksametazona dobijala i temozolomid, V grupu, koja je dobijala deksametazon i valproinsku kiselinu, i TV grupu, koja je dobijala deksametazon, temozolomid i valproinsku kiselinu. Temozolomid je davan od 8. do 10. dana, a valproinska kiselina od 6. do 12. od dana inokulacije. Žrtvovanje je izvršeno 14. dana, zatim su napravljeni isecci iz jetri i nakon standardne histološke tehnike urađeno je hematoxylin-eosin, Masson's trichrome i periodic acid-Schiff bojenje.

Rezultati: Na svim uzorcima se pojavljuje balonirajuća degeneracija jetre i pozitivno periodic acid-Schiff bojenje, koje ukazuje na akumulaciju glikogena. Najveća balonirajuća degeneracija prisutna je u T grupi, a akumulacija glikogena u TV grupi. Najmanje promene su uočene u V grupi.

Zaključak: Tretiranje pacova imunosuprimiranih visokom dozom deksametazona sa temozolomidom je pogoršalo balonirajuću degeneraciju hepatocita, dok je sa temozolomidom i valproinskom kiselinom ublažilo balonirajuću degeneraciju, ali intenziviralo akumulaciju glikogena. U kombinaciji sa valproinskom kiselinom, deksametazon je ublažio balonirajuću degeneraciju i akumulaciju glikogena.

Ključne reči: glioblastom, temozolomid, valproinska kiselina, deksametazon, hepatotoksičnost.

UVOD

Glioblastom (GB) je najčešći maligni tumor mozga. Stopa preživljavanja osoba koje odbiju terapiju je oko 3 meseca. Savremena medicina je omogućila da 40% obolelih pacijenata doživi drugu godinu lečenja. U procesu suzbijanja ovog tumora, pored operativnih metoda i radioterapije, koristi se i aktivna supstanca temozolomid (TMZ). Smatra se da ova supstanca, alikilirajući molekule DNK tumorskih ćelija, dovodi do zaustavljanja ćelijskog ciklusa i sledstveno apoptoze tumorskih ćelija. Pokazano je da je uvođenje TMZ u terapiju pacijenata sa GB povećalo stopu preživljavanja u odnosu na korišćenje samo radioterapije. Nažalost, stopa preživljavanja je i dalje niska i iznosi 15–20 meseci [1].

Jedan od najčešćih simptoma GB su epileptični napadi, zbog čega se u terapiji dodaje

i antiepileptik valproinska kiselina (VK) [2]. VK spada u grupu antiepileptika koji zahtevaju intenzivan metabolizam jetre, te može biti uzrok njenog oštećenja. Smatra se da ova kratkolančana masna kiselina negativno utiče na mitohondrije hepatocita, pospešujući nastanak slobodnih radikala, koji dovode do nastanka oksidativnog stresa [3]. Sledstveno, hronična upotreba VK može dovesti do razvoja mikrovezikularnog steatohepatitisa [4]. Nasuprot dugom korišćenju TMZ u medicini, mali je broj radova na temu njegove hepatoksičnosti. Malobrojni dokumentovani slučajevi pojave hepatitisa u toku lečenja GB korišćenjem TMZ u sadejstvu sa VK pokazuju da je uzročnik VK, jer se stanje pacijenta poboljšalo nakon što je on bio isključen iz terapije [5].

Kortikosteroidi se često daju pacijentima sa GB u cilju smanjenja vazogenog edema udruženog sa GB i smanjenja intrakranijalnog pritiska. Takođe se daju i preoperativno i pre radioterapije radi smanjenja neželjenih dejstava ovih terapijskih modaliteta [6]. Dodatno, *in vivo* ispitivanja GB na animalnim modelima, intracerebralnom stereotaksičnom implantacijom tumorskih ćelija, zahtevaju snažnu imunosupresiju radi sprečavanja odbacivanja tumora. Deksametazon (DEX) je lek izbora iz ove grupe, zbog svoje visoke potentnosti i minimalne mineralokortikoidne aktivnosti, dugog poluživota [7]. Pored imunosupresivnih efekata kortikosteroida, oni ostvaruju i brojne metaboličke efekte. Jetra je jedan od ključnih organa preko kog ispoljavaju ova dejstva [8]. Smatra se da DEX štiti jetru poboljšavajući održivost hepatocita, ali istovremeno njegova primena može biti povezana sa brojnim komplikacijama. Zato se mora obratiti pažnja na dozu, dužinu tretiranja, vreme davanja leka, način primene i interakciju sa drugim lekovima [9].

S obzirom na čestu kombinovanu primenu ovih lekova kako u kliničkim uslovima lečenja bolesnika sa GB, tako i u eksperimentalnim modelima ispitivanja GB-a, želeli smo detaljnije da ispitamo efekte kombinovanja ovih lekova na jetru

CILJ RADA

Ispitivanjem uticaja valproinske kiseline i temozolomida deksametazonom imunosuprimiranih pacova uz pomoć histoloških metoda želeli smo da utvrdimo kakvo dejstvo na jetru imaju kombinacije ovih lekova

MATERIJAL I METODE

Životinje

U eksperimentu je bilo korišćeno 20 Wistar albino pacova, muškog pola, mase 200–300 g. Eksperimenti sa životinjama su odobreni od strane Etičkog komiteta Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede Republike Srbije (Broj rešenja: 323-07-01030/2020-05). Zamorci su čuvani u ventiliranom kabinetu sa HEPA filterom (temperatura 24°C i relativna vlažnost 40%) uz veštačke 12 h cikluse svetla i mraka. Životinje su tokom celog eksperimenta imale na raspolaganju *ad libitum* vodu i komercijalnu peletiranu hranu.

Ćelijska kultura

Za inokulaciju tumora korišćena je humana ćelijska linija glioblastoma U87. Ćelije su kultivisane u T25 flaskovima u medijumu Modified Eagle Medium-u, suplementiranog sa 10% fetalnim goveđim serumom, 1% penicilin-streptomycin, 1% neesencijalne amino-kiseline i 2 mM glutamina, čuvane u inkubatoru na 37°C i 5% CO₂. Pasaža je rađena po dostizanju 75% prekrivenosti flaska. Nakon druge pasaže, ćelije su tripsinizirane, izbrojane i resuspendovane u fosfat-puferisanom salinu u koncentraciji od 100 000 ćelija/μl.

Inokulacija

Svi pacovi su bili podvrgnuti inokulaciji. Životinje su prethodno bile anestetizirane intraperitonealno kombinacijom ketamina (100 mg/kg) i ksilazina (20 mg/kg), a izostanak refleksa retrakcije ekstremiteta je uziman za znak postignute duboke anestezije. Inokulacija je bila izvođena na stereotaksičnom aparatu (Stoelting®, SAD). Po postavljanju životinje, urađena je incizija poglavine, a bušilicom napravljena rupa u lobanji za prolaz igle do putamena, unilateralno sa desne strane. Koordinate za inokulaciju: AP = 1.6mm, ML = -2.0, DV = -6.0mm (Gieryng et al., 2017a) u odnosu na bregmu. Upotrebom 10 µl Hamilton™ šprica sa 26 G iglom, 100 000 ćelija u 4 µl rastvora su ubrizgane u putamen, brzinom od 0.5 µl/min. Nakon završene inokulacije, ostavljeno je 10 minuta pre izvlačenja same igle, radi prevencije aspiracije i vraćanja tumorskih ćelija. Poglavina pacova tretirana je 10% povidon jod rastvorom, a koža glave ušivena.

Dizajn eksperimenta

Imunomodulacija inflamatornog odgovara na ubrizgane ćelije glioma postignuta je supkutanim injekcijama deksametazona (Dexason® rastvor za injekciju, 1.5 mg/kg), koje su davane na svaki drugi dan svim pacovima, počevši od jednog dana pre izvršene inokulacije. U cilju prevencije infekcije, svi pacovi su bili tretirani cefadroksilom (Valdocef® oralna suspenzija, 17 mg/kg), svakodnevno tokom 7 dana, počevši od dana inokulacije.

Metodom slučajnog izbora su formirane 4 grupe sa po 5 pacova: kontrolna grupa pacova (K), koji nakon inokulacije nisu primali terapiju, grupa pacova koja je bila tretirana temozolomidom (T), grupa koja je bila tretirana temozolomidom i valproinskom kiselinom (TV) i grupa koja je primila samo valproinsku kiselinu (V). Temozolomid (Temodal® kapsule rastvorene u fiziološkom rastvoru, 10 mg/kg) davan je oralnom gavažom tokom 3 dana, od 8. do 10. dana od inokulacije. Valproinska kiselina (Eftil® sirup, 200 mg/kg) administrirana je takođe oralnom gavažom, tokom 7 dana – od 6. do 12. dana postinokulaciono. Životinje su žrtvovane 14. dana od inokulacije. Životinje su prvo anestetizirane intraperitonealno kombinacijom ketamina (100 mg/kg) i ksilazina (20 mg/kg), nakon čega je rađena transkardijalna perfuziona fiksacija sa 10% paraformaldehidom. Nakon adekvatne fiksacije organa, jetre su izvađene in toto, izmerene i fotografisane (Canon EOS 2000D), a potom su uzeti i isecci za histološku analizu.

Histološka obrada i analiza

Fiksirani isecci jetre su dehidrirani i potom ukalupljeni u parafin. Na rotirajućem mikrotomu (Leica), napravljeni su 5 mikrometarski rezovi koji su dalje podvrgnuti rutinskom hematoksilin-eozin (HE) bojenju, kao i specijalnim bojenjima: Masonovom trihromnom bojenju radi određivanja kolagena u intersticijumu jetre i perijodna kiselina-Šif-ovom bojom (PAS bojenje) za identifikaciju intracelularne količine glikogena. Mikrofotografije obojenih preseka su načinjene kamerom Leica MC 190. Dobijeni uzorci su semikvantitativno analizirani prema stepenu balonirajuće degeneracije i količine glikogena u hepatocitima, od najmanje količine (+) ka najvećoj (++++)

REZULTATI

Makroskopska analiza

Sve jetre su analizirane makroskopski – kratkom inspekcijom i palpacijom, odmah po otvaranju abdomena, pre torakotomije i sledstvene perfuzione fiksacije. Makroskopski, nisu uočene razlike između jedinki. Sve pregledane jetre su bile uobičajenih veličina, glatke i uniformno prebojene površine, prekrivene glatkim i vlažnim kapsulama. Palpatorno meke, bez vidljivih patoloških promena ili osetnih patoloških rezistencija. Nakon

fiksacije, sve jetre su izmerene, bez značajnih razlika između različitih eksperimentalnih grupa (podaci merenja nisu prikazani) (Slika 1: 1A-D).

Mikroskopska analiza

1. HE bojenje

Na svim pregledanim preparatima je uočeno baloniranje hepatocita, ali u različitom stepenu između različitih eksperimentalnih grupa. U K grupi pacova baloniranje je zahvatilo širok pojas lobulusa oko portnih prostora (+++) (Slika 1: 2A, 3A). Hepatociti su uvećani i zaokrugljeni, centralno postavljenog jedra. Jedra hepatocita sa veoma izraženim baloniranjem su piknotično izmenjena. Tanak pojas citoplazme je vidljiv na periferiji ćelija. Najveća balonirajuća degeneracija (+++++) je uočena u T grupi u panacinusnim regijama parenhima jetre. Oko centralne vene nalaze se malobrojni hepatociti pune citoplazme i pravilnog oblika. S druge strane, patološke promene su najslabije izražene na preparatima V grupe (+). Hepatociti su dominantno neizmenjeni, okruglog, pretežno euhromatičnog jedra, sa vidljivim jedarcima. Citoplazma je ravnomerno raspoređena. Uzak pojas periportnih hepatocita karakterišu blaže balonirajuće promene (Slika 1: 2C, 3C). Kod jetri TV pacova vidljiva je periportna degeneracija (++), nešto manjeg obima u odnosu na K grupu, ali većeg u odnosu na V grupu (Slika 1: 2D, 3D).

2. Masson trihromno bojenje

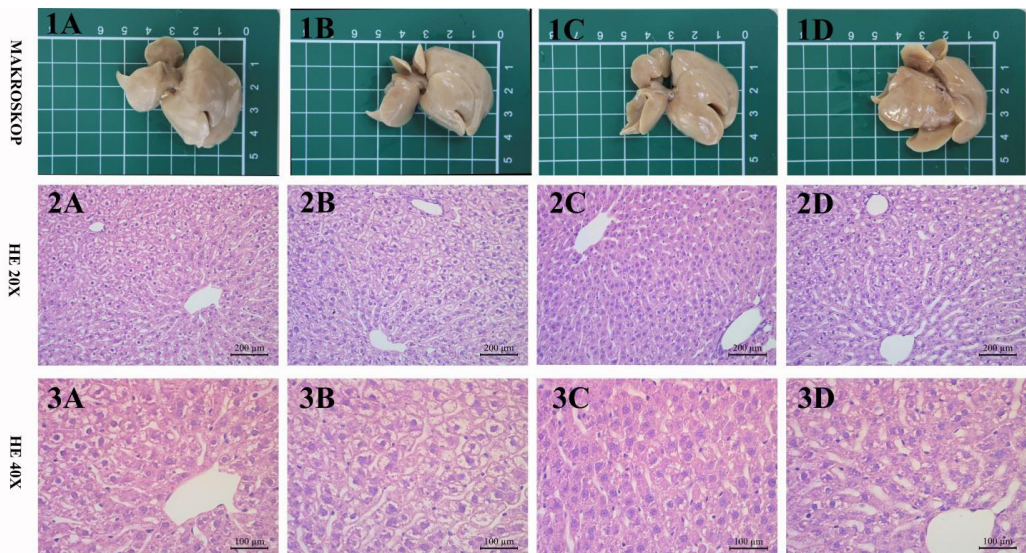
Specifično bojenje kolagena svih jedinki, bez intergrupnih razlika, ukazalo je na fiziološke manje količine finih vlakana portnih prostora, bez znakova fibroznog ožiljavanja (Slika 2 A-D).

3. PAS bojenje

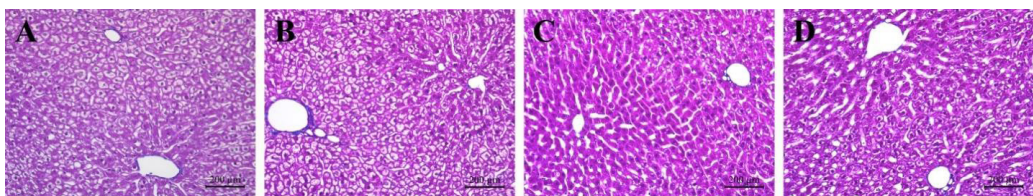
U K grupi, hepatociti centrolobularnog pojasa pokazuju punu citoplazmu, sa intenzivnijim depozitom glikogena (+++). Iako hepatociti periportne zone pokazuju veću količinu citoplazme u odnosu na HE bojenje, identifikovani glikogen ne nadomešta u potpunosti prazan prostor citoplazme (Slika 3: 1A, 2A). S obzirom na ekstenzivno baloniranje jetri T grupe pacova, intenzitet PAS bojenja je slabiji u T grupi naspram K grupe (++), iako je oskudna citoplazma intenzivno obojena. Malobrojni hepatociti pune citoplazme oko centralne vene su približne, možda čak i intenzivnije prebojenosti (Slika 3: 1B, 2B). Najmanja količina glikogena prisutna je kod V grupe pacova (+). Glikogen je ravnomerno raspoređen citoplazmom hepatocita (Slika 3: 1C, 2C). Nasuprot tome, najviše glikogena u hepatocitima uočeno je u TV grupi, panacinusno veoma visok intenzitet prebojenosti citoplazme (++++). Periportni hepatociti i pored visokog intenziteta prebojenosti, ipak pokazuju neravnomerno raspoređenu, delimično ispraznu citoplazmu (Slika 3: 1D, 2D).

Tabela 1. Semikvantitativna analiza uočenih promena na uzorcima jetre po grupama

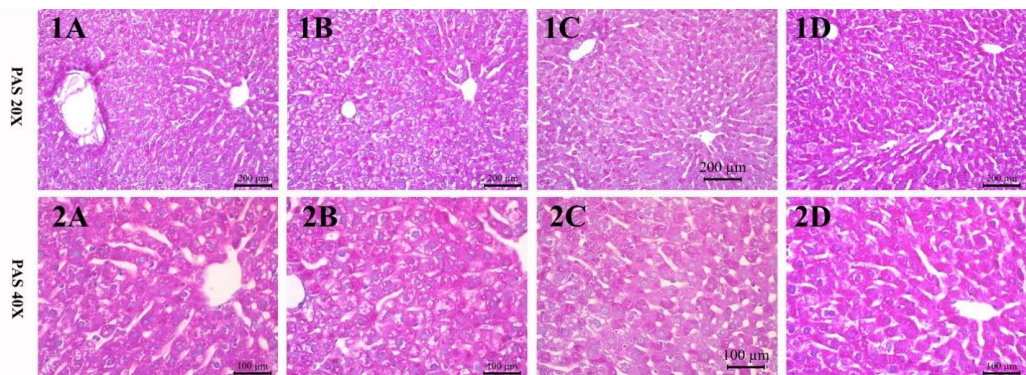
	K grupa DEX	T grupa DEX + TMZ	V grupa DEX + VK	TV grupa DEX + TMZ + VK
Stepen baloniranja hepatocita	+++	++++	+	++
Stepen deponovanja glikogena	+++	++	+	++++



Slika 1. Makroskopski izgled tkiva jetre pacova. K grupa (1A), T grupa (1B), V grupa (1C), TV grupa (1D). Mikroskopski izgled parenhima jetre pacova bojene HE metodom. K grupa (2A, 3A), T grupa (2B, 3B), V grupa (2C, 3C), TV grupa (2D, 3D)



Slika 2. Mikroskopski izgled parenhima jetre pacova bojene Masonn trichrome metodom, uveličano 20 x. K grupa (A), T grupa (B), V grupa (C), TV grupa (D)



Slika 3. Mikroskopski izgled parenhima jetre pacova bojene PAS metodom. K grupa (1A, 2A), T grupa (1B, 2B), V grupa (1C, 2C), TV grupa (1D, 2D)

Uticaj visoke doze deksametazona na hepatocite

Iako makroskopski nisu uočene razlike između jedinki eksperimentalnih grupa, značajne histološke promene uočene su na HE preparatima – prvenstveno baloniranje hepatocita različitog stepena (Slika 1: 2A-D, 3A-D). Baloniranje hepatocita primetno i u K grupi pacova odgovara ranije opisanim promenama pri primeni visokih doza koritikosteroida u dostupnoj literaturi [10,11,12]. Balonirani hepatociti su tipičan znak steatohepatitisa, a kortikosteroidi su među mnogobrojnim mogućim uzročnicima [13]. Ispražnjena citoplazma uvećanih hepatocita, bez vidljivih membrana vakuola i sa centralno postavljenim jedrima naših eksperimentalnih grupa međutim ne odgovara karakterističnim znacima kortikosteroidima izazvane makrovezikularne steatoze: krupna, jasno ograničena vakuola uz periferno potisnuto jedro. Takođe, ni makroskopski nalaz uredno prebojene jetre ne ide u prilog masnoj infiltraciji jetre. Osim akumulacije lipida, baloniranje hepatocita može biti i rezultat akumulacije glikogena [13]. Specifično PAS bojenje citoplazme ukazalo je na visoku koncentraciju glikogena K grupe (Slika 3: 1A,2A). Klasičan hiperglikemijski efekat kortikosteroida je posledica stimulacije glikogenolize i sledstvene deplecije glikogena hepatocita, što je u suprotnosti sa intenzivnim PAS bojenjem K grupe. In vitro ispitivanje uticaja deksametazona na metabolizam glukoze pokazalo je bifazno dejstvo pri primeni visokih doza kortikosteroida [14], koje su korišćene i u našoj studiji. Akutna glikogenoliza po primeni DEX praćena je sekundarnom glikogeneozom i akumulacijom glikogena u hepatocitima, objašnjavajući uočen viši intenzitet citoplazme K grupe. Ipak, deponovan glikogen tek delom objašnjava uvećane hepatocite, s obzirom na to da su periportni hepatociti čak i pri PAS bojenju praznjikave citoplazme, mada u znatno manjem intenzitetu nego na HE bojenju. Baloniranje periportalnih hepatocita pri primeni visokih doza kortikosteroida koje se ne može u potpunosti objasniti depoom glikogena na PAS bojenju uočili su i drugi autori [11,12]. Promenu su identifikovali kao „steroidna vakuolarna hepatopatija“, bez pružanja mogućeg objašnjenja. Imajući u vidu da kortikosteroidi povećavaju stvaranje slobodnih radikala i uzrokuju oksidativni stres ćelija, naročito u visokim dozama, moguće je da su uvećani hepatociti delom i posledica degenerativnog baloniranja, gde usled poremećaja rada ATP pumpi sledstveno dolazi do intracelularnog nakupljanja vode i bubrenja ćelija [13]. Ovu teoriju potkrepljuju i piknotična jedra koja su uočena kod najintenzivnijih baloniranja hepatocita, jedva uočljive citoplazme.

Uticaj valproinske kiseline i temozolomida na promene indukovane visokim dozama deksametazona

Intenzitet baloniranja varirao je između eksperimentalnih grupa. Dodatak TMZ kortikosteroidnoj terapiji doveo je do pogoršanja baloniranja ćelija. TMZ se kao hidrosolubilna supstanca koja hidrolizuje pri fiziološkoj pH ne metaobliše u jetri [15]. Iz tog razloga, detaljnije ispitivanje njegovog uticaja na hepatocite je prenebregnuto postojećom literaturom. Ipak, kao alkilirajući citostatik, TMZ doprinosi stvaranju slobodnih radikala i mogao bi pogoršati oksidativni stres izazvan visokim dozama DEX. S obzirom na tako ekstenzivno baloniranje, intenzitet PAS bojenja je slabiji u T grupi naspram kontrole, iako su malobrojni hepatociti pune citoplazme oko centralne vene približne, možda čak i intenzivnije prebojenosti.

Nasuprot efektima TMZ, dodavanje VK je značajno smanjilo baloniranje hepatocita. Ovo je prilično neočekivan rezultat, jer se smatra da je VK hepatotoksična i da izazivajući inhibiciju mitohondrija povećava oksidativni stres hepatocita [16]. Ispoljavanje oštećenja hepatocita i razvoj karakterističnog makrovezikularnog steatohepatitisa pokazano je na

toksičnim modelima pri kojima su korićene dvostruko veće koncentracije VK – 700 mg/kg intraperitonealno aplikovane, u odnosu na 300 mg/kg davane VK oralnom gavažom u našoj studiji. Ipak, ne samo da nije dovela do pogoršanja, već je paradoksalno dovela do smanjenja baloniranja. Mogući mehanizam atenuacije efekata DEX može biti u smanjenju ekspresije receptora za kortikosteroide. Naime, VK je potentni inhibitor histon deacetylaze koja sprečava acetilaciju steroidnih receptora i sledstvenu internalizaciju i razgradnju receptora [17]. VK na taj način indirektno stimuliše razgradnju receptora i slabi odgovor na primenjenu kortiko terapiju. Intenzitet PAS bojenja V grupe je slabiji u odnosu na K grupu, a glikogen je ravnomerno raspoređen citoplazmom hepatocita. Depleciju glikogena objašnjavaju glikogenolitički efekti VP stimulacijom enzima ključnih za oslobađanje glukoze iz glikogena [18].

Istovremena primena TMZ i VK uz DEX terapiju TV grupe pacova smanjilo je baloniranje hepatocita u odnosu na K i T grupu, iako je većeg stepena u odnosu na V grupu, odražavajući smanjenje protektivnih efekata VK dodatkom TMZ. Ali za razliku od V grupe sa deplecijom glikogena u odnosu na kontrolu, TVP grupa je pokazala najintenzivniju koncentraciju glikogena. Pored glikogenetskog efekta DEX, novije studije su pokazale i glikogenetsko dejstvo TMZ dezinhibicijom glikogen sintetaze. Kostimulacija glikogeneze od strane DEX i TMZ prevagnula je glikogenolitički efekat VK.

Primena visokih doza kortikosteroida u cilju imunosupresije pacova dovela je do značajne akumulacije glikogena u hepatocitima uz periportalnu balonirajuću degeneraciju. Iako imaju svoje mesto u lečenju pacijenata glioblastoma, primena je praćena značajnim neželjenim dejstvima koja, kako novije studije pokazuju, delovanjem na jetru kao i brojnim drugim mehanizmima zapravo smanjuju stepen preživljavanja pacijenata sa GB [19]. Dodatak TMZ pogoršava oštećenja indukovana DEX. Protektivno dejstvo i atenuacija hepatotoksičnih neželjenih dejstava TMZ i DEX – lekova koji su neizostavni u lečenju GB, podvlače značaj VK kao leka izbora u terapiji epileptičnih napada ovih bolesnika.

ZAKLJUČAK

Imunosupresija pacova visokom dozom deksametazona izazvala je prominentne balonirajuće promene hepatocita.

Tretiranje imunosuprimiranih pacova sa:

- TMZ pogoršalo je balonirajuću degeneraciju hepatocita bez značajnog uticaja na depoziciju glikogena, što ukazuje da alkilirajući efekat TMZ dodatno oštećuje hepatocite kroz oksidativni stres i disfunkciju mitohondrija.
- VK značajno je ublažilo štetne efekte deksametazona na jetru i smanjilo akumulaciju glikogena, što sugerise potencijalno hepatoprotektivno dejstvo verovatno posredovano antioksidativnim i epigenetskim mehanizmima.
- kombinacijom TMZ i VK ublažilo je balonirajuće efekte deksametazona, ali je istovremeno intenziviralo akumulaciju glikogena, što može ukazivati na metaboličku adaptaciju hepatocita usled promena u regulaciji glukoneogeneze i skladištenja energije.

Dobijeni rezultati sugerišu da VK može delimično zaštititi jetru od citotoksičnih efekata TMZ u uslovima imunosupresije, ali da kombinovana primena može menjati energetske metaboliizam jetre. Ovo ima značajne implikacije za bezbednost kombinovane terapije kod pacijenata koji primaju visoke doze kortikosteroida.

Za potpunije razumevanje mehanizama uočenih promena, buduća istraživanja treba da obuhvate analizu biohemijskih markera funkcije jetre (AST, ALT, GGT), oksidativnog stresa i mitohondrijalne funkcije, kao i ultrastrukturne promene hepatocita. Takvi nalazi mogu doprineti racionalnijoj i bezbednijoj upotrebi TMZ i VK u kliničkoj praksi.

LITERATURA

1. Witthayanuwat S, Pesee M, Supaadirek C, Supakalin N, Thamronganantasakul K, Krusun S. Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(9):2613-17.
2. Wen PY, Schiff D. Valproic acid as the AED of choice for patients with glioblastoma? The jury is out. *Neurology*. 2011;77(12):1114-5.
3. Sokmen BB, Tunali S, Yanardag R. Effects of vitamin U (S-methyl methionine sulphonium chloride) on valproic acid induced liver injury in rats. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(10):3562-6.
4. Kesterson JW, Granneman GR, Machinist JM. The hepatotoxicity of valproic acid and its metabolites in rats. I. Toxicologic, biochemical and histopathologic studies. *Hepatology*. 1984;4(6):1143-52.
5. Neyns B, Hoorens A, Stupp R. Valproic acid related idiosyncratic drug induced hepatotoxicity in a glioblastoma patient treated with temozolomide. *Acta Neurol Belg*. 2008;108(4):131-4.
6. Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain*. 2016;139:1458-71.
7. Cenciari M, Valentino M, Belia S, Sforza L, Rosa P, Ronchetti S, et al. Dexamethasone in Glioblastoma Multiforme Therapy: Mechanisms and Controversies. *Front Mol Neurosci*. 2019;12-65.
8. Van Raalte DH, Brands M, Van Der Zijl NJ, Muskiet MH, Pouwels PJ, Ackermans MT, et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2011;54(8):2103-12.
9. Eken, H. Dose-related effects of dexamethasone on liver damage due to bile duct ligation in rats. *World J Gastroenterol*. 2006;12(33):5379.
10. Noel KI. Hepatic Tissues under the Effect of Dexamethasone: Histological Study, Dose and Duration Related Changes. *Iraqi J Med Sci*. 2013;11:113-8.
11. Lowe AD, Campbell KL, Barger A, Schaeffer DJ, Borst L. Clinical, clinicopathological and histological changes observed in 14 cats treated with glucocorticoids. *Vet Rec*. 2008;162(24):777-83.
12. Fittschen C, Bellamy JE. Prednisone-induced morphologic and chemical changes in the liver of dogs. *Vet Pathol*. 1984;21(4):399-406.
13. MacSween RN, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC, editors. *Pathology of the liver*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.
14. Zheng XF, Liu L, Zhou J, Miao MY, Zhou JR, Zhu D, Xia ZF, Jiang CL. Biphasic effects of dexamethasone on glycogen metabolism in primary cultured rat hepatocytes. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(9):756-8.
15. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. [Updated 2020 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548816/>
16. Mnif I, Sellami R, Masmoudi J. Valproic Acid and Hepatic Steatosis: A Possible Link? About a Case Report. *Psychopharmacol Bull*. 2016;46(2):59-62.
17. Thomas S, Munster PN. Histone deacetylase inhibitor induced modulation of anti-estrogen therapy. *Cancer letters*. 2009;280(2):184-91.
18. Schnackenberg LK, Jones RC, Thyparambil S, Taylor JT, Han T, Tong W, Hansen DK, Fuscoe JC, Edmondson RD, Beger RD, Dragan YP. An integrated study of acute effects of valproic acid in the liver using metabolomics, proteomics, and transcriptomics platforms. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*. 2006;10(1):1-4.
19. Klement RJ, Champ CE. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma in part through their elevation of blood glucose levels. *Brain*. 2017;140(3):e16.

EFFECTS OF VALPROIC ACID AND TEMOZOLOMIDE ON THE LIVER OF IMMUNOSUPPRESSED RATS BY DEXAMETHASONE

Author: MILICA ĐORĐEVIĆ

Email: djordjevic.m.milica@gmail.com

Mentor: TA Natali Rakočević

Department of Histology and Embryology

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Temozolomide and valproic acid are used in the treatment of glioblastoma. Animal experiments on this topic require strong immunosuppression with dexamethasone. There is insufficient work on the combined effect of these three drugs on the liver.

Aim: To examine the effects of valproic acid and temozolomide on the liver of rats immunosuppressed by dexamethasone.

Materials and Methods: In our experiment, we used 20 male Wistar albino rats. All animals were anesthetized, and the human glioblastoma U87 cell line was inoculated. Dexamethasone (1.5 mg/kg) was given on the day before inoculation, and afterwards on every other day. Cefadroxil was used to prevent infection. Animals were divided into 4 groups: control group receiving only dexamethasone, T group receiving dexamethasone and temozolomide, V group receiving dexamethasone and temozolomide, and TV group receiving dexamethasone, temozolomide, and valproic acid. Temozolomide was given from the 8th to the 10th day, and valproic acid from the 6th to the 12th day from the day of inoculation of the cell line. The sacrifice was performed on the 14th day after inoculation. Liver incisions were made and staining was performed: hematoxylin-eosin, Masson's, and periodic acid-Schiff.

Results: Ballooning degeneration of the liver and positive periodic acid-Schiff staining appear on all samples, but the degree of change differs from one group to another.

Conclusion: Treatment of rats immunosuppressed with high doses of dexamethasone with temozolomide worsened the ballooning degeneration of hepatocytes, while treatment with temozolomide and valproic acid alleviated ballooning degeneration but intensified glycogen accumulation. Valproic acid, in cooperation with dexamethasone, alleviated ballooning degeneration and glycogen accumulation.

Keywords: glioblastoma; temozolomide; valproic acid; dexamethasone; hepatotoxicity

ISPITIVANJE UTICAJA STARENJA I SIMPATOMIMETIKA IZOPRENALINA NA FUNKCIJU MIOKARDA U LANGENDORFOVOM MODELU SRCA PACOVA

Autor: LEJLA TICA, Đorđe Pilipović

e-mail: lejla.tica@student.med.unibl.org

Mentor: doc.dr Milica Gajić Bojić, doc.dr Zorislava Bajić

Centar za biomedicinska istraživanja

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Langendorfov model izolovanog srca je eksperimentalni model koji se koristi u kardiovaskularnim istraživanjima na polju fiziologije, farmakologije i toksikologije. Zasnovan je na *ex vivo* retrogradnoj perfuziji srca izolovanog iz eksperimentalne životinje, pri čemu sistem transdjusera i amplifajera omogućava mjerenje hemodinamskih parametara i procjenu efekata prethodno primijenjene farmakološki aktivne supstance na miokard.

Cilj: Cilj ovog ispitivanja bilo je utvrđivanje razlika u kardiovaskularnom odgovoru uslovljenih starenjem, kao i tretiranjem eksperimentalnih pacova neselektivnim β -agonistom izoprenalinom, za kojeg već postoje dokazi da ima potencijal za uzrokovanje akutnog zatajenja srca.

Materijal i metode: Mužjaci Wistar albino pacova podijeljeni su u testnu grupu (3 starija pacova) i kontrolnu grupu (6 mladih pacova), pri čemu su mjerene vrijednosti hemodinamskih parametara (brzine promjene pritiska u sistoli, brzine promjene pritiska u diastoli, sistolnog pritiska u lijevoj komori, dijastolnog pritiska u lijevoj komori, frekvence srčanog rada i koronarnog protoka) pri rastućim perfuzionim pritiscima. U drugom dijelu ispitivanja isti parametri su mjereni u testnoj grupi (Iso, $n = 3$) tretiranoj izoprenalinom prva dva dana i fiziološkim rastvorom narednih sedam dana, i u kontrolnoj grupi (Con, $n = 3$) kojoj je primijenjen samo fiziološki rastvor tokom svih devet dana.

Rezultati: Između mladih i starih pacova uočene su statistički značajne razlike u funkciji srca pri svim vrijednostima perfuzionog pritiska. U funkciji srca pacova kojima je primijenjen izoprenalin i netretiranih pacova takođe su uočene razlike, iako iste nisu statistički značajne.

Zaključak: Starenje dovodi do značajnih promjena u funkciji srčanog mišića. Izoprenalin posjeduje potencijal da naruši funkciju miokarda, ali su potrebna daljnja ispitivanja.

Ključne riječi: Langendorfov model, izolovano srce, retrogradna perfuzija, hemodinamske promjene uzrokovane starenjem, izoprenalinom indukovano zatajenje srca.

UVOD

Eksperimentalni rad u oblasti fiziologije, farmakologije i toksikologije u drugoj polovini 19. vijeka obilježen je značajnim napretkom u polju ispitivanja koja se vrše na izolovanim organima, ponajviše na izolovanom srcu. Razvoj Langendorffovog modela izolovanog, perfundovanog srca predstavlja prekretnicu u oblasti kardiovaskularnih istraživanja nazvanu po njemačkom fiziologu Oskaru Langendorfu (Oscar Langendorff), koji je 1895. godine patentirao ovaj eksperimentalni model. Srce eksperimentalnog miša odnosno pacova je najkorištenije pri izvođenju biomedicinskih ispitivanja zbog lakoće manipulacije istim [1].

Langendorffov model izolovanog srca zasnovan je na *ex vivo* retrogradnoj perfuziji

kanuliranog srca izolovanog iz anestezirane eksperimentalne životinje, pri čemu sistem transdjusera i amplifajera omogućava mjerenje hemodinamskih parametara i procjenu efekata prethodno primijenjene farmakološki aktivne supstance na miokard. Pritom su uticaji organizma u cjelini poput raznih neurohumoralnih faktora i kompenzatornih mehanizama koji se suprotstavljaju dejstvu primijenjene supstance na srce, primjerice, aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sistema usljed nadražaja baroreceptora u luku aorte, eliminisani, što pruža umnogome realniji uvid u manifestacije na posmatranom organu te je, kao takvu, čini vrlo iscrpnim izvorom podataka koje zahtijeva svako temeljno kardiovaskularno istraživanje [1].

Do danas je razvijeno više različitih modifikacija originalnog Langendorffovog modela koje se koriste u zavisnosti od potreba samog eksperimenta, ali princip u osnovi svake od ovih inačica izvornog modela je isti [2].

Može da se koristi u dvjema postavkama: u postavci sa konstantnim pritiskom pod kojim perfuzat protiče i u postavci sa konstantnim protokom perfuzata, u zavisnosti od potrebe konkretnog eksperimenta. Postavka sa konstantnim pritiskom preferira se ako je u pitanju studija vezana za proučavanje hemodinamskih parametara u ishemiji srca, dok se u većini ostalih slučajeva daje prednost postavci sa konstantnom brzinom protoka, što je učinjeno i u ovom eksperimentu [3].

Cilj ovog rada je bio da se na temelju Langendorffovog eksperimentalnog modela ispita uticaj fiziološkog procesa starenja na funkciju srčanog mišića te, kao drugi dio ispitivanja istom metodom, efekti simpatomimetika izoprenalina na parametre performanse miokarda. Na aparaturi za Langendorffov model izolovanog srca sa konstantnim protokom su u svim četirima grupama pri rastućim perfuzionim pritiscima (40, 60, 80, 100 i 120), čija je vrijednost izražena u centimetrima vodenog stuba (cmH_2O), mjerene vrijednosti šest hemodinamskih parametara: maksimalne brzine promjene pritiska u sistoli (dP/dt max), minimalne brzine promjene pritiska u diastoli (dP/dt min), sistolnog pritiska u lijevoj komori (engl. *Systolic Left Ventricular Pressure*, SLVP), diastolnog pritiska u lijevoj komori (engl. *Dyastolic Left Ventricular Pressure*, DLVP), frekvence srčanog rada (*Heart Rate*, HR) i koronarnog protoka (*Coronary Flow*, CF).

MATERIJAL I METODE

Teorijska osnova metode

Kao što je već u uvodu nagoviješteno, Langendorffov model izolovanog, perfundovanog srca u svojoj osnovi ima retrogradni protok perfuzione tečnosti kroz miokard. Ovakav način proticanja je po svom smjeru suprotan fiziološkom toku krvi kroz srce, tačnije, perfuzioni rastvor koji imitira krv *ex vivo* se u srce dovodi kroz kanilu koja je prethodno uvedena u ushodni dio aorte. Dakle, perfuzat ulazi u srce kroz arterijski krvni sud, dok je *in vivo* obrnut slučaj, to jeste krv ulazi u srce putem vena (kroz donju i gornju šuplju venu u desno srce, a kroz plućne vene u lijevo srce), a napušta ga putem arterija (aorte i plućnog stabla). Nakon ulaska perfuzionog rastvora u aortu, isti neće pri svom nishodnom toku ući u lijevu srčanu komoru budući da će se, zahvaljujući primijenjenom perfuzionom pritisku, aortni zalisci zatvoriti te će jedini preostali put za perfuzat biti ulazak u koronarnu cirkulaciju kroz aortni ostijum, neposredno iznad aortnih zalistaka. Na ovaj način se obezbjeđuje da se perfuzionom tečnošću srčanom mišiću dopreme sve potrebne materije, prevashodno glukoza i elektroliti, kako bi se održavala njegova funkcija nakon isključenja iz sistemske cirkulacije. Nakon prolaska kroz koronarne krvne sudove, perfuzat se kroz koronarni sinus uliva u desnu pretkomoru, odakle se prikuplja i potom analizira ako su, primjerice, predmet ispitivanja metaboliti određene supstance nastali biotransformacijom u srcu [1] [2].

Eksperimentalne životinje i etički principi

Eksperimentalne životinje korištene u ovom ispitivanju su mužjaci Wistar albino pacova. Prije sprovođenja eksperimenta boravili su u specifičnim laboratorijskim uslovima temperature ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) i procenta vlažnosti vazduha ($55 \pm 5\%$).

Eksperimentalni protokol ovog istraživanja podrazumijeva etično postupanje sa eksperimentalnim životinjama kroz boravak istih u prethodno pomenutim, kontrolisanim uslovima koji obezbjeđuju dobrobit (temperatura, vlažnost vazduha, svjetlost, hrana) te humano žrtvovanje uz anesteziju.

Grupisanje i tretman eksperimentalnih životinja

U svrhu ispitivanja uticaja starenja na funkciju miokarda, eksperimentalne životinje su podijeljene u testnu grupu koju su činila tri starija pacova te kontrolnu grupu u čiji sastav je ušlo šest mladih pacova. Radi ispitivanja uticaja izoprenalina na srčanu funkciju, pacovi su podijeljeni u testnu grupu (Iso, $n = 3$) kojoj je tokom prva dva dana supkutano (s. c.) administrirana doza od 85 mg/kg izoprenalina rastvorena u 1 ml/kg fiziološkog rastvora (vodeni rastvor natrijum-hlorida u koncentraciji 0,9%), nakon čega su u narednih sedam dana, takođe supkutanim putem, primali samo fiziološki rastvor u dozi od 1 ml/kg. Kontrolna grupa (Con, $n = 3$) je primala isključivo fiziološki rastvor u dozi 1 ml/kg apliciran supkutano tokom svih devet dana.

Po isteku devetog dana Wistar albino pacovi obiju testnih i kontrolnih grupa su anestezirani te podvrgnuti narednim koracima standardne procedure Langendorffove preparacije srca, kako je opisano u nastavku.

Langendorffova preparacija srca

Langendorffova preparacija srca podrazumijeva tri glavna koraka: hirurško anesteziranje eksperimentalne životinje, eksciziju srca i kanilaciju aorte [1].

Hirurško anesteziranje životinje može da se izvede injekcionim ili inhalacionim putem. Ne postoji univerzalni anestetik koji se može primijeniti te je potreban pažljiv odabir istog imajući u vidu da se efekti koje prouzrokuje isti opšti anestetik mogu razlikovati u zavisnosti od vrste životinje na kojoj je isti primijenjen [1]. U ovom ispitivanju korištena je kombinacija ketamina u dozi 90 mg/kg i ksilazina u dozi 10 mg/kg.

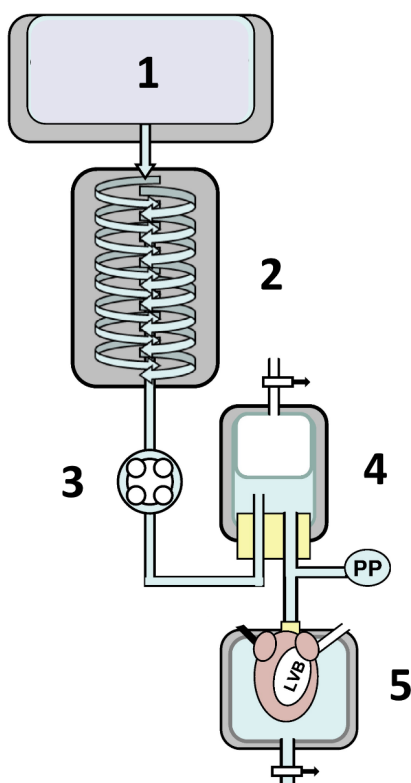
Anesteziranu životinju je potrebno smjestiti na podlogu u neposrednoj blizini same aparature na kojoj će se izvoditi ispitivanje budući da je neophodno u najkraćem mogućem vremenskom periodu, tačnije, u roku od maksimalno pet minuta, po eksciziji srca isto i povezati sa uređajem i obezbijediti protok rastvora za perfuziju kako ne bi došlo do ishemije miokarda i sljedstvenog gubitka kontraktilnosti ili pak reperfuzionog stresa koji bi nastupio ako bi se srce koje je predugo bilo lišeno kiseonika iznenada perfundovalo. Ova greška u radu bi se ogledala u povećanju oksidativnog stresa, oštećenju ćelijskih membrana i apoptozi kardiomiocita [4]. Ova pojava je u nauci poznata pod nazivom „ishemijsko-reperfuzioni stres“ te u literaturi već postoji nemali broj radova napisanih o ovoj temi.

U svrhu izdvajanja srca od ostalih struktura u torakalnoj duplji vrši se bilateralna sternotomija. Eksciziju je potrebno brzo obaviti iz ranije objašnjenih razloga, što zahtijeva i operatera sa određenim iskustvom i razvijenom vještinom. Rad izolovanog srca će svakako, ako se dozvoli njegovo spontano kontrahovanje, vremenom slabiti, što će se i primijetiti po vrijednostima za srčanu frekvencu, ali uprkos tome zadržava puni kapacitet rada dovoljno dugo da se izvrši ispitivanje. Kao dodatna mjera prevencije oštećenja miokarda prije vještačke perfuzije srce se neposredno po uklanjanju iz tijela životinje uranja

u rastvor za kardioplegiju koji predstavlja rastvor glukoze i određenih soli (natrijum-hidrogenkarbonata i hlorida natrijuma, kalijuma, magnezijuma i kalcijuma), primjerice u Petrijevoj šolji, ohlađen na temperaturu od 4°C, kako bi se usporio metabolizam u ćelijama srca te usporio nastanak ishemije dok se ne izvrši kanilacija [1].

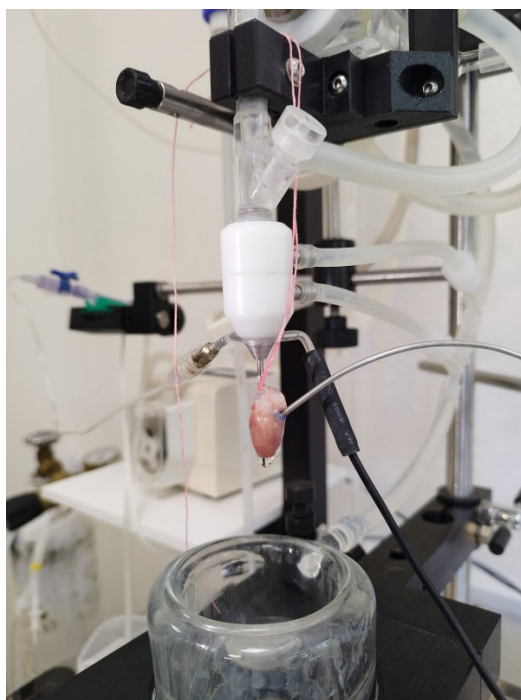
Aparatura

Aparatura potrebna za primjenu Langendorffovog eksperimentalnog modela je dostupna u različitim veličinama u zavisnosti od veličine samog srca koje je predmet istraživanja, odnosno u zavisnosti od vrste eksperimentalne životinje. Osnovni dijelovi uređaja (*MDE, LF-12, 22K0983, Budapest, Hungary*) su rezervoar perfuzione tečnosti, boca sa karbogenom kojim se vrši oksigenacija tečnosti, sistem za zagrijavanje perfuzata, perfuziona pumpa koja omogućava kontrolisan protok rastvora, izolovano i kanulirano srce, uronjeno u termostatirano kupatilo za izolovane organe, u čiju lijevu komoru je uveden kateter za mjerenje ventrikularnog pritiska ili balon, komora koja omogućava termostatiranje kanile, eliminaciju mjehurića iz perfuzionog rastvora i održavanje fiziološke komplijanse odnosno rastegljivosti krvnih sudova, transdjuser, amplifajer (pojačivač signala), sistem za snimanje i pripadajući softver (Šema br. 1) [5].



Šema br. 1 Uprošćeni prikaz aparature za primjenu Langendorffovog modela izolovanog srca: (1) rezervoar perfuzione tečnosti aerisane karbogenom; (2) navoj za razmjenu toplote namijenjen za održavanje temperature perfuzione tečnosti u definisanom temperaturnom opsegu; (3) peristaltička pumpa; (4) komora koja omogućava termostatiranje kanile, eliminaciju mjehurića iz perfuzione tečnosti i održavanje fiziološke komplijanse to jeste rastegljivosti krvnih sudova; (5) termostatirano kupatilo za izolovane organe u koje je uronjeno srce; LVB – balon uveden u lijevi ventrikul

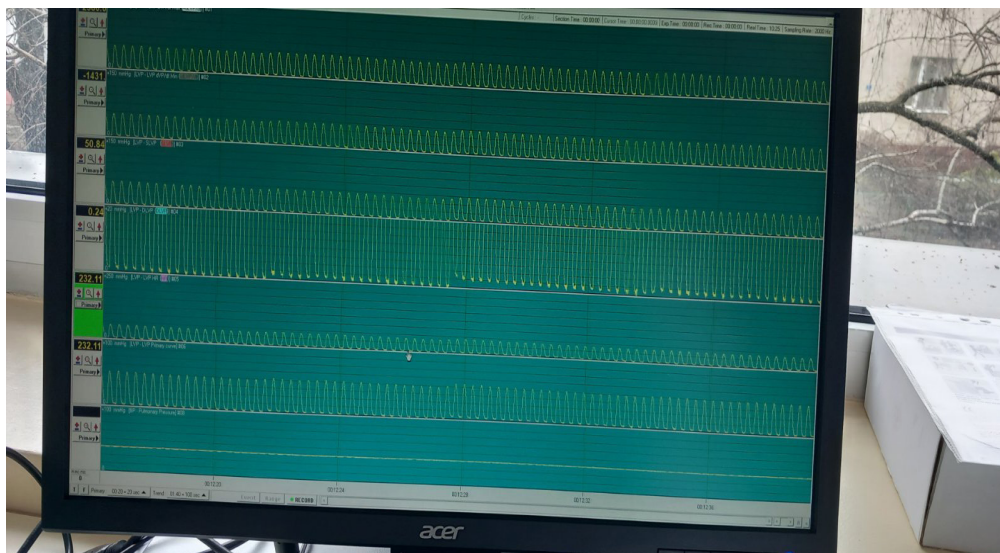
Kanila se uvodi u ascendentni dio aorte dok se balon napunjen tečnošću uvodi kroz lijevi atrijum u lijevi ventrikul, gdje se potom pozicionira i senzor (Slika br. 1 i br. 2). Senzor omogućava registrovanje podataka o električnoj aktivnosti srca i slanje istih na daljnju obradu transdjuserima i amplifajerima, da bi softver uređaja obrađene informacije prikazao u vidu zapisa na monitoru (Slika br. 3). [2] Neophodno je neposredno nakon toga pokrenuti dotok perfuzionog rastvora kroz cijev koja povezuje njegov rezervoar sa kanilom. Cjelokupna aparatura, uključujući i cijevi kojima se perfuzat doprema do srca kao i komora u kojoj se srce nalazi, uronjeni su u vodu koja konstantno recirkuliše osiguravajući da se strujanje tečnosti kroz srce odvija na tjelesnoj temperaturi životinjske vrste koja je predmet ispitivanja. Pri ovom ispitivanju ciljani temperaturni raspon bio je $35,9^{\circ}\text{C} - 37,5^{\circ}\text{C}$ [1].



Slika br. 1 Kanulirano pacovsko srce u eksperimentalnoj postavci Langendorffovog modela



Slika br. 2 Uvećani prikaz kanuliranog pacovskog srca u eksperimentalnoj postavci Langendorfovog modela



Slika br. 3 Grafički prikaz rezultata dobijenih softverskom obradom prikupljenih podataka

Perfuzioni rastvor

Kada je riječ o tečnosti za perfuziju, može se koristiti puna krv, prečišćene krvne ćelije ili kristaloidni rastvor čiji je kvalitativni i kvantitativni sastav precizno definisan tako da oponaša fiziološke koncentracije elektrolita. Pod potonjim najčešće se misli na Krebs-Henseleit-ov puferovani rastvor koji sadrži natrijum-hlorid (118,5 mmol/L), natrijum-hidrogenkarbonat (25 mmol/L), kalijum-hlorid (4,7 mmol/L), magnezijum-sulfat (1,2 mmol/L), kalijum-dihidrogenfosfat (1,2 mmol/L), glukozu (11 mmol/L) i kalcijum-hlorid u koncentraciji od 1,2 mmol/L do 1,8 mmol/L te njegova pH vrijednost odgovara fiziološkoj vrijednosti od 7,4 [1]. Upravo Krebs-Henseleit-ov rastvor korišten je i u ovom ispitivanju.

Bez obzira na odabranu vrstu perfuzione tečnosti, neophodno je izvršiti aeraciju iste odnosno snabdjeti je visokom koncentracijom kiseonika, za šta se najčešće koristi karbogen, to jeste smjesa kiseonika u udjelu 95% i ugljen-dioksida sa udjelom 5% [1].

Statistička analiza podataka

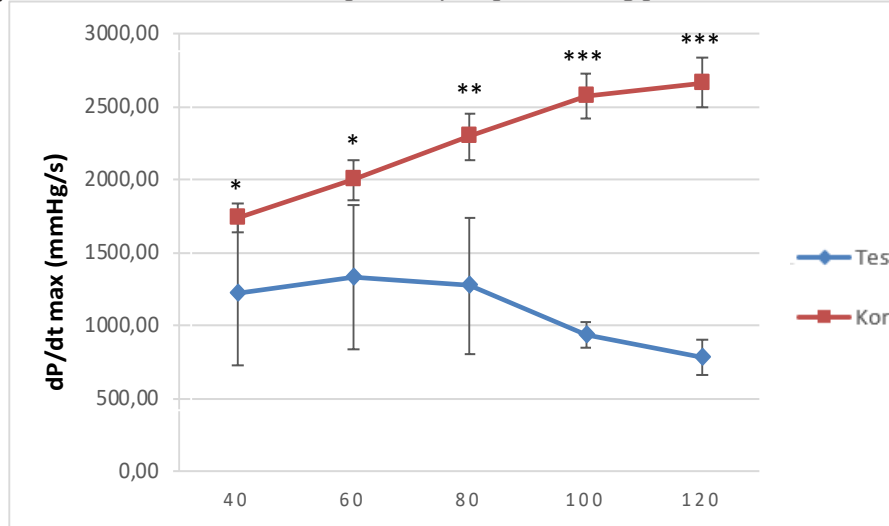
Dobijeni podaci statistički su obrađeni u programu Excel računanjem srednje vrijednosti, standardne devijacije i sprovođenjem t-testa radi određivanja statističke značajnosti uočenih razlika, pri čemu se $p < 0,05$ smatra statistički značajnim rezultatom i obilježava se oznakom *, vrijednost $p < 0,01$ predstavlja visoku statističku značajnost te je praćena oznakom **, dok $p < 0,001$ ukazuje na veoma visoku statističku značajnost (***)

REZULTATI

Ispitivanje uticaja starenja

dP/dt max

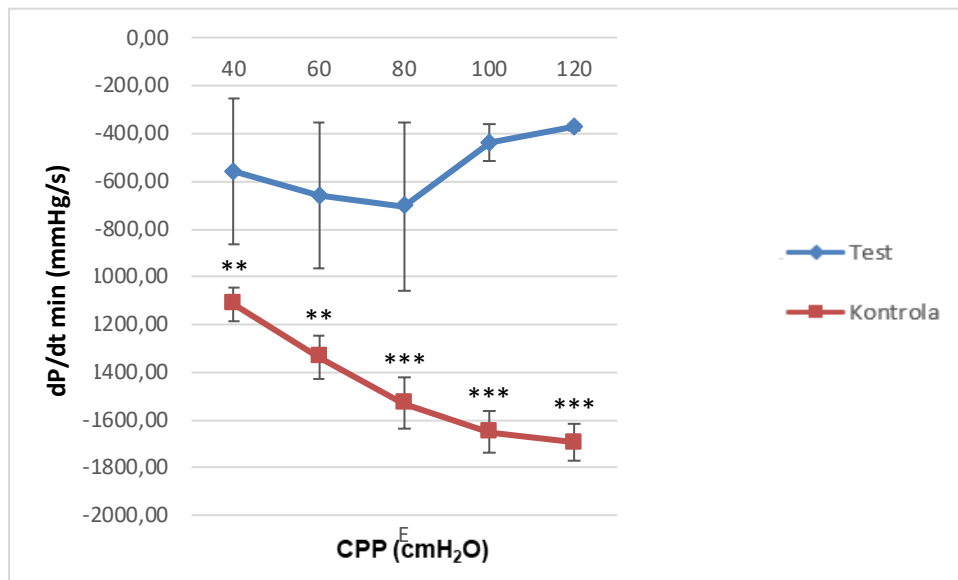
Na grafiku se uočava da su srca mladih pacova na sukcesivno povećavanje perfuzionog pritiska, što se može smatrati „naporom“ kojem se podvrgava ispitivani organ, odreagovala sukcesivnim povećanjem brzine promjene pritiska u sistoli, dok su srca starih pacova na ovaj način reagovala na porast perfuzionog pritiska samo pri prvom povećanju istog, da bi već pri drugom povećanju došlo do blagog pada vrijednosti ispitivanog parametra, a daljnje povećanje opterećenja srca dovelo je do istovrsnog, ali još izraženijeg odgovora. Statistička značajnost uočenih razlika raste sa povećanjem perfuzionog pritiska (Grafik br. 1).



Grafik br. 1 Trend promjene vrijednosti maksimalne brzine promjene pritiska u sistoli izmjerenih na srcu starih i mladih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazanu standardnu devijaciju i statističku značajnost postojećih razlika

dP/dt min

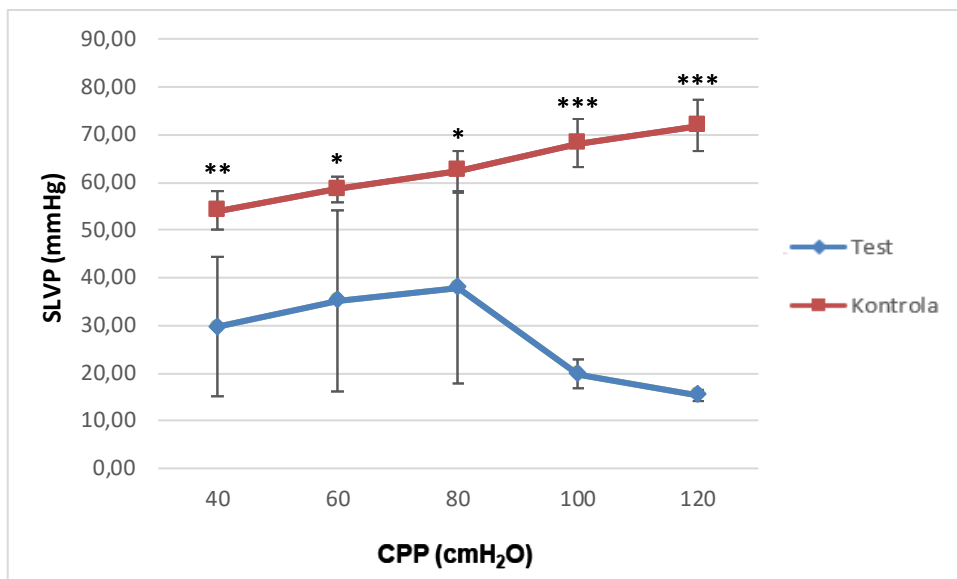
Budući da se tokom faze dijastole pritisak u srcu smanjuje, razumljivo je da su sve izmjerene vrijednosti negativnog predznaka. Opaža se da su tokom mjerenja vršenih na srcu mladih pacova zabilježene veće brzine promjene dijastolnog pritiska, to jeste, u numeričkom smislu, manje vrijednosti u odnosu na testnu grupu, i to sa visokom odnosno veoma visokom statističkom značajnošću. Takođe, tokom izvođenja eksperimenta vrijednosti parametra od interesa su u kontrolnoj grupi konstantno padale, dok su srca starih pacova ovakav trend promjene parametra pratile tokom prvih dviju promjena perfuzionih pritisa, nakon čega su brzine promjene pritiska u dijastoli počeli rasti (Grafik br. 2).



Grafik br. 2 Trend promjene minimalne vrijednosti brzine promjene pritiska u dijastoli izmjerenih na srcu starih i mladih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazanu standardnu devijaciju i statističku značajnost postojećih razlika

SLVP

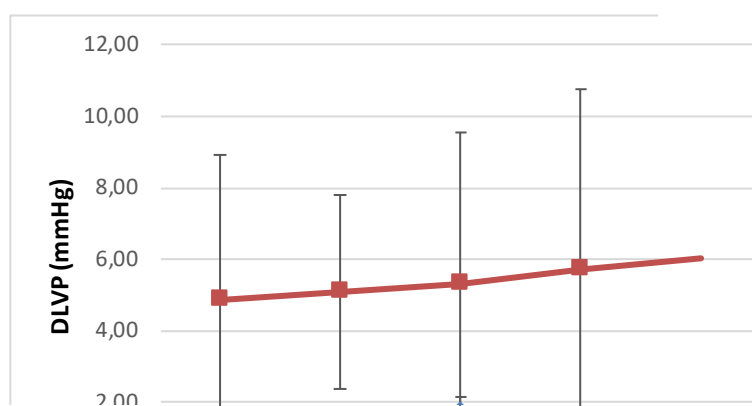
Srednja vrijednost sistolnog pritiska u lijevom ventrikulu srca starih pacova je, pri svim pritiscima pod kojima je perfuzat teкао kroz koronarnu cirkulaciju, manja od pritiska koji se razvijao u lijevoj komori mladih pacova tokom kontrakcije, te su ove razlike obilježene različitim stepenima statističke značajnosti. Izmjerene vrijednosti parametra na srcima mladih pacova pokazuju konzistentan porast tokom cjelokupnog ispitivanja, dok trend promjene sistolnog pritiska u lijevom ventrikulu u srcu starih pacova pokazuje sličan tok pri nižim vrijednostima perfuzionog pritiska, nakon čega povećanje CPP-a dovodi do značajnog pada rezultata te isti postaje još niži pri najvećem primijenjenom perfuzionom pritisku (Grafik br. 3).



Grafik br. 3 Trend promjene vrijednosti sistolnog pritiska u lijevom ventrikulu izmjerenih na srcu starih i mladih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazanu standardnu devijaciju i statističku značajnost postojećih razlika

DLVP

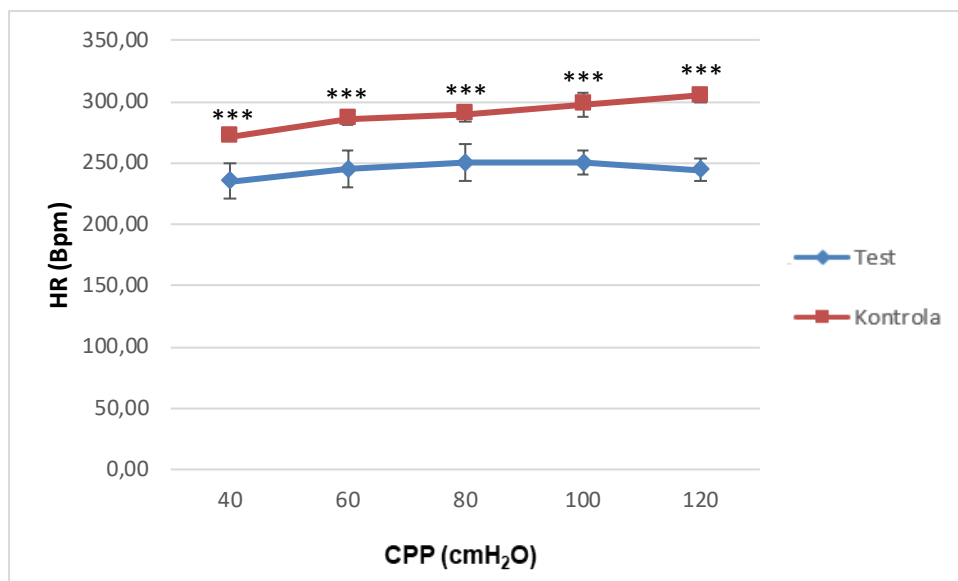
Pri svim primijenjenim perfuzionim pritiscima srca mladih pacova uspijevaju da razviju upadljivo veći pritisak u lijevom ventrikulu dok traje relaksacija miokarda u poređenju sa testnom grupom. Ovo opažanje potvrđuje i t-test, koji je razliku između testne i kontrolne grupe pri svim perfuzionim pritiscima okarakterisao kao veoma veliku statističku značajnost. Grafička interpretacija ishoda ispitivanja takođe ukazuje na to da je trend porasta vrijednosti ispitivanog parametra u testnoj i kontrolnoj grupi istovjetan odnosno blag, ali konzistentan pri nižim vrijednostima perfuzionog pritiska (do 80 cmH₂O), da bi pri daljnjem rastu perfuzionog pritiska vrijednost DLVP u grupi mladih pacova nastavila pratiti isti obrazac promjene, dok u srcima starih pacova dolazi do pada pritiska u lijevoj komori tokom diastole (Grafik br. 4).



Grafik br. 4 Trend promjene vrijednosti diastolnog pritiska u lijevom ventrikulu izmjerenih na srcu starih i mladih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazanu standardnu devijaciju i statističku značajnost postojećih razlika

Heart Rate (HR)

Brzina rada srca mladih pacova pri svim perfuzionim pritiscima bila je veća u poređenju sa starim pacovima te se sve razlike odlikuju veoma visokom statističkom značajnošću. Grafički prikaz rezultata ukazuje i na to da zabilježene frekvence srčanog rada u testnoj i kontrolnoj grupi imaju veoma sličan trend promjene. Naime, u objema grupama uočava se rastući trend promjene frekvence rada miokarda, s izuzetkom srednje vrijednosti frekvenci zabilježenih pri najvišem primijenjenom perfuzionom pritisku, koja je nešto niža od srednje vrijednosti frekvenci zabilježenih pri pritisku od 100 cmH₂O (Grafik br. 5).

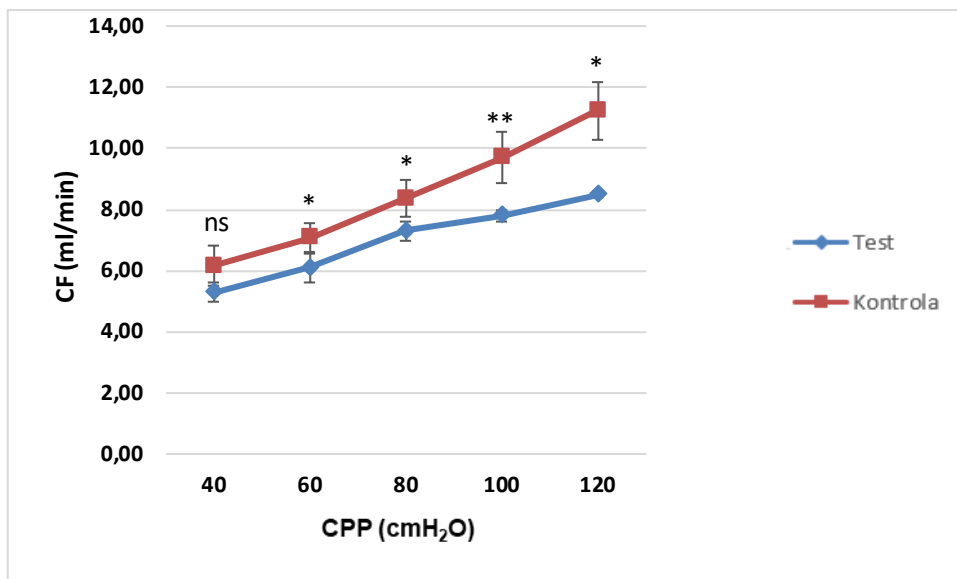


Grafik br. 5 Trend promjene vrijednosti frekvence srčanog rada izmjerenih na srcu starih i mladih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazanu standardnu devijaciju i statističku značajnost postojećih razlika

Coronary flow (CF)

Koronarni protok definiše se kao broj mililitara krvi, odnosno, u slučaju ovog ispitivanja uopšteno perfuzione tečnosti, koja u jedinici vremena protekne kroz koronarnu cirkulaciju.

Vrijednosti protoka perfuzata kroz koronarne krvne sudove mladih pacova veće su od koronarnog protoka u srcu starijih pacova, što se odnosi na sve perfuzione pritiske. Uočava se trend porasta koronarnog protoka u objema ispitivanim grupama, koji je vrlo sličan na nižim perfuzionim pritiscima, da bi od perfuzionog pritiska 80 cmH₂O pa naviše povećanje koronarnog protoka u srcima mladih pacova poprimilo strmiji tok (Grafik br. 6).

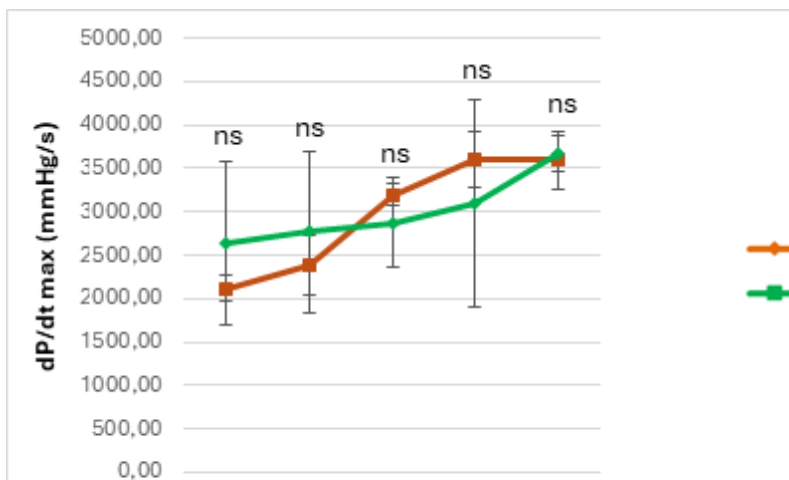


Grafik br. 6 Trend promjene vrijednosti koronarnog protoka izmjerenih na srcu starih i mladih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazanu standardnu devijaciju i statističku značajnost postojećih razlika

Ispitivanje uticaja izoprenalina

dP/dt max

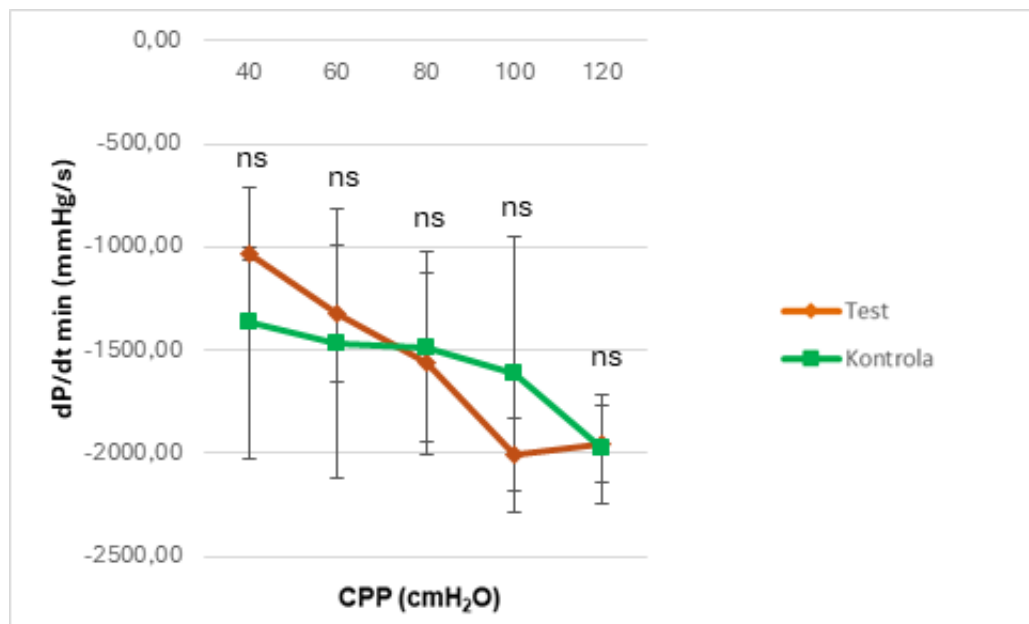
Maksimalna brzina promjene pritiska tokom kontrakcije srca pacova tretiranih izoprenalinom je, pri nižim perfuzionim pritiscima, manja u poređenju sa netretiranim pacovima, dok, počevši od perfuzionog pritiska 80 cmH₂O odnos vrijednosti ovog parametra postaje obrnut. U objema grupama vrijednosti ovog parametra prate trend rasta, pri čemu je rast vrijednosti u testnoj grupi strmiji, s izuzetkom veoma blagog pada maksimalne brzine promjene pritiska u sistoli pri najvišem perfuzionom pritisku (Grafik br. 7).



Grafik br. 7 Trend promjene vrijednosti maksimalne brzine promjene pritiska u sistoli izmjerenih na srcu pacova koji su primali izoprenalin i netretiranih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazane standardne devijacije i statističku značajnost

dP/dt min

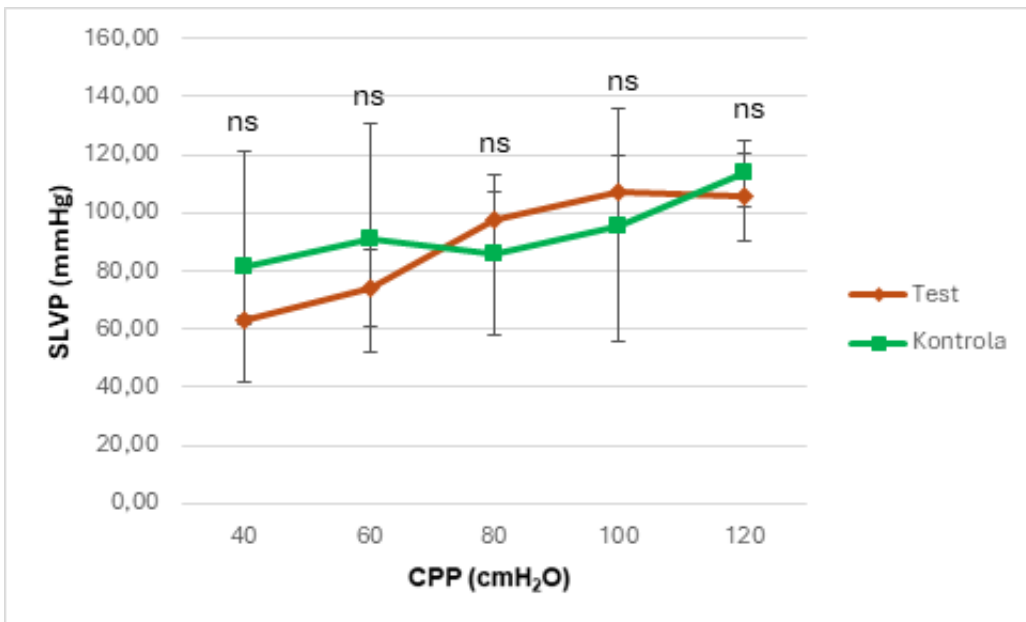
Pri nižim vrijednostima CPP-asu u testnoj grupi zabilježene su više vrijednosti minimalne promjene pritiska u dijastoli nego u kontroli, da bi se usljed daljnjeg povećanja pritiska kontrola odlikovala višim vrijednostima. U srcima eksperimentalnih životinja kojima je apliciran izoprenalin uočen je konstantan pad vrijednosti minimalne brzine primjene pritiska pri relaksaciji miokarda uz blagi porast vrijednosti iste pri posljednjem povećanju perfuzionog pritiska. U poređenju s tim, u srcu netretiranih pacova zabilježene su veće fluktuacije numeričkih vrijednosti, odnosno, na početku je pad vrijednosti praćen porastom istih da bi se pri većim perfuzionim pritiscima ponovo zabilježio pad, iako nešto strmiji od inicijalnog (Grafik br. 8).



Grafik br. 8 Trend promjene vrijednosti minimalne brzine promjene pritiska u dijastoli izmjerenih na srcu pacova koji su primali izoprenalin i netretiranih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazane standardne devijacije i statističku značajnost

SLVP

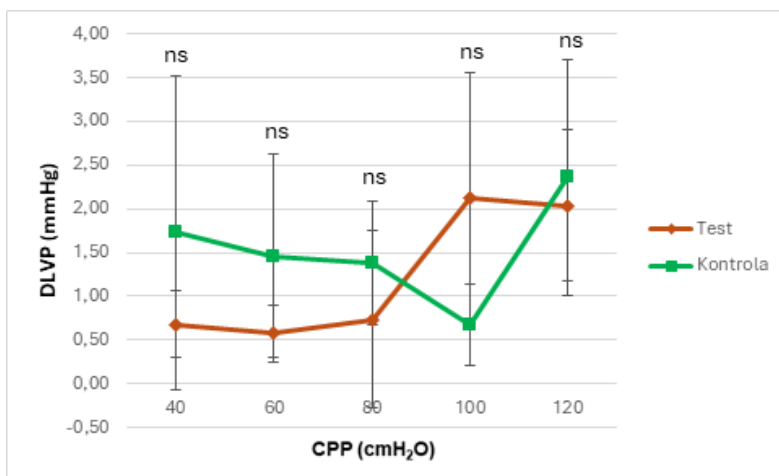
Sistolni pritisak u lijevom ventrikulu u objema ispitivanim grupama pokazuje određene fluktuacije. Naime, pri prvom povećanju perfuzionog pritiska ovaj pritisak raste u objema grupama približno istom brzinom, pri čemu su vrijednosti kontrolne grupe veće. U ovoj grupi se pri višim perfuzionim pritiscima najprije bilježi pad u odnosu na početni dio krive, nakon čega slijede dva uzastopna porasta, dok testna grupa, suprotno, bilježi dva uzastopna porasta praćena blagim padom pri posljednjem povećanju perfuzionog pritiska (Grafik br. 9).



Grafik br. 9 Trend promjene vrijednosti sistolnog pritiska u lijevom ventrikulu izmjerene na srcu pacova koji su primali izoprenalin i netretiranih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazane standardne devijacije i statističku značajnost

DLVP

U kontrolnoj grupi su prva dva povećanja perfuzionog pritiska za posljedicu imala blage padove dijastolnog pritiska u lijevom ventrikulu, da bi pri narednim dvjema promjenama najprije došlo do znatno strmijeg pada, a zatim i do još strmijeg porasta vrijednosti. U testnoj grupi zabilježeni su naizmjenična smanjenja i povećanja mjenog parametra to jeste nakon blagog pada uslijedio je blagi porast praćen novim, upadljivo većim porastom, dok je finalno povećanje perfuzionog pritiska rezultovalo blagim obaranjem pritiska u lijevoj komori u mirovanju (Grafik br. 10).

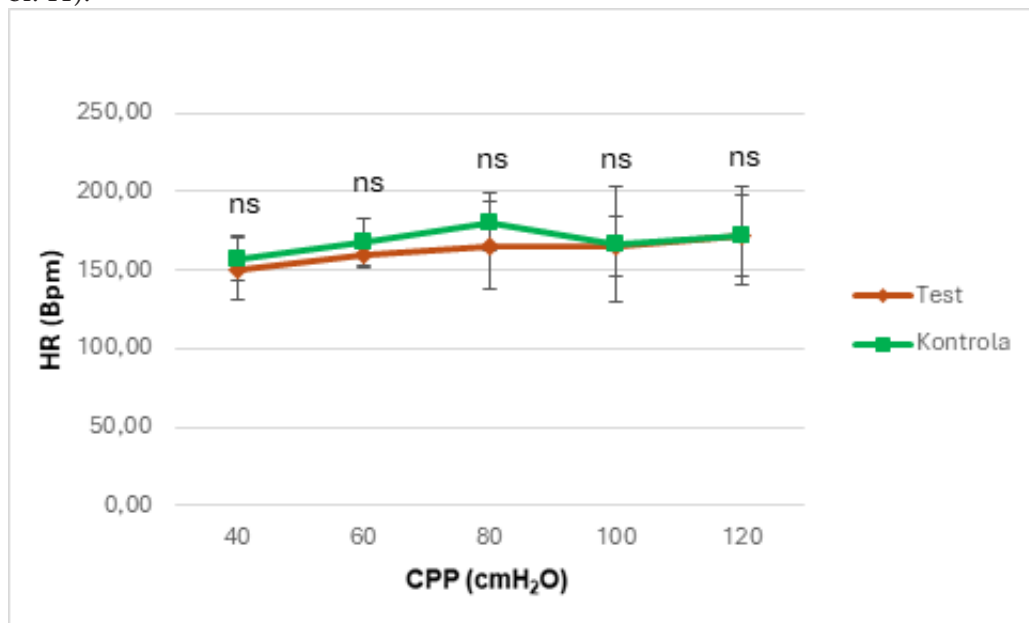


Grafik br. 10 Trend promjene vrijednosti dijastolnog pritiska u lijevom ventrikulu izmjerene na srcu pacova koji su primali izoprenalin i netretiranih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazane standardne devijacije i statističku značajnost

Heart rate (HR)

Izmjerene frekvence srčanog rada su umnogome slične između izoprenalinske i kontrolne grupe. U izoprenalinskoj grupi se u skoro svim tačkama bilježi blag, ali postojan porast frekvence, dok je u kontrolnoj grupi povećanje perfuzionog pritiska sa 80 na 100 cmH_2O

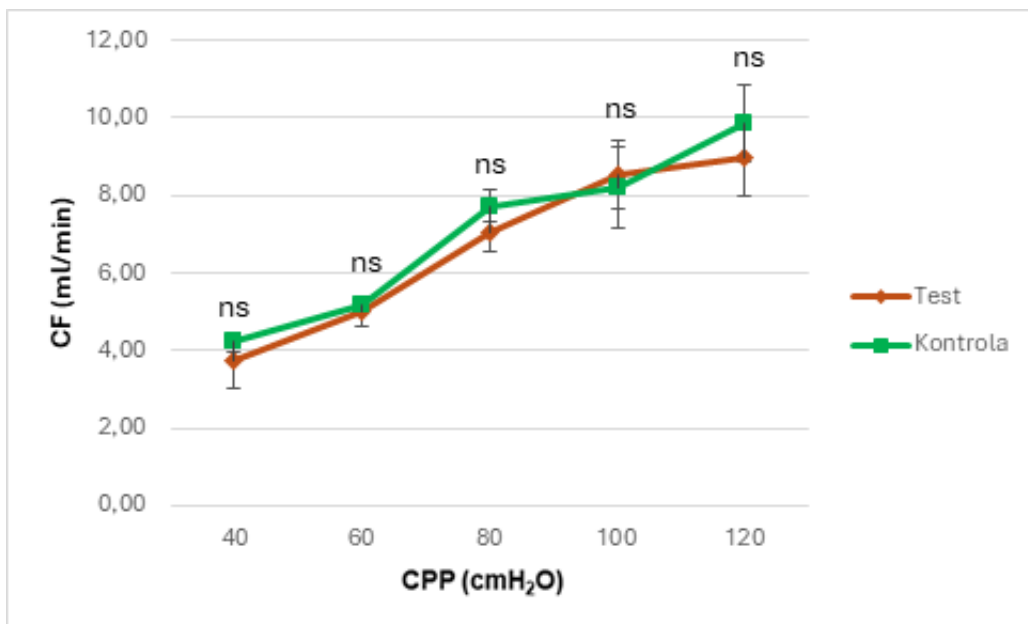
dovelo do određenog pada broja otkucaja u minuti, da bi srednje vrijednosti frekvence testne i kontrolne grupe pri dvama najvišim perfuzionim pritiscima bile gotovo iste (Grafik br. 11).



Grafik br. 11 Trend promjene vrijednosti frekvence srčanog rada izmjerene na srcu pacova koji su primali izoprenalin i netretiranih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazane standardne devijacije i statističku značajnost

Coronary flow (CF)

Vrijednosti koronarnog protoka u izoprenalinskoj i kontrolnoj grupi su bliske u svim tačkama, ali se trendovi promjene ovih vrijednosti donekle razlikuju među grupama. U izoprenalinskoj grupi je samo pri posljednjem povećanju perfuzionog pritiska zabilježen blagi pad protoka kroz koronarnu cirkulaciju, dok su u kontroli registrovana dva uzastopna porasta koronarnog protoka praćena padom, nakon čega je ponovno uslijedio rast (Grafik br. 12).



Grafik br. 12 Trend promjene vrijednosti koronarnog protoka izmjerene na srcu pacova koji su primali izoprenalin i netretiranih pacova pri rastućim perfuzionim pritiscima, uz prikazane standardne devijacije i statističku značajnost

DISKUSIJA

Uporedna analiza mladih i starih pacova

Srca mladih pacova bolje kompenzuju povećanje perfuzionog pritiska jer su njihova srca snažnija te kao takva daju bolji odgovor na povećano opterećenje, što se očituje kroz veću brzinu promjene sistolnog pritiska, koji predstavlja direktan indikator kontraktilnosti srca odnosno daje podatke o tome kolikom brzinom je srce u stanju da razvije pritisak u ventrikulu tokom faze kontrakcije.

Odgovor miokarda starijih pacova je, međutim, značajno manje izražen u poređenju s kontrolnom grupom odnosno pad brzine promjene sistolnog pritiska je nastupio već pri drugom povećanju perfuzionog pritiska.

Slično tome, nemogućnost odgovora na povećanje opterećenja u smislu održavanja porasta sistolnog pritiska u lijevom ventrikulu odnosno pritiska neposredno prije ejeckije udarnog volumena u ushodni dio aorte, kao i dijastolnog pritiska u lijevoj komori uočava se nakon trećeg povećanja perfuzionog pritiska.

Bilo je očekivano da će srca starih pacova pokazivati konzistentan porast vrijednosti minimalne brzine promjene pritiska u dijastoli, koji daje uvid u brzinu „oporavka“ odnosno smanjenja pritiska tokom faze relaksacije miokarda te ukazuje na efikasnost kojom se srce puni krvlju između dviju uzastopnih kontrakcija, međutim, u početku je uočen paradokasalni pad koji se može objasniti periodom adaptacije izolovanog srca na eksperimentalne uslove.

Nadalje, povećanje frekvence srčanog rada bilo je očekivano imajući u vidu da izoprenalin podražava aktivnost simpatikusa, ali uočena je manja sposobnost povećanja frekvence srčanog rada te smanjena učinkovitost koronarnog protoka u miokardu starijih pacova, što bi se moglo objasniti smanjenom elastičnošću krvnih sudova ili sličnim promjenama u cirkulaciji.

Slični ishodi ispitivanja fizioloških razlika između mladih i ostarjelih srca dobijeni su i još jednoj studiji srodne tematike koja se fokusirala na elektrofiziološke i histološke promjene, uz napomenu da je u ovom slučaju istraživanje vršeno na eksperimentalnim zečevima. Rezultati su protumačeni povećanom električnom nestabilnošću srca usljed starenja [6].

Ovi rezultati mogu ukazivati na promjene u kardiovaskularnoj funkciji koje se javljaju u starosti te na fluktuacije krvnog pritiska u različitim fazama života, što može biti relevantno za istraživanje starenja srca i krvnih sudova kao i za procjenu terapijskih intervencija u starijoj populaciji.

Uticaj izoprenalina

U stručnoj literaturi se može pronaći više naučnih radova koji tematizuju efekte neselektivnog β -adrenergika izoprenalina na srčani mišić. Ovaj simpatomimetik veoma je pogodan za primjenu u translacionoj medicini budući da izaziva strukturne i funkcionalne promjene na miokardu koje umnogome sliče promjenama koje karakterišu akutno zatajenje srca, a održava stopu mortaliteta niskom te na taj način generiše veoma pogodan model akutnog zatajenja srca. U prethodno pomenutim naučnim radovima su iz više aspekata proučavane posljedice primjene izoprenalina na eksperimentalnim životinjama, s fokusom na posljedice po srce. Utvrđeno je da izoprenalin predstavlja induktora oksidativnog stresa, promjena u lipidnom statusu i vrijednostima enzima jetre, dok su elektrokardiogramski nalazi, između ostalog, ukazali na značajno povećanje frekvence srčanog rada i skraćenje QT intervala, što jeste u skladu sa očekivanim efektima izoprenalina kao β -adrenergičkog agoniste. Dodatno, ishod ehokardiografije bio je dokaz o značajnom uticaju izoprenalina na funkciju srca, naročito u toku sistole [7].

Uprkos tome, sprovedeno ispitivanje nije pokazalo statistički značajne razlike između testne i kontrolne grupe. Primjena izoprenalina jeste dovela do promjena u vrijednostima mjerenih parametara, što sugerise da fiziološka reakcija na izoprenalin ne izostaje u potpunosti, ali ovaj eksperiment nije dao osnov za tvrdnju da izoprenalin u značajnom mjeri utiče na miokard.

Ograničenja istraživanja i preporuke

Izostanak statistički značajnih razlika između pacova tretiranih izoprenalinom i netretiranih pacova ne znači nužno da izoprenalin nema potencijal da uzrokuje akutno zatajenje srca. Postoji više razloga zbog kojih su se razlike između testne i kontrolne grupe mogle ispostaviti kao statistički neznčajne počevši od same veličine uzorka i interindividualne varijabilnosti eksperimentalnih životinja preko samog režima tretiranja istih izoprenalinom te izbora hemodinamskih parametara na osnovu kojih će se vršiti procjena uticaja aplicirane supstance na miokard do plana mjerenja vrijednosti parametara definisanih kao relevantni. U ovom istraživanju testnu i kontrolnu grupu činila su po svega tri pacova, što je moglo dovesti do nedovoljne statističke snage za ispoljavanje uočljivih štetnih dejstava izoprenalina. Nadalje, ovakvom ishodu takođe su mogle doprinijeti i nezanemarljive varijacije između pacova unutar jedne grupe to jeste njihov različit odgovor na tretman izoprenalinom. Takođe, jedan od potencijalnih razloga je i, pored suviše male doze izoprenalina, neadekvatne dužine perioda tokom kog su pacovi tretirani njime te nepogodan put primjene istog, nedovoljna osjetljivost mjerenih hemodinamskih parametara na efekte izoprenalina odnosno njihova nezadovoljavajuća specifičnost koja bi omogućila da se određivanjem njihovih vrijednosti uoče suptilne promjene na miokardu uzrokovane izoprenalinom.

Alternativa u ovom slučaju bila bi odabir markera specifičnijih za oštećenje srca poput troponina ili drugih kardijalnih enzima koji su već korišteni u određenim studijama [7].

ZAKLJUČCI

Proces starenja u značajnoj mjeri narušava funkciju miokarda, učinkovitost koronarnog protoka, sposobnost ubrzanja rada srca i ostale načine na koje bi mlado, zdravo srce odreagovalo na porast opterećenja. Mogući razlozi su pad elastičnosti krvnih sudova i srodne promjene na nivou cirkulacije kao i elektrofiziološke promjene u srčanom tkivu te bi buduća istraživanja u ovom polju doprinijela boljem razumijevanju kardiovaskularne fiziologije različitih životnih doba i potencijalno otvorila nove farmakoterapijske vidike.

Izoprenalin ispoljava određeni uticaj na srce odnosno negativno utiče na mjerene parametre srčanog rada, ali je potreban nastavak istraživanja većih razmjera kako bi se došlo do detaljnijih podataka koji će formirati širu sliku o punom potencijalu izoprenalina.

LITERATURA

- [1] Lateef RU, Al-Masri AA, Alyahya AM. Langendorff's isolated perfused rat heart technique: a review. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2015;4:1314–1322. doi: 10.18203/2319-200eef R3,ijbcp20151381.
- [2] Usai DS, Aasum E., Thomsen MB. The isolated, perfused working heart preparation of the mouse - Advantages and pitfalls. *Acta Physiol*. 2025; 241. doi: 10.1111/apha.70023.
- [3] Dhein S. The Langendorff Heart. 2005. doi: 10.1007/3-540-26574-0_9.
- [4] Zhang M., Liu Q., Meng H., Duan H., Liu X., Wu J. et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9:12. doi: 10.1038/s41392-01688-x.
- [5] Gottwald M., Gottwald E., Dhein S. Age-related electrophysiological and histological changes in rabbit hearts: Age-related changes in electrophysiology. *Int J Cardiol*. 1997;62:97–106. doi: 10.1016/s0167-5273(97)00183-6.
- [6] Bell RM, Mocanu MM, Yellon DM. Retrograde heart perfusion: The Langendorff technique of isolated heart perfusion. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50:940–950. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.02.018.
- [7] Bajić Z., Šobot T., Šmitran A., Uletilović S., Mandić-Kovačević N., Cvjetković T. et al. Liraglutide Treatment Restores Cardiac Function After Isoprenaline- Induced Myocardial Injury and Prevents Heart Failure in Rats. *Life*. 2025;15(3):443. doi: <https://doi.org/10.3390/life15030443>.

EXAMINATION OF THE IMPACT OF AGING AND SYMPATHOMIMETIC ISOPRENALINE ON MYOCARDIAL FUNCTION USING THE LANGENDORFF HEART MODEL

Authors: LEJLA TICA, Đorđe Pilipović

Email: lejla.tica@student.med.unib.org

Mentors: Assist. Prof. Milica Gajić Bojić, Assist. Prof. Zorislava Bajić

Centre for Biomedical Research

Faculty of Medicine, University of Banjaluka

Introduction: The Langendorff model of the isolated heart is an experimental model that is widely used in cardiovascular research in the fields of physiology, pharmacology, and toxicology. It is based on ex vivo perfusion of the heart isolated from an experimental animal, whereby a system of transducers and amplifiers enables the measurement of hemodynamic parameters and the assessment of the effects of the previously administered pharmacologically active substance on the myocardium.

Aim: The aim of this study was to determine the differences in the cardiovascular response caused by aging, as well as by treating experimental rats with the β -agonist isoprenaline.

Materials and Methods: Male Wistar albino rats were divided into a test group (3 older rats) and a control group (6 young rats) in order to measure the values of hemodynamic parameters (rate of change in systolic pressure (dP/dt max), rate of change in diastolic pressure (dP/dt min), left ventricular systolic pressure (SLVP), left ventricular diastolic pressure (DLVP), heart rate (HR), and coronary flow (CF)) at increasing perfusion pressures. In the second part of the test, the same parameters were measured under the same conditions in the test group, which consisted of 3 rats previously treated with isoprenaline according to a certain scheme, and in the control group, with 3 untreated rats.

Results: Statistically significant differences in heart function were observed between young and old rats at all values of perfusion pressure. Differences were also observed in the heart function of rats administered isoprenaline and untreated rats, although they did not turn out to be statistically significant.

Conclusion: Aging leads to significant changes in the function of the heart muscle. Isoprenaline has the potential to impair myocardial function, but further research is needed.

Keywords: Langendorff model; isolated heart; retrograde perfusion; hemodynamic changes due to aging; isoprenaline-induced heart failure

VAZODILATACIJSKI EFEKTI DIAZEPAMA NA HUMANIM UMBILIKALNIM I MEZENTERIČNIM ARTERIJAMA: IN VITRO EKSPERIMENTALNA STUDIJA

Autor: ĐORĐE PILIPOVIĆ, Jovana Škeljić, Lejla Tica

e-mail: djordje.pilipovic@student.med.unibl.org

Mentor: doc. dr Milica Gajić Bojić

Centar za biomedicinska istraživanja

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Benzodiazepini, prvenstveno poznati po centralnim efektima, sve više se povezuju i sa direktnim djelovanjem na periferni vaskularni tonus. Iako su eksperimentalna istraživanja na životinjskim modelima pokazala da diazepam može indukovati CNS-nezavisnu vazorelaksaciju, podaci o efektima na humanim krvnim sudovima su ograničeni.

Cilj: Svrha ovog istraživanja je ispitivanje uticaja diazepama na tonus humanih umbilikalnih i mezenteričnih arterija.

Materijal i metode: Osnovna metoda procjene vaskularnog odgovora bila je primjena kupatila za rad sa izolovanim tkivima. Uzorkovane su humane umbilikalne arterije (HUA) od zdravih trudnica nakon elektivnog carskog reza i humane mezenterične arterije (HMA) od pacijenata podvrgnutih elektivnim intestinalnim operacijama. Iz izolovanog tkiva pripremljeni su segmenti HUA i HMA dužine 3–4 mm i postavljeni u komore kupatila. Viabilnost preparata je potvrđena kontrakcijom izazvanom kalijum-hloridom (KCl-om) pri koncentraciji od 6×10^{-2} M. HUA su potom prekontrahovane serotoninom (10^{-10} – 10^{-4} M) a HMA fenilefrinom (10^{-8} – $10^{-4,5}$ M). Diazepam je kumulativno doziran do postizanja željenih koncentracija (10^{-8} – 10^{-4} M). Vazokonstrikcija arterija izazvana serotoninom i fenilefrinom je izražena procentualno u odnosu na maksimalnu KCl-om izazvanu kontrakciju a vazorelaksacija arterija izazvana diazepamom kao procenat u odnosu na maksimalnu prekontrakciju.

Rezultati: Serotonin je izazvao koncentraciono-zavisnu vazokonstrikciju HUA, koja je pri koncentraciji od 10^{-4} M iznosila ~225% kontrakcije izazvane KCl-om. Fenilefrin je izazvao koncentraciono-zavisnu vazokonstrikciju HMA, koja je pri koncentraciji od $10^{-4,5}$ M iznosila ~250% kontrakcije izazvane KCl-om. Diazepam je kod oba tipa arterija izazvao koncentraciono-zavisnu vazorelaksaciju: ~96% za HUA i ~89% za HMA pri koncentraciji od 10^{-4} M.

Zaključak: Rezultati pokazuju da diazepam izaziva snažnu, koncentraciono-zavisnu vazorelaksaciju na izolovanim, prekontrahovanim humanim umbilikalnim i mezenteričnim arterijama, što potvrđuje postojanje njegovog perifernog efekta.

Gljučne riječi: diazepam, vazokonstrikcija, vazorelaksacija, humana umbilikalna arterija, humana mezenterična arterija, kupatilo za izolovana tkiva.

UVOD

Benzodiazepini su lijekovi koji primarno utiču na centralni nervni sistem (CNS) odnosno spadaju u grupu sedativa-hipnotika. Ovi lijekovi se u današnje vrijeme nalaze u širokoj upotrebi a najčešće se koriste zbog svog dokazanog anksiolitičkog, sedativnog, antikonvulzivnog i mišićno-relaksantnog dejstva. Među lijekovima ove grupe, diazepam je jedan

od najduže korištenih i najviše proučavanih predstavnika. Diazepam, kao i ostali benzo-diazepini, djeluju na CNS modulacijom GABA_A receptora odnosno ovi lijekovi olakšavaju i potenciraju GABA-inhibitornu neurohumoralnu transmisiju u CNS-u. Dokazano je da se GABA sintetise u presinaptičkom nervnom završetku čijom depolarizacijom dolazi do egzocitoze iste te vezanja za postsinaptičke receptore, aktivacijom receptora dolazi do otvaranja hloridnih kanala, što omogućava ulazak hloridnih jona i hiperpolarizaciju membrane [1][2].

Iako su centralni efekti diazepama dobro poznati, sve veći broj studija ukazuje na postojanje i perifernih efekata, uključujući direktno djelovanje na vaskularni glatki mišić, koji nisu posredovani centralnim mehanizmima. Novija istraživanja na izolovanim aortama pacova i drugim modelima sugerišu da diazepam može indukovati CNS-nezavisnu relaksaciju, potencijalno posredovanu preko vaskularnih GABA_A receptora ili translokator proteina (TSPO), što upućuje na moguće direktne periferne mehanizme dejstva ovog lijeka [3].

Do danas su rađene mnoge studije, međutim efekti diazepama na ljudske periferne krvne sudove još uvijek nisu dovoljno istraženi, posebno kada je riječ o efektima izvan CNS-a odnosno direktnom djelovanju na glatki mišić arterija. U ovom eksperimentu su korištene izolovane humane umbilikalne i mezenterične arterije koje su izabrane prvenstveno zbog tehničke pogodnosti za *in vitro* ispitivanja metodom kupatila za rad sa izolovanim tkivima. Iako ovi vaskularni segmenti nemaju dokazano specifičan klinički značaj u kontekstu djelovanja diazepama, oni predstavljaju validan model pri pravilno kontrolisanim inkubacionim uslovima za ispitivanje CNS-nezavisnog vaskularnog odgovora arterija [4].

Kupatilo za rad sa izolovanim tkivima je standardna eksperimentalna metoda za mjerenje vaskularne aktivnosti. Ova metoda je od posebnog značaja i ima dugu istoriju upotrebe, posebno u poljima fiziologije i farmakologije. Prvi put je primijenjena kao eksperimentalna metoda od strane Rudolfa Magnusa 1904. godine, nakon toga intenzivnom upotrebom iste Otto Loewi 1936. dobija Nobelovu nagradu za oblast fiziologije ili medicine. Iako se ova metoda koristi više od 100 godina, zbog svoje jednostavnosti i mogućnosti reprodukcije i danas ostaje nezamjenjiva kao *in vitro* metoda ispitivanja vaskularnog odgovora arterijskih modela [5].

U ovom istraživanju ispitani su efekti diazepama na tonus izolovanih humanih umbilikalnih i mezenteričnih arterija u *in vitro* uslovima, upotrebom standardne metode kupatila za izolovana tkiva. Prije dodavanja diazepama, preparati arterija su prekontrahovani različitim agonistima: serotoninom (5-HT) za umbilikalne arterije, zbog njihove poznate osjetljivosti na serotonergičku kontrakciju, te fenilefrinom, selektivnim α_1 -adrenergičkim agonistom, za mezenterične arterije, što predstavlja tipičan model za ispitivanje vaskularne reaktivnosti korištenih tkiva [4].

Cilj istraživanja je da se procijeni efekat diazepama na izolovanim humanim arterijskim preparatima, u ovom slučaju na segmentima umbilikalne i mezenterične arterije, te da se ukaže na potencijalni direktni vazodilatatorni efekat koji ovaj benzodiazepin može imati izvan dobro poznatog dejstva na CNS. Rezultati ovog rada mogu imati značaj u razumijevanju periferne vaskularne aktivnosti diazepama, posebno u kontekstu trudnoće, hirurške anestezije ali i svih stanja sa promjenama u sistemskom ili lokalnom vaskularnom tonusu [6].

MATERIJAL I METODE

Humane umbilikalne arterije (HUA) su izolovane iz pupčane vrpce trudnica nakon elektivno izvedenog carskog reza na Univerzitetском kliničkom centru Republike Srpske

(Banja Luka, Bosna i Hercegovina). Eksperimentalni uzorci su izuzeti samo od zdravih trudnica, čiji porod se desio između 37. i 39. nedelje gestacije, i u najvećem broju slučajeva su bili dužine 10–15 cm. Segmenti pupčane vrpce su odmah nakon uzorkovanja stavljeni u tamne boce sa ohlađenim modifikovanim Krebs-bikarbonatnim rastvorom, uskladišteni na temperaturi 0–4 °C i upotrijebljeni za eksperimentalni ogled u roku 24 časa.

Humane mezenterične arterije (HMA) su izolovane od pacijenata sa Klinike za opštu i abdominalnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske (Banja Luka, Bosna i Hercegovina). Uzorkovani su distalni segmenti gornje mezenterične arterije dužine 2–3 cm prilikom elektivnih operacija intestinalne resekcije ili rekonstrukcije. Arterijski segmenti su odmah nakon uzorkovanja stavljeni u tamne boce sa ohlađenim, modifikovanim Krebs-bikarbonatnim rastvorom, uskladišteni na temperaturi 0–4 °C i upotrijebljeni za eksperimentalni ogled u roku od 24 časa.

Istraživanje je sprovedeno u skladu sa etičkim principima Helsinške deklaracije Svjetske medicinske asocijacije za medicinska istraživanja na ljudima, uključujući istraživanja koja koriste prepoznatljive ljudske materijale ili podatke. Prikupljanje i rukovanje sa uzorcima je odobreno od strane Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci (broj odobrenja: 01-19-515-2/20).

Krebs-bikarbonatni rastvor je korišten u toku eksperimenta za ishranu i inkubaciju HUA i HMA preparata. Rastvor je pripremljen rastvaranjem hemijskih jedinjenja u destilovanoj vodi do postizanja finalnih koncentracija: 118,3 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM KH_2PO_4 , 1,2 mM MgSO_4 , 25 mM NaHCO_3 , 2,5 mM CaCl_2 i 11 mM glukoze. pH rastvora je korigovana na vrijednost od 7,4 sa 1 M NaOH. Modifikovani Krebs-bikarbonatni rastvor je korišten za transport, skladištenje i pri resekciji i čišćenju ispitivanih tkiva. U poređenju sa standardnim Krebs-bikarbonatnim rastvorom, modifikovani rastvor sadrži nižu koncentraciju jona kalcijuma (0,16 mM), jer je prethodno utvrđeno da veće koncentracije kalcijuma mogu izazvati ćelijsko oštećenje te dovesti u pitanje viabilnost preparata.

Iz uzorka pupčanika je izdvojena arterija te očišćena od Vartonove pihitije i vezivnog tkiva a zatim isječena na segmente dužine 3–4 mm. Takođe, uzorak mezenterične arterije je očišćen od vezivnog tkiva a zatim isječen na segmente dužine 3–4 mm. Segmenti arterija su postavljeni između dvije žičane kukice, potopljeni u komore kupatila za rad sa izolovanim tkivima koje su napunjene sa 10 ml Krebs-bikarbonatnog rastvora koji je kontinuirano obogaćen sa mješavinom gasova od 95% kiseonika/5% ugljen-dioksida i održavan na temperaturi od 37°C. Jedna od žičanih kukica je pri tome povezana sa transducerom (MDE, SN: 20K0910) koji je povezan sa pojačivačem (MDE, SN: 20K0912) za sistem za snimanje (*IsoSys, MDE Research, Budapest, Hungary*). Druga žičana kukica je povezana sa nepomičnom jedinicom koja omogućava nježno podešavanje pasivne tenzije preparata.

Protokol je uključivao ukupno 8 individualno nezavisnih serija za procjenu kontraktilnosti HUA serotoninom i 5 individualno nezavisnih serija za procjenu dejstva diazepama na prekontrahovane segmente HUA. Testiranje vazokonstriktornog odgovora HMA fenilefrinom je vršeno u 9 individualno nezavisnih serija a procjena dejstva diazepama na prekontrahovane segmente HMA je testirana u 3 individualno nezavisne serije.

Prije početka protokola, HUA i HMA su ostavljene 30 minuta da se prilagode uslovima u kupatilu, nakon čega su postepeno dovedene u pasivnu tenziju od 2 g u vremenskom periodu inkubacije od 60 minuta. Tokom perioda inkubacije, svakih 10 minuta je mijenjan Krebs-bikarbonatni rastvor i svaki preparat je u tom periodu proveden kroz dvije probe kontrakcije sa kalijum-hloridom (KCl-om) u koncentraciji od 6×10^{-2} M. Probe KCl-om, osim što su test vazoreaktivnosti odnosno viabilnosti preparata, služe i kao referentna vrijednost za poređenje jačine vazokonstrikcije između KCl-a i serotonina u slučaju umbilikalnih, odnosno KCl-a i fenilefrina u slučaju mezenteričnih arterija.

Vazokonstriktorni potencijal HUA je procijenjen upotrebom serotonina koncentracije 1 $\mu\text{mol/L}$ (5-HT; čistoće $\geq 98\%$) a HMA fenilefrina 1 $\mu\text{mol/L}$ (PE; čistoće $\geq 99\%$). Nakon što

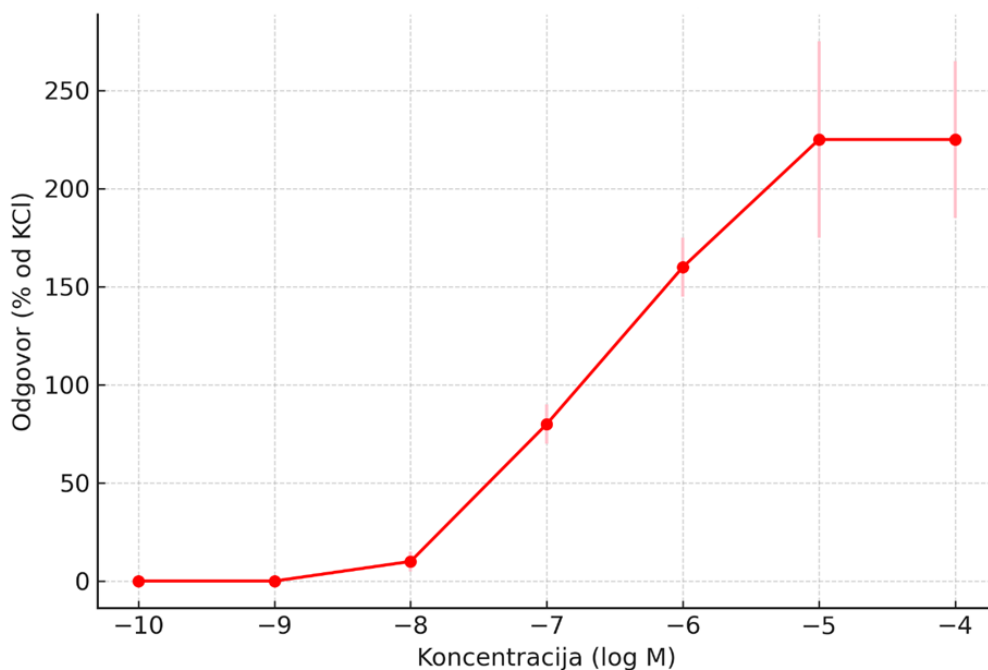
su preparati dostigli plato kontrakcije, u komoru kupatila je postepeno doziran diazepam (čistoće $\geq 99\%$) u svrhu postizanja koncentracija od 0,001 do 100 $\mu\text{mol/L}$.

Efikasnost vazokonstrikcije je izražena u procentima u odnosu na referentne KCl-om indukovane kontrakcije pri probama viabilnosti preparata, dok je efikasnost vazorelaksacije izražena kao procenat u odnosu na maksimalnu serotoninisku i fenilefrinsku prekontrakciju.

REZULTATI

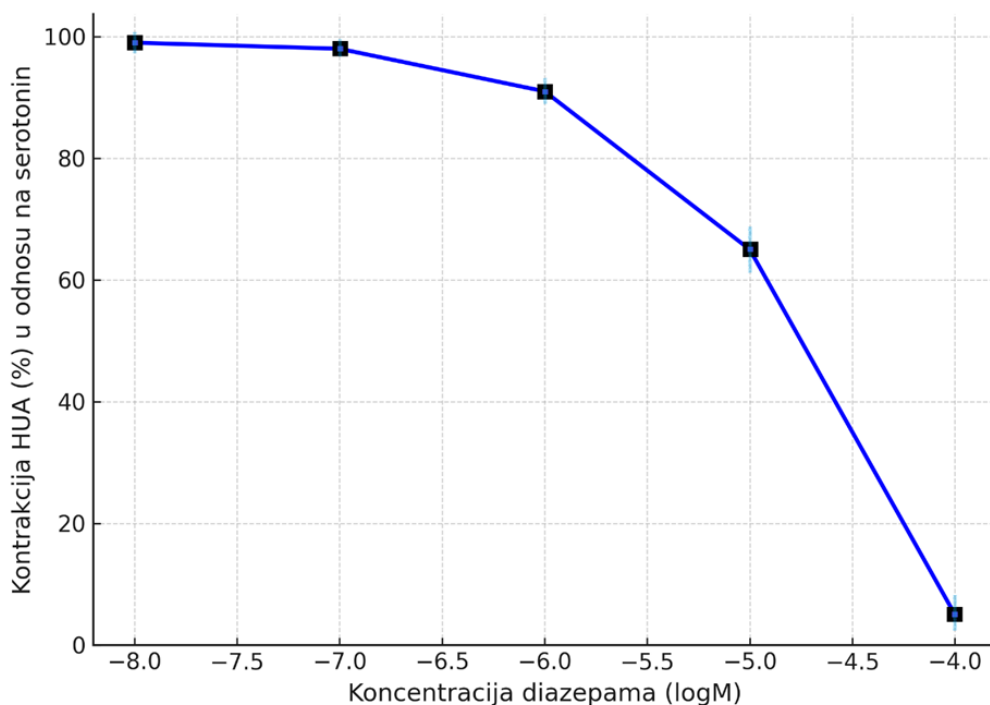
Vaskularni odgovor HUA na serotonin i diazepam

Vazokonstriktorni odgovor preparata HUA na serotonin je testiran u 8 individualno nezavisnih serija ($n = 8$) i pokazao je koncentraciono-zavisnu vazoaktivnost, što vidimo u Grafikonu 1. Dejstvo serotoninina na tonus arterija je izraženo kao procenat u odnosu na maksimalno dostignutu kontrakciju pri probama viabilnosti preparata kalijum-hloridom. Serotonin je izazvao zanemarljivu ($< 1\%$) vazokonstrikciju pri koncentraciji manjoj od 10^{-8} M, ali pri dostizanju većih koncentracija serotoninina u komorama kupatila, postepeno dolazi do snažnije kontrakcije čiji se vrhunac postiže ($\sim 225\%$ KCl odgovora) pri koncentraciji od 10^{-5} M, koja se održava i pri sljedećoj logaritamskoj koncentraciji od 10^{-4} M serotoninina.



Grafikon 1. Kumulativna logaritamska koncentraciono-zavisna kriva dejstva serotoninina na izolovane HUA metodom kupatila za izolovana tkiva. Vrijednost vaskularne reakcije (kontrakcije) arterija je predstavljena kao aritmetička sredina u procentima (%) pojedinačnih serija ($n = 8$) a izražena u odnosu na maksimalnu kontrakciju izazvanu probom viabilnosti preparata KCl-om.

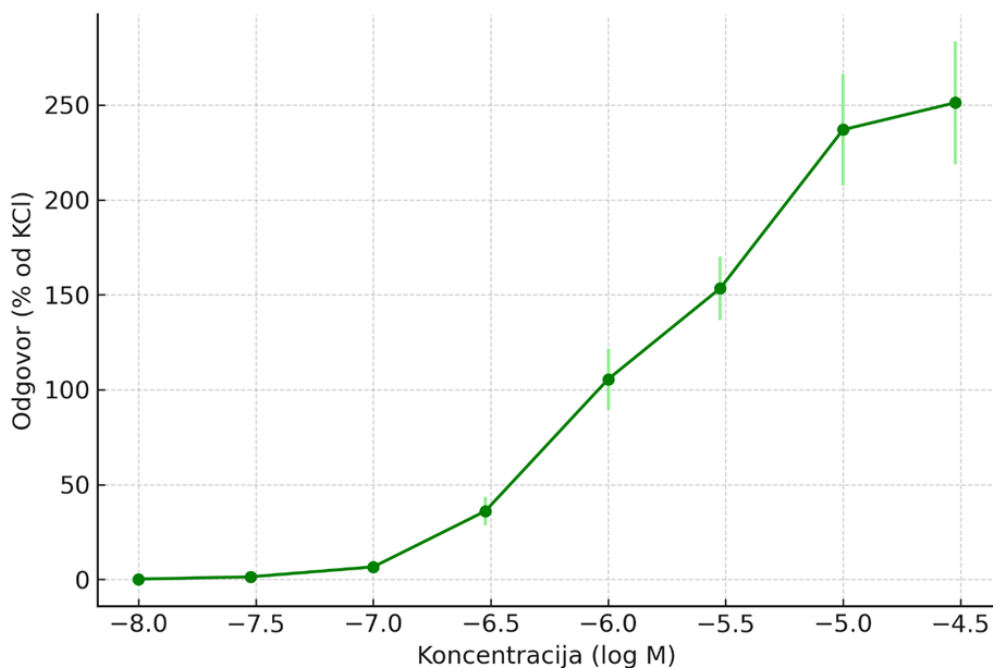
Vaskularni odgovor serotoninom prekontrahovane HUA nakon dodavanja diazepama do postizanja koncentracija od 10^{-8} M do 10^{-4} M je prikazan u Grafikonu 2. Dejstvo diazepama je ukupno ispitano u 5 individualno nezavisnih serija ($n = 5$), a izraženo je kao procenat vazoaktivnosti u odnosu na maksimalnu vrijednost kontrakcije preparata HUA serotoninom (postignutoj pri koncentraciji serotoninina od $10^{-5}/10^{-4}$ M). Preparat je pri nižim koncentracijama diazepama (10^{-8} - 10^{-6} M) pokazao minimalnu reakciju. Prvu značajniju reakciju diazepam postiže pri koncentraciji od 10^{-5} M, kada izaziva umjerenu vazorelaksaciju (~34%) a pri najvećoj dostignutoj koncentraciji diazepama od 10^{-4} M dovodi do snažne vazorelaksacije (~96%) u odnosu na maksimalno izazvanu kontrakciju HUA serotoninom.



Grafikon 2. Kumulativna logaritamska koncentraciono-zavisna kriva dejstva diazepama na HUA prekontrahovane serotoninom (pri maksimalnoj koncentraciji od 10^{-4} M). Vrijednost vaskularne reakcije (relaksacije) arterija je predstavljena kao aritmetička sredina u procentima (%) pojedinačnih serija ($n = 5$) a izražena je u odnosu na maksimalnu kontrakciju preparata serotoninom.

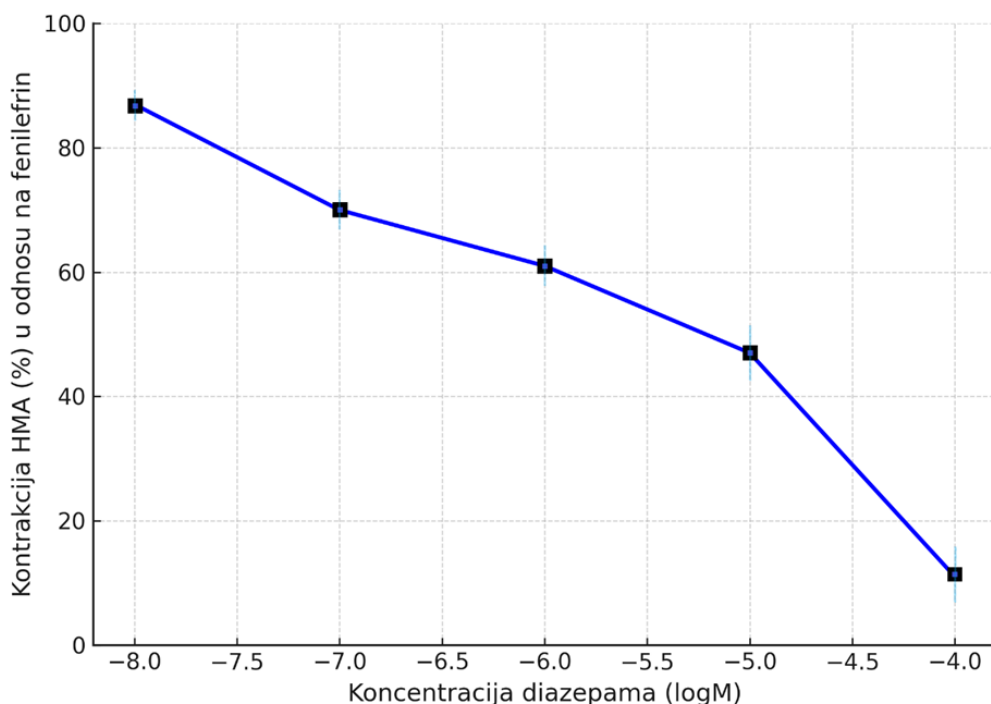
Vaskularni odgovor HMA na fenilefrin i diazepam

Vazokonstriktorni odgovor preparata HMA na fenilefrin je testiran u 9 individualno nezavisnih serija ($n = 9$) i pokazao je koncentraciono-zavisnu vazoaktivnost, što vidimo u Grafikonu 3. Dejstvo fenilefrina na tonus arterija je izraženo kao procenat u odnosu na maksimalno dostignutu kontrakciju pri probama viabilnosti preparata KCl-om. Fenilefrin je izazvao slabu ($< 1\%$) vazokonstrikciju pri koncentraciji od 10^{-8} M, dok je pri koncentraciji od 10^{-7} M zabilježena umjerena kontrakcija (~7%). Povećanjem koncentracije fenilefrina u komorama kupatila vazokonstriktorni odgovor je progresivno rastao, dostižući ~250% kontrakcije izazvane KCl-om pri koncentraciji fenilefrina od $10^{-4.5}$ M.



Grafikon 3. Kumulativna logaritamska koncentraciono-zavisna kriva dejstva fenilefrina na izolovane HMA metodom kupatila za izolovana tkiva. Vrijednost vaskularne reakcije (kontrakcije) arterija je predstavljena kao aritmetička sredina u procentima (%) pojedinačnih serija ($n = 9$) a izražena u odnosu na maksimalnu kontrakciju izazvanu probom viabilnosti preparata KCl-om.

Vaskularni odgovor fenilefrinom prekontrahovane HMA nakon dodavanja diazepama do postizanja koncentracija od 10^{-8} M do 10^{-4} M je prikazan u Grafikonu 4. Dejstvo diazepama je ukupno ispitano u 3 individualno nezavisne serije ($n = 3$) a izraženo je kao procenat vazoaktivnosti u odnosu na maksimalnu vrijednost kontrakcije preparata HMA fenilefrinom (postignutoj pri koncentraciji fenilefrina od $10^{-4.5}$ M). Diazepam je izazvao umjerenu vazorelaksaciju preparata (~12%) pri koncentraciji od 10^{-8} M, koja postepeno postaje snažnija a pri najvećoj dostignutoj koncentraciji diazepama od 10^{-4} M preparat pokazuje snažnu vazorelaksaciju (~89%) u odnosu na maksimalnu vazokonstrikciju HMA pri prekontrakciji fenilefrinom.



Grafikon 4. Kumulativna logaritamska koncentraciono-zavisna kriva dejstva diazepama na HMA prekontrahovane fenilefrinom (pri maksimalnoj koncentraciji od $10^{-4,5}$ M). Vrijednost vaskularne reakcije (relaksacije) arterija je predstavljena kao aritmetička sredina u procentima (%) pojedinačnih serija ($n = 3$) a izražena je u odnosu na maksimalnu kontrakciju preparata fenilefrinom.

DISKUSIJA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da diazepam izaziva izraženu, koncentraciono-zavisnu vazorelaksaciju na izolovanim humanim umbilikalnim i mezenteričnim arterijama, prethodno kontrahovanim serotoninom odnosno fenilefrinom. Ovi rezultati se poklapaju sa rezultatima prethodnih eksperimentalnih studija koje dokazuju da benzodiazepini, osim centralnih, posjeduju i određene periferne efekte [3][7].

U ranijem eksperimentalnom istraživanju vazodilatatornog dejstva benzodiazepina na humanim umbilikalnim arterijama i venama, rezultati su dokazali da diazepam i klonazepam izazivaju ~70% vazorelaksacije pri koncentraciji od 10^{-4} M [6]. Slično tome, eksperimenti na arterijama pasa su dokazali da diazepam izaziva vazorelaksaciju ovih krvnih sudova ali je ona varirala od ~40% do ~60% u zavisnosti od arterijskog segmenta i vrste prekontraktorskog agonista [7]. Novija istraživanja na torakalnoj arteriji pacova dokazuju da pozitivni alosterični modulatori $GABA_A$ receptora dovode do vazorelaksacije > 50–80% pri koncentracijama od 10^{-4} M, što je u skladu sa koncentraciono-zavisnim efektom dobijenim i u ovom istraživanju [3]. Pored eksperimentalnih *in vitro* studija, nekoliko kliničkih studija je dokazalo da primjena diazepama dovodi do snižavanja arterijskog pritiska i smanjenja periferne vaskularne rezistencije, što indirektno potvrđuje postojanje perifernog vazodilatatornog efekta diazepama i *in vivo* [8][9][10].

Dosadašnje studije su dovele do zaključka da diazepam izaziva direktnu relaksaciju perifernih krvnih sudova putem nekoliko pretpostavljenih mehanizama: interakcijom

diazepama sa vaskularnim GABA_A receptorima, aktivacijom translokatornog proteina (TSPO) smještenog u mitohondrijama glatkih mišića, kao i potencijalnim endotelijum-zavisnim mehanizmima oslobađanja azot-oksida (NO) i prostaciklina [2][3][8]. Rezultati ove studije dodatno potvrđuju postojanje perifernog mehanizma djelovanja diazepama, koji nije posredovan centralnim nervnim sistemom, odnosno dejstva izrazito slabijeg ali sličnog kalcijumskim antagonistima i vazodilatatorima [9][10].

U ovom istraživanju je zabilježen snažniji vazodilatatorni odgovor na umbilikalnim arterijama (~96%) u poređenju sa mezenteričnim arterijama (~89%) pri istoj koncentraciji diazepama od 10^{-4} M. Razlika može biti posljedica specifične reaktivnosti vaskularnih segmenata na upotrijebljene supstance pri prekontrakciji preparata (serotonin/fenilefrin), različite ekspresije receptora u glatkim mišićima, kao i potencijalne varijacije u gustini endotelijumskih faktora relaksacije. Rezultati ove studije se mogu posmatrati kao izolovano dejstvo diazepama na umbilikalnu odnosno mezenteričnu cirkulaciju, ali se mogu uzeti i kao primjer za dejstvo diazepama na sistemsku vaskularnu rezistenciju zbog gotovo iste vazoaktivnosti ova dva modela na primijenjeni protokol.

Sveukupno posmatrano, dobijeni rezultati ove i prethodnih studija ukazuju na to da diazepam ima koncentraciono-zavisan periferni vazodilatatorni efekat. Step en izazvane vazodilatacije u ovoj i prethodno navedenim studijama varira između ~40% i ~95%. Varijacije u stepenu vazodilatacije raznih *in vitro* modela zavise od više metodoloških faktora, uključujući vrstu i porijeklo uzorka (humani ili životinjski model), tip krvnog suda, kao i agonistu koji je korišten za izazivanje prekontrakcije arterijskih krvnih sudova [3][6][7]. Razlike u stepenu vazodilatacije koju diazepam izaziva na HUA, HMA ali i druge arterije prethodnih studija nam sugerišu da periferni efekat diazepama nije uniforman već zavisi od specifične interakcije između farmakološkog agensa, vrste krvnog suda i njegovog receptorskog profila.

Ipak, potrebno je naglasiti određena ograničenja ovog istraživanja. Eksperimenti su izvedeni *in vitro*, što ne odražava u potpunosti složenost interakcija u ljudskom organizmu, gdje su prisutni hormonski, metabolički i neurohumoralni regulacioni mehanizmi. Takođe, broj uzoraka je relativno ograničen, pa je za potvrdu nalaza potrebna veća serija eksperimenata. U obzir treba uzeti i to da standardne doze diazepama 5–10 mg u kliničkim studijama, iako izazivaju mjerljiv pad arterijskog pritiska, svoje dejstvo vjerovatno ispoljavaju putem centralnih mehanizama [8].

Klinički značaj ovog istraživanja ogleda se u tome što ono potvrđuje da diazepam, pored centralnih, može ispoljiti i direktne periferne efekte na krvne sudove. Iako se smatra da danas standardne anksiolitičke i sedativne doze koje se koriste u praksi vjerovatno ne dostižu koncentracije dovoljne da izazovu izraženu direktnu vazodilataciju u perifernim arterijama, u određenim kliničkim situacijama mogu se primijeniti i znatno veće doze (od preko 50 mg intravenski u anestezilogiji, intenzivnoj njezi, terapiji epileptičkog statusa ili kardioverziji) koje bi potencijalno mogle izazvati periferne efekte [7].

ZAKLJUČAK

Ovom studijom je potvrđena koncentraciono-zavisna vazodilatacija na izolovanim humanim umbilikalnim i mezenteričnim arterijama prekontraovanim serotoninom odnosno fenilefrinom. Ovaj nalaz potvrđuje da diazepam, pored dobro poznatih centralnih mehanizama, posjeduje i periferni mehanizam vazorelaksacije arterijskih krvnih sudova. Dobijeni rezultati mogu biti korisni za planiranje budućih *in vitro* studija, kako u pogledu boljeg razumijevanja farmakoloških osobina diazepama, tako i u pogledu otkrivanja mogućih terapijskih protokola koji uključuju novostečena saznanja.

LITERATURA

- [1] Varagić V. M., Milošević M. P. (2012): Farmakologija. XXIII izdanje. Elit – Medica. Beograd.
- [2] Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J. (2012): Basic and Clinical Pharmacology. 12th ed. McGraw-Hill Medical. New York.
- [3] Bojić M. G., Todorović L., Santrač A., Mian M. Y., Sharmin D., Cook J. M., et al. Vasodilatory effects of a variety of positive allosteric modulators of GABAA receptors on rat thoracic aorta, *Eur J Pharmacol*, 2021, 899:174023, doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174023.
- [4] Bojić M. G., Đukanović Đ., Marinković S., Jovičić S., Stojiljković M. P., Đurić D. M., et al. Methodological challenges in using human umbilical artery as a model for in vitro studies, *Experimental Physiology*, 2023, 108, 1569-1578, doi: 10.1113/EP091374.
- [5] Upchurch J. W., Laizzo P. A. In vitro contractile studies within isolated tissue baths: Translational research from Visible Heart Laboratories, *Experimental Biology and Medicine*, 2022, 247, 584-597, doi: 10.1177/15353702211070535.
- [6] Elgoyhen A. B., Lorenzo P. S., Rothlin R. P., Spacavento D., Adler-Graschinsky E. Relaxant effects of benzodiazepines on isolated human umbilical arteries and veins, *J. Auton. Pharmacol.*, 1993, 13, 373-379, doi: 10.1111/j.1474-8673.
- [7] Ishii K., Kano T., Ando J. Pharmacological effects of flurazepam and diazepam on isolated canine arteries, *Japan J. Pharmacol*, 1983, 33, 65-71.
- [8] Kitajima T., Kanbayashi T., Saito Y., Takahashi Y., Ogawa Y., Sugiyama T., et al. Diazepam reduces both arterial blood pressure and muscle sympathetic nerve activity in human, *Neurosci Lett.*, 2004, 355, 77-80, doi: 10.1016/j.neulet.2003.10.054.
- [9] Cote P., Gueret P., Bourassa M. G. Systemic and Coronary Hemodynamic Effects of Diazepam in Patients with Normal and Diseased Coronary Arteries, *Circulation*, 1974, 50, doi: 10.1161/01.CIR.50.6.1210.
- [10] Jenkinson J. L., MacRae W. R., Scott D. B., Gould J. F. Haemodynamic effects of diazepam used as a sedative for oral surgery, *Br. J. Anaesth.*, 1974, 46, 294.

VASODILATORY EFFECTS OF DIAZEPAM ON HUMAN UMBILICAL AND MESENTERIC ARTERIES: AN IN VITRO EXPERIMENTAL STUDY

Authors: ĐORĐE PILIPOVIĆ, Jovana Škeljić, Lejla Tica

Email: djordje.pilipovic@student.med.unibl.org

Mentor: Assist. Prof. Milica Gajić Bojić

Centre for Biomedical Research

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: Benzodiazepines, primarily known for their central effects, are increasingly associated with direct effects on peripheral vascular tone. Although experimental studies on animal models have demonstrated that diazepam can induce CNS-independent vasorelaxation, data regarding its effects on human blood vessels remain limited.

Aim: The purpose of this study was to examine the influence of diazepam on the tone of the human umbilical and mesenteric arteries.

Materials and Methods: The primary method for assessing vascular responses was the use of an organ bath system for isolated tissue experiments. Human umbilical arteries (HUA) were obtained from healthy women undergoing elective cesarean section, while human mesenteric arteries (HMA) were collected from patients undergoing elective intestinal surgery. Arterial segments 3–4 mm in length were prepared and mounted in the organ bath chambers. Viability was confirmed using potassium chloride at a concentration of 6×10^{-2} M. HUA were precontracted with serotonin (10^{-10} – 10^{-4} M) and HMA with phenylephrine (10^{-8} – $10^{-4,5}$ M). Diazepam was added cumulatively (10^{-8} – 10^{-4} M). Arterial contraction was expressed as a percentage of the maximal KCl-induced contraction, and relaxation as a percentage of the maximal precontraction.

Results: Serotonin induced a concentration-dependent vasoconstriction in HUA, which, at a concentration of 10^{-4} M, amounted to ~225% of the KCl-induced contraction. Phenylephrine induced a concentration-dependent vasoconstriction in HMA, which, at a concentration of $10^{-4,5}$ M, amounted to ~250% of the KCl-induced contraction. Diazepam produced concentration-dependent vasorelaxation in both artery types: ~96% in HUA and ~89% in HMA at 10^{-4} M.

Conclusion: These findings demonstrate that diazepam induces strong, concentration-dependent vasorelaxation in isolated, precontracted human umbilical and mesenteric arteries, confirming the existence of its peripheral effect.

Keywords: diazepam; vasoconstriction; vasorelaxation; human umbilical artery; human mesenteric artery; organ bath

LIPIDNI PROFIL KOD PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA SA HIPOVITAMINOZOM DE

Autor: JANA DOBRIJEVIĆ

e-mail: janadobrijevic02@gmail.com

Mentor: asist. dr Dejan Dobrijević

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Proaktivno dijagnostikovanje poremećaja lipidnog statusa može značajno doprineti terapijskom pristupu pacijenata sa hipovitaminozom De i obezbeđivanju boljeg kvaliteta života, ukoliko se značaj stanja primeti već u pedijatrijskom dobu.

Cilj: Cilj istraživanja bio je ispitivanje postojanja korelacije u promenama u lipidnom statusu i stepena deficita vitamina De u okviru pedijatrijske grupe pacijenata sa postojećom dijagnozom hipovitaminoze De.

Materijal i metode: Celokupno istraživanje obuhvatilo je 32 pacijenta, od toga 10 dečaka i 22 devojčice koji su lečeni na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u toku 2024. godine. Laboratorijski parametri koji su razmatrani uključuju: TAG, Chol, HDL, LDL, VLDL i nivo vitamina De, zajedno sa BMI, polom i uzrastom. Interpretacija rezultata izvedena je primenom statističkih metoda ANOVA i Kruskal-Wallis.

Rezultati: Uzimajući u obzir obim ispitivane grupe i interindividualne razlike, studija nije pokazala statistički značajne razlike nivoa parametara lipidnog statusa u zavisnosti od nivoa vitamina De, kao ni u pogledu ispitivanih parametara koji su uzeti u obzir (BMI, pol i uzrast).

Zaključak: Možemo da tvrdimo da postoji korelacija, ali ne i kauzalnost kada je u pitanju uticaj nivoa De na nivoe TAG, HDL i VLDL kod pedijatrijske populacije pacijenata sa dijagnostikovanom hipovitaminozom. Prema tome, lipidni status, zajedno sa nivoima vitamina De može biti od kliničkog značaja kao kardiometabolički faktor rizika u patogenezi komplikacija hipovitaminoze De kod dece i njihovoj prevenciji.

Ključne reči: vitamin D, hipovitaminoza, lipidni status, pedijatrija, deca.

UVOD

Pravovremeno postavljanje dijagnoze poremećaja lipidnog statusa u vidu hiperlipidemije je veoma važno za prevenciju kardiovaskularnih bolesti, kako se nivoi lipida u detinjstvu direktno odražavaju na lipidni profil pacijenta u odraslom dobu [1]. U prilog tome, primećeno je da niski nivoi vitamina De mogu potencijalno biti povezani sa lipo-proteinskim profilom te povećanim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja i drugim sekundarnim etiološkim činiocima patogeneze masovnih nezaraznih bolesti, kao što je povišen krvni pritisak ili prekomerna telesna težina [2]. Stoga je od velikog značaja praćenje ovog stanja već u pedijatrijskoj populaciji pacijenata, kako bi se na vreme sprečile veće komplikacije i ozbiljnija patološka stanja kao posledica zanemarivanja zdravstvenog stanja, a u cilju poboljšanja terapijskog pristupa i kvaliteta života u zrelijem dobu.

Vitamin D je hormon rastvorljiv u mastima, koji se prirodno sintetisuje u telu putem supkutane sinteze nakon izlaganja sunčevoj svetlosti i igra ključnu ulogu u različitim biološkim funkcijama [3]. Jedan je od esencijalnih hormona za normalan rast i razvoj pa i opstanak organizma čoveka, pogotovo dece. Primarna uloga vitamina D je održavanje serumskih nivoa kalcijuma u fiziološkom opsegu, radi normalnog funkcionisanja nervnog sistema, kao i za rast kostiju i održavanje gustine kostiju. Vitamin D je neophodan za efikasno korišćenje kalcijuma u telu [4]. Značaj vitamina D se pokazao i u regulaciji određenih kardiom metaboličkih funkcija i patoloških stanja koja nastaju kao posledica poremećaja ovih funkcija, uključujući insulinsku rezistenciju, dijabetes melitus tip 2, hipertenziju i dislipidemiju. Dislipidemija je jedan od glavnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB), a neka istraživanja su pokazala da nivo vitamina D u serumu korelira sa povoljnijim lipidnim profilom u poređenju sa deficitarnim nivoima [5].

Iako je predloženo više mehanizama za objašnjenje efekata vitamina D na lipidni profil, uticaj ovog vitamina u tom smislu i dalje nije u potpunosti razjašnjen. Predloženi mehanizmi sugerišu da vitamin D može direktno uticati na serumski lipidni profil, uključujući TAG, ukupni holesterol i lipoproteine niske gustine (LDL), holesterol, povećanjem proizvodnje žučnih soli i smanjenjem aktivnosti lecitin-holesterol aciltransferaze, kao i indirektno, kroz svoj uticaj na apsorpciju kalcijuma, što rezultuje smanjenom apsorpcijom masti i povećanom sintezom jetrenih žučnih kiselina iz holesterola [3].

Poslednjih godina beleži se trend rasta nedostatka vitamina D. Primarni izvor vitamina D je izlaganje sunčevoj svetlosti, a hrana bogata proteinima takođe sadrži određene količine vitamina D. Referentne nutritivne vrednosti ili RNI (engl. Reference Nutrient Intakes) vitamina D za pedijatrijsku populaciju iznose 10 µg/dnevno ili 400 IU [6]. Međutim, sam unos ishranom možda neće zadovoljiti potrebe pojedinca za vitaminom D [7].

CILJ RADA

Cilj istraživanja bio je ispitivanje postojanja razlika u lipidnom profilu u zavisnosti od nivoa vitamina D u okviru pedijatrijske grupe pacijenata sa postojećom dijagnozom hipovitaminoze D.

MATERIJAL I METODE

Sprovedena je retrospektivna studija u periodu od decembra 2023. do januara 2024. godine na Odeljenju za laboratorijsku dijagnostiku Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu.

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 32 pedijatrijska pacijenta, od toga 10 dečaka i 22 devojčice. Istraživani parametri su prikupljeni uvidom u Laboratorijski informacioni sistem Odeljenja za laboratorijsku dijagnostiku Instituta i uključivali su: nivo vitamina D, TAG, holesterola, HDL, LDL, VLDL, pol i uzrast. Na osnovu ovih parametara izračunat je i indeks telesne mase (engl. BMI), koji je takođe uzet u obzir prilikom tumačenja rezultata. Kriterijumi za isključenje iz studije bili su: hronična oboljenja, maligniteti i pacijenti sa akutnim infekcijama.

Za referentni opseg nivoa vitamina D uzete su sledeće vrednosti: fiziološke vrednosti ≥ 50 nmol/L, niske vrednosti 12,5 – 29 nmol/L i vrlo niske vrednosti $< 12,5$ nmol/L [8].

Biohemijski parametri određeni su na automatskom biohemijskom analizatoru DxC 700 AU (Beckman Coulter, Kalifornija, SAD), dok su nivoi vitamina D određeni na automatskom imunohemijskom analizatoru Access 2 (Beckman Coulter, Kalifornija, SAD). Za sve analize je korišćen uzorak krvnog seruma, odnosno vakuum epruveta sa klot aktivatorom (Becton Dickinson, Nju Džerzi, SAD).

Analiza podataka sprovedena je primenom metoda deskriptivne i inferencijalne statistike. Hi -kvadratni test korišćen je za poređenje kategoričkih varijabli (pol). Razlike između numeričkih varijabli utvrđene su uz pomoć ANCOVA, ANOVA i Kruskal-Wallis testova. Primenom ANCOVA statističke metode analizirane su kovarijanse (u ovom slučaju BMI) koje su mogle da utiču na zavisnu varijablu tj. rezultat istraživanja (nivo vitamina De). Statistički značajna razlika smatrala se ukoliko je vrednost $p < 0,05$. Obrada podataka realizovana je pomoću statističkog paketa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) verzija 26.0 (IBM, Armonk, Njujork, SAD).

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu (27. 3. 2024, br. 1580-3).

REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 32 pacijenta, od kojih 10 dečaka i 22 devojčice sa fiziološkim vrednostima vitamina De ili dijagnostikovanom hipovitaminom De. Prosečna starost celokupne ispitivane grupe pacijenata je bila 12,06 godina, 13,3 godina za dečake i 11,5 godina za devojčice.

U Tabeli 1. prikazane su razlike u parametrima lipidnog statusa u zavisnosti od izmerenih serumskih nivoa vitamina De. Utvrđeno je da nisu postojale statistički značajne razlike između pacijenata sa niskim i vrlo niskim nivoima vitamina De i nivoa TAG, holesterola, HDL, LDL i VLDL ($p > 0,05$).

Tabela 1. Razlike u parametrima lipidnog statusa u zavisnosti od izmerenih serumskih nivoa vitamina De

Parametar (mmol/L)	N	L	VL	p*
TAG	0,93 ± 0,38	1,1 ± 0,38	1,13 ± 0,66	0,422
Chol	4,48 ± 0,82	4,49 ± 0,71	4,53 ± 1,72	0,994
HDL	1,3 ± 0,38	1,29 ± 0,3	1,26 ± 0,3	0,450
LDL	2,76 ± 0,52	2,7 ± 0,53	2,76 ± 1,26	0,964
VLDL	0,42 ± 0,17	0,5 ± 0,17	0,51 ± 0,3	0,422
N = normal; L = low; VL = very low vit. D				

*ANCOVA (kovarijat je BMI)

Na osnovu analiziranih vrednosti serumskog nivoa vitamina De, preuzetih iz Laboratorijskog informacionog sistema Instituta, izračunata je aritmetička sredina nivoa vitamina De svih pacijenata i kategorizovana u odnosu na referentne opsege (Tabela 2). Prema izmerenim vrednostima, postoji statistički značajna razlika u nivoima vitamina De u populacionim grupama pacijenata ($p < 0,05$).

Tabela 2. Serumski nivo vitamina De

Parametar (nmol/L)	N*	L*	VL*	p**
Vitamin De	60,11 ± 13,4	39,71 ± 5,36	22,5 ± 4,09	<0,001
N = normal; L = low; VL = very low vit. D				

*Aritmetička sredina ± standardna devijacija. **ANOVA

Na osnovu podataka o visini i telesnoj masi pacijenata, za svakog je izračunata BMI vrednost. Nisu zabeležene statistički značajne razlike u pogledu odnosa BMI i serumskih nivoa vitamina De kod pacijenata ($p > 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3. Razlike u vrednostima BMI u zavisnosti od izmerenih serumskih nivoa vitamina De

Parametar (kg/m ²)	N*	L**	VL**	Ukupno*	p***
BMI	21,74 ± 6,46	19,6 (17,25 – 22,25)	19,9 (18,72 – 27,85)	19,85 (17,68 – 23,25)	0,793
N = normal; L = low; VL = very low vit. D					

*Aritmetička sredina ± standardna devijacija. **Medijana (interkvartilni opseg: Q1-Q3).

***Kruskal-Wallis

Kada je u pitanju pol, kao kategorička varijabla, očekivani rezultat je bila relativno uravnotežena raspodela, bez statistički značajnog razlikovanja, što rezultati predstavljeni u Tabeli 4. i potvrđuju ($p > 0,05$).

Tabela 4. Razlike u serumskim nivoima vitamina De u zavisnosti od pola pacijenata

Pol	N	L	VL	Ukupno	p*
♂	2 (41,2%)	7 (22,2%)	1 (16,7%)	10 (29,4%)	0,424
♀	7 (58,8%)	10 (77,8%)	5 (83,3%)	22 (64,7%)	
N = normal; L = low; VL = very low vit. D					

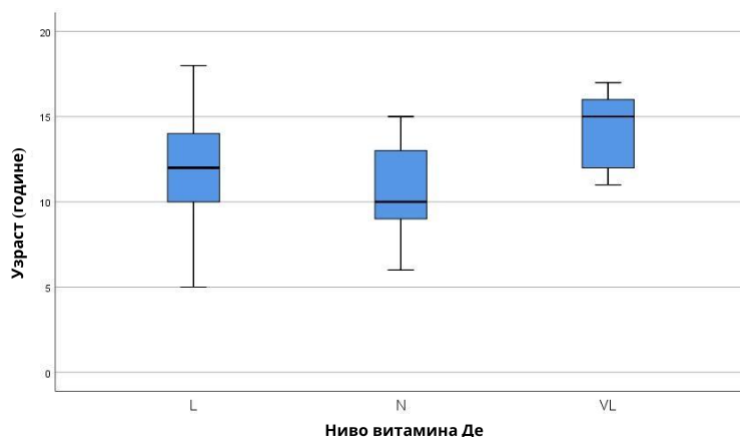
*Hi²-kvadratni test

Tabela 5. Razlike u serumskim nivoima vitamina De u zavisnosti od uzrasta pacijenata

	N*	L**	VL**	Ukupno*	p**
Uzrast	10,67 ± 3,08	12 ± 4,12	14,33 ± 2,34	12,06 ± 3,7	0,186
N = normal; L = low; VL = very low vit. D					

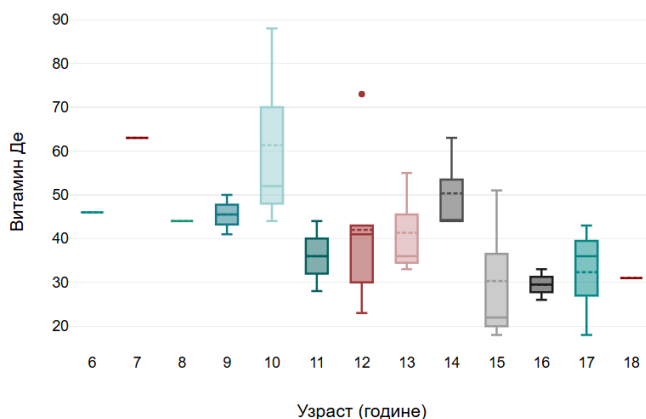
*Aritmetička sredina ± standardna devijacija. **ANOVA

Za procenu dijagnostičkog značaja uzrasta pacijenata u zavisnosti od serumskih nivoa vitamina De korišćen je kutijasti dijagram (engl. Box and Whisker plot) (Grafik 1). Box and Whisker grafikoni daju prikaz raspodele podataka po kvartilima i ističu srednje vrednosti i one koje odstupaju u koordinativnom sistemu gde su na apscisi (h) predstavljene vrednosti serumskih nivoa vitamina De, a na ordinati (u) uzrast pacijenata. Linijama koje se pružaju vertikalno, tzv. „viskerima“ predstavljena je promenljivost izvan graničnih opsega u koordinativnom sistemu, a sve tačke izvan tih linija smatraju se odstupanjima. Horizontalnim linijama su predstavljene vrednosti medijana za svaku grupu pacijenata. Minimalna granična vrednost za uzrast pacijenata je 5 godina, dok maksimalna iznosi 18 godina. Medijana za fiziološke vrednosti vitamina De iznosila je 10 godina, za niske vrednosti 12 godina, a za vrlo niske vrednosti 15 godina, što može ukazivati na trend rasta hipovitaminoze De sa uzrastom pacijenata. Ipak, primenom ANOVA testa utvrđeno je da ne postoje statistički značajne razlike u serumskim nivoima vitamina De u zavisnosti od uzrasta pacijenata ($p > 0,05$).



Grafik 1. Box and Whisker plot za parametar aritmetičke sredine uzrasta pacijenata u odnosu na serumske nivoe vitamina De

U cilju detaljnijeg tumačenja, Grafikom 2. je prikazana razlika u serumskim nivoima vitamina De u zavisnosti od uzrasta pacijenata, takođe primenom kutijastog dijagrama.



Grafik 2. Box and Whisker plot za parametar serumskih nivoa vitamina De u odnosu na uzrast pacijenata

DISKUSIJA

U kontekstu ovog istraživanja, jedna od značajnih činjenica je da masno tkivo ima visok potencijal da akumulira značajnu količinu vitamina De [9], posebno kada je volumen adipoznog tkiva u porastu (npr. kod prekomerne težine i gojaznosti) [10]. Pokazano je da gojazne osobe imaju niže koncentracije aktivnog oblika vitamina De u cirkulaciji u poređenju sa osobama koje nisu gojazne, po čemu zaključujemo da je procentualni udeo telesne masti jedan od značajnih prediktora statusa vitamina De u različitim populacionim grupama [11]. Dodatno, nedostatak vitamina De može za posledicu imati povećano oslobađanje kalcijuma u masne ćelije jer izostaje apsorpcija u kojoj sam vitamin De ima krucijalnu ulogu, promovišući hiperparatiroidizam. Ovo povećanje jona kalcijuma u masnim ćeli-

jama može stimulisati lipogenezu, proces skladištenja masti. Druge studije su dokazale da visok nivo paratiroidnog hormona (PTH) može dovesti do povećanja triglicerida (TAG), a veće koncentracije vitamina De potiskuju nivo PTH u serumu [12,13]. Prema tome, vitamin De može uticati na koncentraciju TAG regulacijom nivoa PTH. Povišeni nivoi kalcijuma takođe mogu povećati aktivnost enzima kao što je sintaza masnih kiselina, koja inhibira lipolizu i podstiče njihovo deponovanje [14]. Osim toga, status vitamina De je povezan i sa regulacijom nivoa leptina. Leptin je hormon koji izlučuje adipozno tkivo u cilju signaliziranja osećaja sitosti mozgu, a ovaj efekat se postiže blokiranjem adipogeneze i stimulisanjem hidrolize triglicerida [15]. Visok nivo vitamina De povoljno utiče na nivo leptina, pri čemu je stimulisana lipoliza (razgradnja masti), a smanjena lipogeneza (skladištenje masti). Neka istraživanja su pokazala da vitamin De može imati funkcionalnu ulogu u glukoznoj toleranciji kroz efekte koje ostvaruje na nivou insulinske sekrecije i osetljivosti insulinskih receptora [16]. Posledično, niski nivoi vitamina De mogu doprineti ispoljavanju insulinske rezistencije, vrlo često praćene i poremećajem u metabolizmu lipida i porastom nivoa TAG, a smanjenjem nivoa lipoproteina velike gustine (HDL) [17].

U našoj studiji pacijenti su bili podeljeni u tri različite grupe u pogledu serumskih nivoa vitamina De (fiziološke, niske i vrlo niske vrednosti), a u odnosu na koje su zatim svrstani i u pogledu vrednosti parametara lipidnog statusa (TAG, Chol, HDL, VLDL, LDL). Iako su razlike u serumskim koncentracijama vitamina De bile statistički značajne ($p < 0,001$), u pogledu pojedinačnih parametara lipidnog statusa nisu zabeležene statistički značajne razlike u okviru tri različite grupe pacijenata.

BMI je parametar koji predstavlja odnos telesne mase i visine pacijenta i koji omogućava svrstavanje pacijenata u različite grupe na osnovu kojih se može proceniti da li je njihova telesna masa u fiziološkom opsegu. U našoj studiji, nije zabeležena statistički značajna razlika u pogledu odnosa BMI i serumskih nivoa vitamina De kod pacijenata. Međutim, sa sniženjem nivoa vitamina De, zabeležen je porast nivoa TAG, a pad nivoa HDL. Ovu pretpostavku može podržati studija koja je sprovedena nad pedijatrijskom populacijom pacijenata sa hipovitaminozom De, kod kojih nije dijagnostikovana gojaznost, a čiji su rezultati zabeležili značajno povišene vrednosti TAG i odnosa TAG/HDL, što ukazuje na mogućnost kasnije manifestacije dislipidemije ili gojaznosti [3]. Prema metaanalizi koja je sprovedena 2022. godine [18], 22% pedijatrijskih i adolescentnih pacijenata svetske populacije pokazuje neki oblik poremećaja u ishrani. U slučaju gojaznosti, očekivani rezultati u vidu povišenih vrednosti TAG i LDL, a sniženih vrednosti HDL, bili su zabeleženi u okviru studije Magge S.N. i sar. [19], dok je u pogledu nivoa vitamina De gojaznost bila povezana sa hipovitaminozom De najverovatnije usled povećanog korišćenja od strane uvećanog adipoznog tkiva [20].

Pol i starost pacijenata su takođe bili jedni od izučavanih parametara. Prema našem istraživanju, nisu zabeležene statistički značajne razlike u pogledu zavisnosti pola i uzrasta pacijenata i serumskih nivoa vitamina De. U studiji koju su sprovedeli Hasan I. i sar. [21], sa akcentom upravo na uticaj pola i starosti pacijenata na nivo vitamina De, takođe nisu zabeležene statistički značajne razlike između devojčica i dečaka, čime su naši rezultati potvrđeni. Međutim, u drugoj studiji, koju su sprovedeli Zhang H. i sar. [22], kao rezultat su dobijene niže vrednosti vitamina De kod devojčica, a u pogledu uzrasta zabeleženo je da se verovatnoća ispoljavanja hipovitaminoze povećava sa starošću pacijenata (opseg: 0–17 godina). Uzimajući u obzir preporuke Nemačkog nutricionističkog društva (nem. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, DGE) [23], suplementacija vitaminom De (10 µg/dnevno) sprovodi se od prve nedelje života pa sve do prve godine i tokom zimskih meseci druge godine života radi održavanja nivoa vitamina De u fiziološkom opsegu. Ovo bi značilo da će u starijem uzrastu primaran izvor vitamina De biti onaj koji je sintetisan nakon izlaganja sunčevoj svetlosti, što može biti objašnjenje za tendenciju pojave hipovitaminoze kod starijeg uzrasta pedijatrijske populacije pacijenata.

ZAKLJUČAK

U okviru našeg istraživanja zabeleženo je da je hipovitaminozu De pratio porast (TAG) i sniženje (HDL) nivoa pojedinačnih parametara lipidnog statusa, što može imati dijagnostički potencijal. Dodatno, primećena tendencija pada serumskih nivoa vitamina De sa starošću pacijenata takođe može imati dijagnostički i klinički značaj.

Imajući ovo u vidu, radi pravovremenog dijagnostikovanja poremećaja lipidnog statusa, koji mogu biti povezani sa hipovitaminozom De, rano uočavanje i definisanje nefizioloških vrednosti parametara lipidnog statusa kod dijagnostikovane hipovitaminoze De može biti od značaja za prevenciju masovnih nezaraznih bolesti koje nastaju kao posledica ovih udruženih poremećaja.

LITERATURA

- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128(5):213-56.
- Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(12):1457-64.
- Kim MR, Jeong SJ. Relationship between vitamin D level and lipid profile in non-obese children. *Metabolites*. 2019; 9(7):125.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(3):362-71.
- Rajakumar K, Moore CG, Khalid AT, Vallejo AN, Virji MA, Holick MF, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2020; 111(4):757-68.
- Scientific Advisory Committee on Nutrition. Vitamin D and Health; 2016 [cited 2025 January 17]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report>
- Radkhan N, Zarezadeh M, Jamilian P, Ostadrahimi A. The Effect of Vitamin D Supplementation on Lipid Profiles: an Umbrella Review of Meta-Analyses. *Adv Nutr*. 2023; 14(6):1479-98.
- Clinical Practice Guidelines. Vitamin D deficiency; 2020 [cited 2025 January 17]. Available from: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Vitamin_D_deficiency/
- Al -Oanzi ZH, Alenazy FO, Alhassan HH, Alruwaili Y, Alessa AI, Alfarm NB, et al. The Role of Vitamin D in Reducing the Risk of Metabolic Disturbances That Cause Cardiovascular Diseases. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023; 10(5):209.
- Nikparvar M, Khaladeh M, Yousefi H, Vahidi FM, Moayedi B, Kheirandish M. Dyslipidemia and its associated factors in southern Iranian women, Bandare-Kong Cohort study, a cross-sectional survey. *Sci Rep*. 2021; 11(1):9125.
- Dos Santos SF, Dos Reis Costa PN, Gouvêa TG, de Almeida NFA, Cardoso FS. Influence of hypovitaminosis D during pregnancy on glycemic and lipid profile, inflammatory indicators and anthropometry of pregnant and newborn. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;54:81-93.
- Song SJ, Si S, Liu J, Chen X, Zhou L, Jia G, et al. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size. *Public Health Nutr*. 2013; 16(4):687-92.
- Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(5):1321-7.
- Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J*. 2000; 14:1132-8.
- Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab*. 2016; 23(5):770-84.
- Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008;10:185-97.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell

- dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(5):820-5.
- López -Gil JF, García-Hermoso A, Smith L, Firth J, Trott M, Mesas AE, et al. Global Proportion of Disordered Eating in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2023; 177(4):363-72.
- Magge SN, Goodman E, Armstrong SC; COMMITTEE ON NUTRITION; SECTION ON ENDOCRINOLOGY; SECTION ON OBESITY. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics.* 2017; 140(2):20171603.
- Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A, et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl.* 2019; 9(1):20-31.
- Isa H, Almaliki M, Alsabea A, Mohamed A. Vitamin D deficiency in healthy children in Bahrain: do gender and age matter? *East Mediterr Health J.* 2020; 26(3):260-67.
- Zhang H, Li Z, Wei Y, Fu J, Feng Y, Chen D, et al. Status and influential factors of vitamin D among children aged 0 to 6 years in a Chinese population. *BMC Public Health.* 2020; 20(1):429.
- German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab.* 2012; 60(4):241-6.

LIPID PROFILE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH HYPOVITAMINOSIS D

Author: JANA DOBRIJEVIĆ

Email: janadobrijevic02@gmail.com

Mentor: TA Dejan Dobrijević

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Proactive diagnosis of lipid status disorders can significantly contribute to the therapeutic approach of patients with hypovitaminosis D and ensure a better quality of life, if the importance of the condition is recognised as early as in the pediatric age.

Aim: The aim of the research was to examine the existence of a correlation between changes in lipid status and the degree of vitamin D deficiency within a pediatric group of patients with an existing diagnosis of hypovitaminosis D.

Materials and Methods: The entire research included 32 patients, 10 boys and 22 girls, treated at the Institute for Health Care of Children and Youth of Vojvodina in 2024. Laboratory parameters considered included: TAG, Chol, HDL, LDL, VLDL, vitamin D levels, BMI, gender, and age. The interpretation of the results was performed using the ANOVA and Kruskal-Wallis statistical methods.

Results: With the size of the studied group and interindividual differences taken into account, the study did not show statistically significant differences in lipid status depending on the level of vitamin D, nor in terms of the studied parameters (BMI, gender, and age).

Conclusion: We can claim that there is a correlation, but not causation, when it comes to the influence of vitamin D levels on the lipid profile in the pediatric population of patients diagnosed with hypovitaminosis D. Therefore, lipid status together with vitamin D levels may be of clinical importance as preventable cardiometabolic risk factors in the pathogenesis of complications resulting from hypovitaminosis D.

Keywords: vitamin D; hypovitaminosis; lipid status; pediatrics; children

EFEKTI FIZIOTERAPIJSKIH INTERVENCIJA NA HOD I BALANS KOD PACIJENATA NAKON MOŽDANOG UDARA

Autor: MORANA ČOLIĆ

e-mail: moranacolic@gmail.com

Mentor: doc. dr Olivera Pilipović-Spasojević
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Moždani udar označava naglo nastali fokalni, nekonvulzivni neurološki poremećaj, do koga dolazi uslijed vaskularnog oštećenja, zbog čega se razvijaju različita klinička stanja usljed poremećaja moždane funkcije. Raznovrsnost fizioterapeutskih intervencija i primjena napredne tehnologije posljednjih decenija su doživjeli ekspanziju u rehabilitaciji osoba sa moždanim udarom.

Cilj: Cilj ovog rada je da se na osnovu literaturnih podataka dođe do zaključka o adekvatnom protokolu za fizioterapijsku intervenciju za hod i balans kod pacijenata nakon moždanog udara.

Materijali i metode: Za potrebe preglednog rada, na osnovu kriterijuma za uključenje i isključenje, odabrano je 10 istraživanja dostupnih u bazi Google Akademik. Obuhvaćen je uzorak od 544 ispitanika sa stanjem nakon moždanog udara koji su ušli u rehabilitacioni program sa različitim fizioterapijskim postupcima u eksperimentalnim i opštim programom u kontrolnim grupama. Za zajedničke mjerne instrumente procjene odabrani su Fugl–Majer (FMA-LE) i Bergova skala balansa (BBS).

Rezultati: Analizom fizioterapeutskih postupaka najveći napredak, prema navedenim radovima, imaju udruženi konvencionalni postupci sa: virtuelnom realnosti (FMA-LE: 12,68/30,26; BBS: 18,38/44,09), hidrokineziterapija (FMA-LE: 9,82/21,45; BBS: 7,93/27,40), vježbe stabilizacije trupa u kombinaciji sa muzikom (FMA-LE: 11,34/23,41; BBS: 21,34/37,88) i egzoskeletni trening (FMA-LE: 17,3/23,0; BBS: 15,3/36,6).

Zaključak: Kombinacija konvencionalnih i naprednih fizioterapijskih intervencija daje najbolje rezultate u rehabilitaciji pacijenata nakon moždanog udara. Virtuelna realnost se pokazala naročito efikasnom kod radnoaktivne populacije, dok su kod starijih pacijenata veći učinak imale vježbe stabilizacije trupa uz muziku, što naglašava značaj individualizovanog pristupa.

Ključne riječi: fizioterapija, rehabilitacija, hod, balans, moždani udar.

UVOD

Cerebrovaskularne bolesti (CVB) obuhvataju širok spektar bolesti i poremećaja u čijoj je osnovi oštećenje krvnih sudova mozga. Simptomi CVB mogu da se razviju naglo i tada govorimo o moždanom udaru (MU; „šlog”) ili se razvijaju postepeno kao što je to slučaj kod bolesti malih krvnih sudova mozga ili vaskularne demencije. Moždani udar označava naglo nastali fokalni, nekonvulzivni neurološki poremećaj, do koga dolazi usljed vaskularnog oštećenja [1].

Klinička slika pokazuje fascinantnu raznolikost i zavisi od oštećenog područja vaskularizacije okludiranog krvnog suda, stepena i dužine trajanja okluzije, očuvanosti kolateralnih i anastomotičnih sudova kao i od individualnih varijacija vaskularnog sistema i hemodinamskog statusa [2].

Glavni deficit koji moždani udar izaziva jeste motoričko oštećenje, koje se može opisati kao gubitak ili ograničenje funkcije kontrole mišića ili pokreta, odnosno ograničenje pokretljivosti. Ono obično zahvata kontrolu pokreta lica, ruke i noge na jednoj strani tijela i prisutno je kod oko 80% pacijenata [3]. Gotovo dvije trećine preživjelih nakon moždanog udara imaju početne poremećaje pokretljivosti, a šest mjeseci nakon udara više od 30% njih i dalje ne može hodati samostalno [4]. Poteškoće u hodanju mogu značajno uticati na preživjele, ograničavajući njihovu sposobnost da samostalno obavljaju svakodnevne aktivnosti i negativno utičući na kvalitet života. Gubitak ravnoteže tokom hoda čest je nakon moždanog udara — 70% osoba koje žive kod kuće doživi pad u roku od godinu dana nakon udara. Slabost mišića i gubitak voljnih pokreta uobičajeni su problemi neposredno nakon moždanog udara i doprinose smanjenju brzine hoda, što je karakterističan znak hoda nakon moždanog udara [3]. Iako većina pacijenata nakon moždanog udara postigne samostalno hodanje, mnogi ne dosegnu nivo hoda koji im omogućava obavljanje svih svakodневnih aktivnosti [5].

Pacijenti nakon moždanog udara hodaju koristeći sinergijske obrasce pokreta zahvaćenog donjeg ekstremiteta, umjesto selektivne kontrole pojedinačnih zglobnih pokreta. Tokom hoda javljaju se dva tipa sinergijskih obrazaca. Sinergijske kontrakcije kvadricepsa i gluteusa maksimuma izazivaju obrazac masovne ekstenzije tokom faze oslonca, dok fleksori kuka, fleksori koljena i dorzifleksori skočnog zgloba izazivaju obrazac masovne fleksije tokom faze zamaha [6].

Klinički se pretpostavlja da spastičnost mišića donjih ekstremiteta utiče na hod pacijenata nakon moždanog udara. Međutim, klinički i fiziološki aspekti spastičnosti (refleksi istezanja u mirovanju i tokom pokreta) nisu pokazali povezanost sa hodom pacijenata sa moždanim udarom u poređenju sa neurološki zdravim osobama. Spastičnost gastroknemijusa nije pružala otpor dorzifleksiji zbog pojačanih tonusnih refleksa istezanja [6].

Pored toga, pacijenti nakon moždanog udara pokazuju pojačanu istovremenu aktivaciju agonističkih i antagonističkih mišića u skočnom zglobu i koljenu tokom faze oslonca. Ove adaptacije mogu omogućiti stabilniji i sigurniji obrazac hoda, kao kompenzaciju za smanjenu senzornu informaciju koja dolazi iz skočnog zgloba [6].

Poremećaj ravnoteže je još jedan neurofiziološki problem koji se javlja kod pacijenata koji su pokretni nakon moždanog udara. On nastaje zbog poremećaja različitih fizioloških sistema koji učestvuju u kontroli posture, uključujući senzorne aferentne puteve, motoričke strategije, biomehanička ograničenja, kognitivne procese i percepciju vertikalnosti. Ravnoteža je ključni dio sposobnosti kretanja. Pacijenti nakon moždanog udara ne hodaju sigurno i imaju povećan rizik od pada ka paretičnoj strani [6].

Generalno, jedan od ključnih ciljeva rehabilitacije preživjelih nakon moždanog udara jeste poboljšanje hoda i balansa, kako bi se povećale mogućnosti za učešće u društvenim aktivnostima i povratak na posao. Različiti rehabilitacioni pristupi, zasnovani na teorijama i saznanjima o motorom oporavku i neuroplastičnosti mozga, koriste se za poboljšanje ravnoteže, a samim tim i hoda nakon moždanog udara [3,4]. Ipak, i dalje postoji značajna kontroverza i rasprava o relativnoj efikasnosti različitih rehabilitacionih pristupa [3,7].

Cilj ovog rada je da se, na osnovu literaturnih podataka, dođe do zaključka o adekvatnom protokolu za fizioterapijsku intervenciju za hod i balans kod pacijenta nakon moždanog udara.

MATERIJALI I METODE

Ovaj rad predstavlja pregled istraživanja koja su pronađena pretraživanjem literature u Google Akademik bazi podataka, za period od 2020. do 2025. godine.

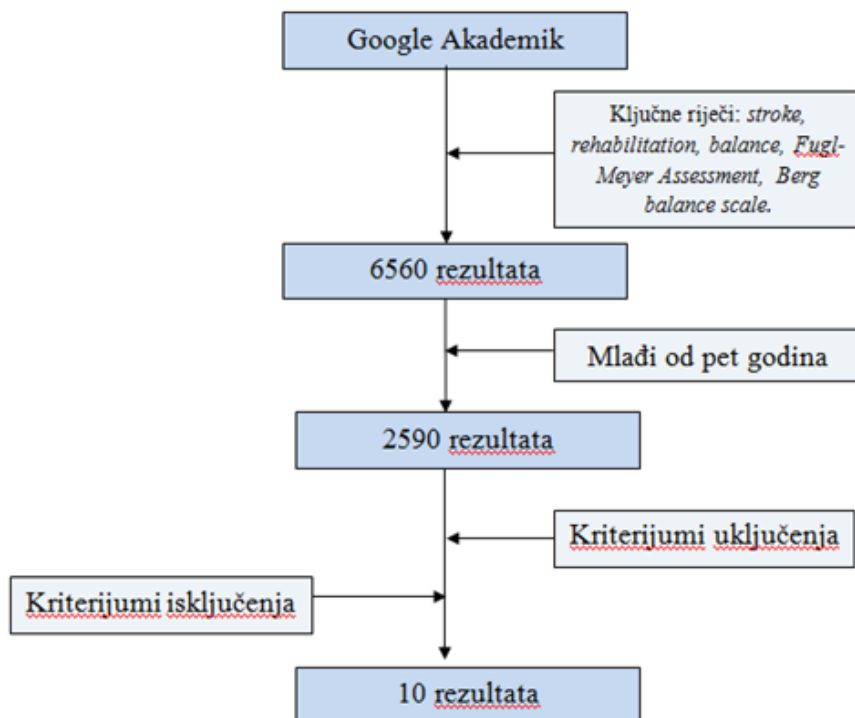
Ključne riječi koje su korišćene za pretraživanje literature uključuju: moždani udar (eng. *stroke*), rehabilitacija (eng. *rehabilitation*), ravnoteža (eng. *balance*), Fugl–Majer

procjena (eng. *Fugl–Meyer Assessment*) i Bergova skala balansa (eng. *Berg balance scale*).

Kriterijumi uključenja: randomizovane kontrolisane studije objavljene u posljednjih pet godina, studije sprovedene od strane stručnjaka iz oblasti rehabilitacije, pacijenti sa dijagnozom ishemijskog ili hemoragijskog moždanog udara, potvrđenog magnetnom rezonancom (MRI) ili kompjuterizovanom tomografijom (CT), sposobnost samostalnog ili asistiranog hoda, blaga do umjerena spastičnost donjih ekstremiteta, prema Modifikovanoj Ashworth skali < 3 , kognitivna sposobnost za praćenje instrukcija, procijenjena *Mini Mental State Examination* (MMSE) testom ≥ 24 , osobe starije od 18 godina i studije koje su kao elemente procjene koristile Fugl–Majer procjenu za donje ekstremitete i Bergovu skalu balansa.

Kriterijumi isključenja: studije koje nisu randomizovane kontrolisane studije, studije starije od pet godina i studije sa standardnom devijacijom većom od 20 u rezultatima, prisutnost ozbiljnih sistemskih oboljenja (srčana, plućna, bubrežna ili jetrena insuficijencija, nekontrolisana hipertenzija ili dijabetes sa komplikacijama), neurološke bolesti osim moždanog udara (multipla skleroza, Parkinsonova bolest, epilepsija), teške kontrakture ili deformiteti donjih ekstremiteta koji ograničavaju kretanje, istorija abnormalnog hoda prije moždanog udara, ozbiljna kognitivna oštećenja (MMSE < 24), afazija, hemianopsija, značajni auditorni ili vizuelni deficit i aktivno učešće u drugim kliničkim studijama ili ranija terapija botoksom/antispazmoliticima (slika 1).

Na osnovu ključnih riječi pronađeno je 6560 radova, od kojih je 2590 objavljeno od 2020. godine. Za potrebe ovog preglednog rada odabrano je 10 studija koje su ispunjavale kriterijume uključenja i isključenja, obuhvatajući ukupno 544 ispitanika, starosti od 51,35 do 73,4 godina, oba pola.



Slika 1. Prikaz procesa pretrage i selekcije studija

U eksperimentalnim grupama primjenjivani su sljedeći fizioterapijski protokoli: propioceptivni

trening zasnovan na robotu za stopalo i skočni zglob, vježbe stabilizacije mišića trupa uz muziku, robot za rehabilitaciju skočnog zgloba (vježbe istezanja skočnog zgloba), hidro-kineziterapija, Tai Chi tehnike hodanja uz podršku tjelesne mase, trening hodanja uz asistenciju robota, egzoskelet zasnovan trening hoda, trening hoda uz asistenciju robota sa ritmičkom auditornom stimulacijom, funkcionalna električna stimulacija uz korišćenje bicikla i trening uz pomoć virtualne realnosti, dok su kontrolne grupe primale konvencionalnu fizioterapiju. Intervencije su trajale od 2 do 12 sedmica.

Za procjenu ravnoteže korištena je Bergova skala balansa (0–56), dok je za procjenu funkcionalnog oporavka donjih ekstremiteta korištena Fugl–Majer procjena za donje ekstremitete (0–34).

Varijable za koje su traženi podaci su: vrsta i dizajn studije; karakteristike učesnika (punoljetni, pacijenti sa dijagnozom ishemijskog ili hemoragijskog moždanog udara); karakteristike intervencija: vrsta fizioterapijske intervencije i njen protokol; mjerni instrumenti: Fugl–Majer procjena za donje ekstremitete i Bergova skala balansa.

REZULTATI

Ova pregledna studija obuhvatila je randomizovana kontrolisana ispitivanja koja su poredila efikasnost različitih fizioterapijskih postupaka u tretmanu hoda i balansa kod pacijenata nakon moždanog udara. Deset članaka u punom tekstu uključeno je u ovu preglednu studiju u cilju sprovođenja metaanalize i kvalitativne analize. Sažeti prikaz istraživanja nalazi se u tabeli 1.

Tabela 1. Prikaz istraživanja

Ime autora	Vrsta studije	Uzorak	Intervencije	Mjerni instrumenti	Ishod mjerenja
1. Mao i sar. (2022)	Randomizovana kontrolisana studija	UU = 60 EG = 30 (M–20, Ž–10), prosjek godina – 60.00 KG = 30 (M–18, Ž–12), prosjek godina – 61.10	EG – KG + propioceptivni trening zasnovan na robotu za stopalo i skočni zglob KG – konvencionalna terapija vježbanjem koja je uključivala istezanje zglobova, jačanje mišića i trening izdržljivosti	10MWT, BBS, FMA , AROM, PROM i Osjetljivost skočnog zgloba	Dokazana je učinkovitost propioceptivnog treninga zasnovanog na robotu za skočni zglob i stopalo.

2. Park i sar. (2022)	Randomizovana kontrolisana studija	UU = 38 EG = 19 (M-10, Ž- 9), prosjeak godina – 71.4 KG = 19 (M-8, Ž-11), prosjeak godina – 73.4	EG – konvencionalna rehabilitacija + vježbe stabilnosti mišića trupa uz muziku KG – konvencionalna rehabilitacija	BBS i FMA	Značajno povećanje balansa i sposobnosti hoda kod pacijenata nakon moždanog udara kod eksperimentalne grupe.
3. Zhai i sar. (2021)	Randomizovana kontrolisana studija	UU = 20 EG = 10 (M-9, Ž-1), prosjeak godina – 61.9 KG = 10 (M-9, Ž-1), prosjeak godina – 60.0	EG – Robot za rehabilitaciju skočnog zgloba + konvencionalna terapija (vježbe za mobilnost i snagu skočnog zgloba) KG – manuelno istezanje + konvencionalna terapija (vježbe za mobilnost i snagu skočnog zgloba)	Ukočenost zgloba, OP, MMT, MAS, FMA , BBS , MBI i ProKin balans test	Poboljšanje je bilo slično u obe grupe.

4. Bei i sar. (2023)	Randomizovana kontrolisana studija	UU = 160 EG = 80 (M-60, Ž-20), prosjeak godina – 62.63 KG = 80 (M-52, Ž-28), prosjeak godina – 62.68	EG – KG + hidrokinetoterapija (hidrokinetoterapija za hemiplegiju i trening hodanja u vodi) KG – vježbe za smanjenje mišićnog spazma, vertikalizacija, tehnike neuromišićne stimulacije, vježbe povećanja obima pokreta, trening opterećenja donjih ekstremiteta, most, trening ASŽ, trening hoda uz asistenciju terapeuta	NIHSS, MRS, FMA , FAC, BBS i MBI	Značajno povećanje balansa, sposobnosti hoda i koordinacije kod eksperimentalne grupe.
5. Yu i sar. (2020)	Pilot randomizovana kontrolisana studija	UU = 71 EG = 35 (M-21, Ž-14), prosjeak godina – 63.03 KG = 36 (M-20, Ž-16), prosjeak godina – 58.69	EG – konvencionalna rehabilitacija + Tai Chi tehnike hodanja uz podršku tjelesne mase KG konvencionalna rehabilitacija	ODONATEsistem za analizu hoda, FMA i BBS	Značajno poboljšanje dinamičkog balansa i funkcije hoda kod eksperimentalne grupe.

6. Kim YG i sar. (2023)	Randomizovana kontrolisana studija	UU = 30 EG = 15 (M-6, Ž-9), prosjeak godina – 64.90 KG = 15 (M-9, Ž- 6), prosjeak godina – 67.70	EG – trening hodanja uz asistenciju robota KG – trening na traci uz podršku tjelesne mase	FMA, BBS, TUG, Gwalk i FES	Značajno poboljšanje funkcije balansa, hoda i smanjen rizik od pada kod eksperimentalne grupe.
7. Louie i sar. (2021)	Randomizovana kontrolisana studija	UU = 36 EG = 19 (M-16, Ž-3), prosjeak godina – 59.6 KG = 17 (M-10, Ž- 7), prosjeak godina – 55.3	EG – 75% tretmana je činilo egzoskelet zasnovan trening hoda, dok je ostalih 25% bilo rezervisano za ostale terapije prema individualnim ciljevima za svakog pacijenta KG – konvencionalna rehabilitacija prema individualnim ciljevima za svakog pacijenta	FAC, 5MWT, 6MWT, FMA, BBS, MoCA, SF-36 i PHQ9	Ne dovodi do većeg poboljšanja u poređenju sa standardnom rehabilitacijom, ali se može bezbjedno primjenjivati jer nema negativan uticaj na ishod liječenja.

8. Kim KH i sar. (2023)	Randomizovana kontrolisana studija	UU = 31 EG = 15 (M-8, Ž-7), prosjek godina – 55.00 KG = 16 (M-9, Ž-7), prosjek godina – 60.68	EG – trening hoda uz asistenciju robota i konzervativnu kineziterapiju + ritmička auditorna stimulacija KG – trening hoda uz asistenciju robota i konzervativna terapija vježbanjem	Zebris FDMT sistem, FMA, SI i BBS	Značajno utiče na balans i hod kod pacijenata nakon moždanog udara u eksperimentalnoj grupi.
9. İbişoğlu i sar. (2025)	Prospektivna randomizovana kontrolisana studija	UU = 30 EG = 15 (M-6, Ž-9), prosjek godina – 61.47 KG = 15 (M-8, Ž-7), prosjek godina – 60.47	EG – konvencionalni tretman + funkcionalna električna stimulacija uz korišćenje bicikla KG – konvencionalni tretman (povećanje obima pokreta, povećanje mišićne snage, vježbe za balans i koordinaciju i vježbe istezanja)	BRS, FMA, BBS, FAC, BI, FSS, 6MWT, KEMS, KFMS, PA i RFT	Dolazi do funkcionalnog poboljšanja, ali nije primijećena nadmoćnost jednog u odnosu na drugi.

10. Anwar i sar. (2021)	Randomizovana kontrolisana studija	UU = 68 EG = 34 (M-20, Ž-14), prosjeak godina – 51.56 KG = 34 (M-14, Ž-20), prosjeak godina – 51.35	EG – trening uz pomoć virtuelne realnosti (Nintendo Wii kućne video igre), uključujući Wii igre za ravnotežu, Wii aerobik, Wii trening snage i Wii jogu za statičko vježbanje KG – konvencionalni tretman (vježbe istezanja, vježbe jačanja protiv manualnog otpora, trening ravnoteže i koordinacije) i motivacione sesije	BBS i FMA	Značajno poboljšanje balansa i funkcije donjih ekstremiteta u odnosu na konvencionalnu terapiju.
-------------------------	------------------------------------	--	---	------------------	--

Legenda. UU – ukupni uzorak; EG – eksperimentalna grupa; KG – kontrolna grupa; M – muška populacija; Ž – ženska populacija; ASŽ – aktivnosti svakodnevnog života; 10MWT – Test hodanja na 10 metara; BBS – Bergova skala ravnoteže; FMA – Fugl–Majer procjena motoričke funkcije; AROM – Aktivni obim pokreta; PROM – Pasivni obim pokreta; OP – Obim pokreta; MMT – Manualno testiranje mišićne snage; MAS – Modifikovana Ashworthova skala; MBI – Modifikovani Barthel indeksi; NIHSS – Skala Nacionalnog instituta za zdravlje za procjenu moždanog udara; MRS – Modifikovana Rankinova skala; FAC – Kategorije funkcionalne sposobnosti hoda; TUG – Test ustajanja i hodanja; Gwalk – Analiza hoda pomoću Gwalk senzora; FES – Skala procjene straha od pada; 6MWT – Test hodanja na 6 minuta; MoCA – Montrealska procjena kognitivnih sposobnosti; SF-36 –Skraćeni upitnik o kvalitetu života; PHQ9 – Upitnik za procenu depresije; SI – Indeks stabilnosti; BRS – Brunnstromove faze oporavka; BI – Barthel indeks; FSS – Skala ozbiljnosti umora; KEMS – Snaga mišića ekstenzora koljena; KFMS – Snaga mišića fleksora koljena; PA – Penacioni ugao; RFT – Debljina mišića rectus femoris.

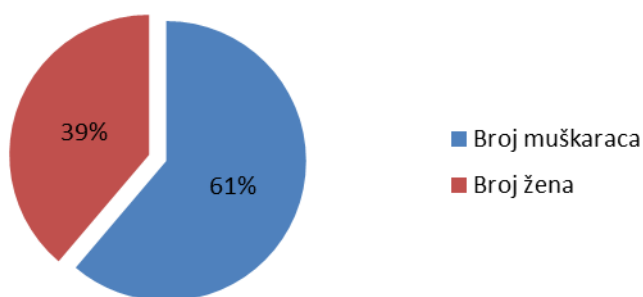
Ukupno je analizirano 10 studija koje su ispunjavale kriterijume uključenja sa ukupnim brojem od 544 ispitanika, od kojih je 272 ispitanika (50%) bilo u eksperimentalnoj (EG) i 272 ispitanika (50%) u kontrolnoj grupi (KG). Dakle, u najvećem broju studija bio je jednak broj ispitanika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi, što doprinosi validnosti rezultata, jer omogućava objektivnije poređenje efekata terapijskih intervencija i manju mogućnost statističke greške.

Broj ispitanika po studijama je varirao od 20 do 160, pri čemu su studije sa većim uzorkom (npr. Bei i saradnici) imale snažniji statistički značaj i manji rizik od pristrasnosti.

Aritmetička sredina broja ispitanika iznosila je 54.4, dok je medijana bila 37, što znači

da je polovina studija imala manje, a polovina više od tog broja. Najčešće se ponavljao broj od 30 ispitanika (mod).

Raspodjela po polu pokazuje da je ukupno bilo 333 muškaraca (61%) i 211 žena (39%), što možemo da vidimo na slici 2.

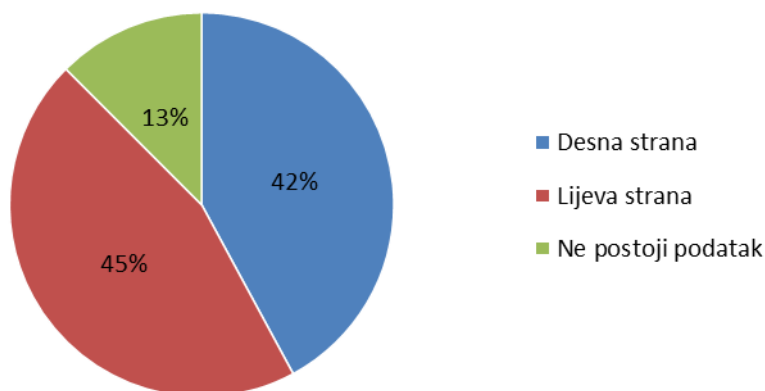


Slika 2. Raspodjela ukupnog uzorka prema polu

Prosječna starost ispitanika u uključenim istraživanjima varirala je između 51.35 i 73.40 godine. Najmlađa prosječna dob zabilježena je u studiji autora Anwar i saradnici, dok je najstarija u istraživanju Park i saradnika. Ukupno gledano, većina studija je uključivala osobe starije od 50 godina, što odgovara epidemiološkom profilu osoba najčešće pogođenih moždanim udarom.

Od ukupnog broja ispitanika ishemijski moždani udar je imalo 275 ispitanika (51%), hemoragijski 171 ispitanik (31%), a za 98 ispitanika (18%) nije naveden uzrok moždanog udara.

Prema podacima iz studija, moždani udar je u većini slučajeva zahvatio jednu stranu tijela (slika 3).



Slika 3. Raspodjela uzorka prema zahvaćenoj strani

U prikazanim radovima korišteni su različiti mjerni instrumenti za praćenje ishoda. Međutim, za potrebe ove studije posmatrali smo samo dva mjerna instrumenta: Fugl-Majer procjenu za donje ekstremitete i Bergovu skalu balansa.

Radi prikaza efekata rehabilitacionih intervencija kod osoba nakon moždanog udara,

u nastavku je prikazana tabela 2 sa ulaznim i izlaznim vrijednostima Fugl–Majer procjenu za donje ekstremitete (FMA-LE) skale iz odabranih istraživanja. Prikazane su osnovne vrijednosti FMA-LE skora prije i nakon sprovedene intervencije, kao i razlika između tih vrijednosti. Podaci su preuzeti direktno iz primarnih istraživanja ili izračunati na osnovu dostupnih srednjih vrijednosti (tabela 2).

Tabela 2. Promjene u FMA-LE skoru kod pacijenata nakon moždanog udara na osnovu uključenih istraživanja za eksperimentalnu i kontrolnu grupu

Red- ni broj	Ime autora	Uzorak EG	Trajanje tretmana EG i KG	FMA za donji ekstremitet EG			Uzorak KG	FMA za donji ekstremitet KG		
				Ulaz	Izlaz	Razlika		Ulaz	Izlaz	Razli- ka
1.	Kim YG i sar. (2023)	17	4 sedmice	–	–	–	15	–	–	–
2.	İbişoğlu i sar. (2025)	15	4/6 sedmica	15,07	16,67	1.6	15	15,4	16,73	1.33
3.	Zhai i sar. (2021)	10	2 sedmice	26,5	29,3	2,8	10	24,8	27,6	2,8
4.	Kim KH i sar. (2023)	15	4 sedmice	18,07	21,60	3,53	16	18,68	21,18	2,5
5.	Louie i sar. (2021)	19	8 sedmica	17,3	23,0	5,7	17	17,5	20,8	3,3
6.	Mao i sar. (2022)	30	6 sedmica	18,37	24,57	6,2	30	17,09	21,20	4,11
7.	Yu i sar. (2020)	35	12 sedmica	15,91	25,17	9,26	36	16,17	21,78	5,61
8.	Bei i sar. (2023)	80	8 sedmica	9,82	21,45	11,63	80	9,32	16,60	7,28
9.	Park i sar. (2022)	19	8 sedmica	11,34	23,41	12,07	19	11,64	20,56	8,92
10.	Anwar i sar. (2021)	34	6 sedmica	12,68	30,26	17,58	34	13,74	22,76	9,02

Legenda. EG – eksperimentalna grupa; KG – kontrolna grupa; FMA – Fugl–Majer procjena motoričke funkcije.

Od ukupno 10 studija (544 ispitanika) posmatranih u ovom preglednom radu, devet studija (514 ispitanika) je koristilo FMA-LE skor.

Radi jasnijeg prikaza efikasnosti primijenjenih terapijskih procedura, razlika između ulaznih i izlaznih vrijednosti za FMA-LE u eksperimentalnim i kontrolnim grupama rangirana je na skali od 1 do 5. Kao kriterijum za ocjenjivanje uzet je raspon zabilježenih promjena u FMA-LE skoru, pri čemu je najmanja zabilježena promjena iznosila 1,33 poena, a najveća 17,58. Ukupan raspon podataka (16,25 poena) ravnomjerno je podijeljen na pet intervala, pri čemu veća razlika u FMA-LE skoru označava veću efikasnost terapije (tabela 3).

Tabela 3. Kriterijumi za ocjenu efikasnosti intervencija u EG i KG na osnovu promjene FMA-LE skora

Ocjena	Raspon razlike FMA-LE skora	Stepen efikasnosti
1	1,33 – 4,57	Veoma niska efikasnost
2	4,58 – 7,82	Niska efikasnost
3	7,83 – 11,07	Umjerena efikasnost
4	11,08 – 14,32	Visoka efikasnost
5	14,33 – 17,58	Veoma visoka efikasnost

Na osnovu ocjene efikasnosti terapije u eksperimentalnim grupama prema FMA-LE skoru, u kategoriju veoma niske efikasnosti (ocjena 1) svrstane su tri studije: İbişoğlu i sar. (2025), Zhai i sar. (2021) i Kim KH i sar. (2023). Nisku efikasnost (ocjena 2) imale su studije Louie i sar. (2021) i Mao i sar. (2022), dok je umjerena efikasnost (ocjena 3) zabilježena u studiji Yu i sar. (2020). U kategoriju visoke efikasnosti (ocjena 4) spadaju studije Bei i sar. (2023) i Park i sar. (2022), a veoma visoku efikasnost (ocjena 5) postigla je jedino studija Anwar i sar. (2021), koja je zabilježila najveću razliku u FMA-LE skoru među svim analiziranim studijama.

Na osnovu ocjene efikasnosti terapije u kontrolnim grupama prema FMA-LE skoru, nijedna studija nije zabilježila rezultat koji bi bio svrstan u kategoriju visoke (ocjena 4) i veoma visoke efikasnosti (ocjena 5). Većina studija pokazala je veoma nisku efikasnost: ocjena 1 (İbişoğlu i sar. (2025), Zhai i sar. (2021), Kim KH i sar. (2023), Louie i sar. (2021) i Mao i sar. (2022)). Nisku efikasnost (ocjena 2) su imale studije Yu i sar. (2020) i Bei i sar. (2023), dok je umjerena efikasnost (ocjena 3) zabilježena u studijama Park i sar. (2022) i Anwar i sar. (2021).

Za mjerenje rezultata ravnoteže korišćena je Bergova skala balansa. Radi prikaza

promjena u balansu nakon sprovedenih rehabilitacionih intervencija, u nastavku je prikazana tabela 4 sa ulaznim i izlaznim vrijednostima Bergove skale balansa (*Berg Balance Scale* – BBS) iz odabranih istraživanja. Tabela prikazuje srednje vrijednosti BBS skora prije i nakon intervencije, kao i razliku u skor. BBS predstavlja validiran alat za procjenu balansa kod osoba nakon moždanog udara (tabela 4).

Tabela 4. Bergova skala balansa – ulazne, izlazne vrijednosti i razlike po studijama za eksperimentalnu i kontrolnu grupu

Red- ni broj	Ime autora	Uzorak EG	Trajanje tretmana EG i KG	Bergova skala balansa –EG			Uzorak KG	Bergova skala balansa –KG		
				Ulaz	Izlaz	Razlika		Ulaz	Izlaz	Razlika
1.	Zhai i sar. (2021)	10	2 sedmice	41,4	45,0	3,6	10	43,4	46,7	3,3
2.	Kim KH i sar. (2023)	15	4 sedmice	39,40	43,93	4,53	16	38,43	40,81	2,38
3.	İbişoğlu i sar. (2025)	15	4/6 sedmica	30,07	34,67	4,6	15	31,07	34,47	3,4
4.	Kim YG i sar. (2023)	17	4 sedmice	30,33	35,33	5,00	15	28,2	31,00	2,80
5.	Mao i sar. (2022)	30	6 sedmica	19,97	31,87	11,9	30	19,80	26,97	7,17
6.	Yu i sar. (2020)	35	12 sedmica	33,40	48,03	14,6	36	34,50	39,64	5,14
7.	Park i sar. (2022)	19	8 sedmica	21,34	37,88	16,5	19	21,76	30,45	8,69
8.	Bei i sar. (2023)	80	8 sedmica	7,93	27,40	19,47	80	7,65	21,38	13,73
9.	Louie i sar. (2021)	19	8 sedmica	15,3	36,6	21,3	17	19,2	37,8	18,6
10.	Anwar i sar. (2021)	34	6 sedmica	18,38	44,09	25,71	34	19,68	30,97	11,29

Legenda. EG – eksperimentalna grupa; KG – kontrolna grupa.

Radi jasnijeg prikaza efikasnosti primijenjenih terapijskih procedura, razlika između ulaznih i izlaznih vrijednosti za Bergovu skalu balansa u eksperimentalnim i kontrolnim grupama rangirana je na skali od 1 do 5. Kao kriterijum za ocjenjivanje uzet je raspon zabilježenih promjena u Bergovoj skali balansa, pri čemu je najmanja zabilježena promjena iznosila 2.38 poena, a najveća 25.71. Ukupan raspon podataka (23.33) ravnomjerno je

podijeljen na pet intervala, pri čemu veća razlika u BBS označava veću efikasnost terapije (tabela 5).

Tabela 5. Kriterijumi za ocjenu efikasnosti intervencija u EG i KG na osnovu promjene BBS-a

Ocjena	Raspon razlike BBSa	Stepen efikasnosti
1	2,38 – 7,05	Veoma niska efikasnost
2	7,06 – 11,71	Niska efikasnost
3	11,72 – 16,37	Umjerena efikasnost
4	16,38 – 21,03	Visoka efikasnost
5	21,04 – 25,71	Veoma visoka efikasnost

Na osnovu ocjene efikasnosti terapije u eksperimentalnim grupama prema Bergovoj skali balansa, u kategoriju veoma niske efikasnosti (ocjena 1) svrstane su četiri studije: Zhai i sar. (2021), Kim KH, i sar. (2023), İbişoğlu i sar. (2025) i Kim YG i sar. (2023). Nijedna studija nije imala nisku efikasnost (ocjena 2). Umjerenu efikasnost (ocjena 3) imale su studije Mao i sar. (2022) i Yu i sar. (2020), dok je visoka efikasnost (ocjena 4) zabilježena u studijama Park i sar. (2022) i Bei i sar. (2023). Veoma visoku efikasnost (ocjena 5) postigle su studije Louie i sar. (2021) i Anwar i sar. (2021).

Na osnovu ocjene efikasnosti terapije u kontrolnim grupama prema Bergovoj skali balansa, u kategoriju veoma niske efikasnosti (ocjena 1) svrstano je pet studija: Kim KH i sar. (2023), Kim YG i sar. (2023), Zhai i sar. (2021), İbişoğlu i sar. (2025) i Yu i sar. (2020). Nisku efikasnost (ocjena 2) imale su studije Mao i sar. (2022), Park i sar. (2022) i Anwar i sar. (2021).

Umjerenu efikasnost (ocjena 3) zabilježena u studiji Bei i sar. (2023), a visoka efikasnost u studiji Louie i sar. (2021). Veoma visoka efikasnost (ocjena 5) u kontrolnim grupama nije zabilježena ni u jednoj studiji.

DISKUSIJA

Rezultati dobijeni analizom odabranih studija na osnovu Fugl–Majer procjene za donje ekstremitete jasno ukazuju na to da fizioterapijske intervencije korišćene u eksperimentalnim grupama, u najvećem broju slučajeva, imaju veći stepen efikasnosti u odnosu na fizioterapijske intervencije korišćene u kontrolnim grupama.

Najveći stepen efikasnosti zabilježen je u eksperimentalnoj grupi u studiji Anwar i sar. (2021), gdje je primjena virtualne realnosti u terapijske svrhe dovela do značajnog povećanja FMA-LE skora za 17.58 poena nakon završetka intervencije. Prema studiji O'Brien i sar. trening uz pomoć virtualne realnosti (VR) u populaciji pacijenata nakon moždanog udara ima značajan uticaj jer poboljšava interesovanje pacijenta za vježbanje putem različitih tehnika igara (eng. *gaming techniques*), ali se povećava i broj ponavljanja, što ima značajan efekat na pacijentovo stanje [18].

Visoka efikasnost je zabilježena u studijama Bei i sar. (2023), gdje je u eksperimentalnoj grupi kao intervencija korišćena hidrokinetoterapija, i Park i sar. (2022), gdje su glavni fokus u eksperimentalnoj grupi bile vježbe stabilnosti mišića trupa uz muziku.

S druge strane, najmanji stepen efikasnosti su zabilježeni u studijama İbişoğlu i sar. (2025) i Zhai i sar. (2021) i u kontrolnoj i u eksperimentalnoj grupi. Razlog veoma niskog

stepena efikasnosti može da se objasni malim uzorkom, ali i kratkim trajanjem terapije. U studiji Zhai i sar. (2021) primjetna je ulazna vrijednost koja je bila dosta viša u odnosu na druge studije, kao i trajanje tretmana (dvije sedmice), koje je bilo najkraće u odnosu na posmatrane studije.

Posmatrajući kontrolne grupe, u kojima je u najvećem broju slučajeva korištena konvencionalna terapija, evidentan je znatno manji stepen efikasnosti. Nijedna kontrolna studija nije imala visoku ili veoma visoku efikasnost, što ukazuje na to da pristupi koji su u njima korišćeni imaju izvjesnog uticaja na poboljšanje funkcije hoda i balansa, ali ne u onoj mjeri kao intervencije korišćene u eksperimentalnim grupama.

Rezultati analize Bergove skale balansa (BBS) pokazuju da su eksperimentalne intervencije u velikoj mjeri doprinijele poboljšanju ravnoteže kod pacijenata nakon moždanog udara i to znatno više nego konvencionalne metode koje su primjenjivane u kontrolnim grupama. U većini studija, razlika između ulaznih i izlaznih vrijednosti BBS skora kod eksperimentalnih grupa bila je klinički značajna, s obzirom na to da promjena od osam i više poena ukazuje na realan funkcionalni napredak u balansu.

Najveći napredak zabilježen je u studiji Anwar i saradnici (2021), gdje je korišćen trening uz pomoć virtuelne realnosti, a razlika u skor u iznosila je 25.71 poena, što je svrstano u kategoriju veoma visoke efikasnosti. Slično, i Louie i sar. (2021) pokazali su značajan napredak uz pomoć egzoskelet zasnovanog treninga, gdje je kombinovana asistencija kretanja i aktivno učešće pacijenta doprinijelo poboljšanju ravnoteže.

Značajnu efikasnost pokazale su i studije Park i saradnici, gdje su vježbe stabilnosti trupa izvođene uz muzičku podlogu, te Bei i sar, gdje je primjenjivana hidrokinetoterapija.

S druge strane, studije Zhai i sar. (2021), Kim KH i sar. (2023) i İbişoğlu i sar. (2025) zabilježile su najmanje promjene u BBS skor. Ove intervencije su imale niži intenzitet, kraće trajanje i manji broj ispitanika, što može objasniti manji terapijski učinak.

U kontrolnim grupama, rezultati su većinom bili manji u odnosu na eksperimentalnu grupu. Najveći broj studija zabilježio je veoma nisku do nisku efikasnost, što dodatno potvrđuje da klasične fizioterapijske intervencije, iako korisne, ne omogućavaju optimalan funkcionalni oporavak kada se koriste izolovano, bez dodatne stimulacije ili naprednih pristupa.

Značaj Bergove skale balansa u ovom istraživanju potvrđuje se i time što je u gotovo svim studijama jasno prikazivala napredak kada je on postignut, a posebno jer su razlike u mnogim slučajevima bile značajno veće od 8 poena, što ima direktan klinički značaj u smislu smanjenja rizika od padova i povećanja funkcionalne nezavisnosti pacijenata.

Intervencije koje kombinuju različite modalitete stimulacije – kao što su vizuelna, auditivna i proprioceptivna stimulacija – daleko su efikasnije u poboljšanju balansa kod pacijenata nakon moždanog udara [19].

Napredne fizioterapijske intervencije su, u većini slučajeva, pokazale značajno poboljšanje u funkciji hoda i balansa, a time i značajnu razliku u ulaznim i izlaznim vrijednostima za FMA-LE i Bergovu skalu balansa.

Naročito se istakla studija Anwar i sar. (2021), koja je imala veoma visoku efikasnost terapije kako prema FMA-LE, tako i po Bergovoj skali balansa. Prilikom razmatranja efikasnosti ove studije bitno je naglasiti da je studija sprovedena u Pakistanu, s obzirom na to da moždani udar u ovoj zemlji pokazuje epidemiološke i kliničke osobenosti koje se razlikuju od zapadne literature, zahvatajući relativno mlađu populaciju zbog različitih faktora rizika [17, 20].

Zbog toga, bitno je naglasiti da je prosjek godina u ovoj studiji bio najmanji u odnosu na analizirane studije (51.56 u eksperimentalnoj grupi). Autori analizirane studije su prijavili da su pacijenti uživali u ovom treningu, provodili više vremena koristeći uređaje i ponavljali vježbe češće, što je vodilo ka boljem učinku, većoj samomotivaciji, povećanju broja ponavljanja, kao i boljem zadržavanju i učenju pokreta [19].

Studija Park i sar. (2022) pokazala je da je stimulacija muzikom u kombinaciji sa konvencionalnom fizioterapijom korisnija za pacijente sa moždanim udarom nego sama fizioterapija. Autori su utvrdili da rutinski rehabilitacioni programi mogu poboljšati ravnotežu kod pacijenata nakon moždanog udara, ali su vježbe stabilnosti mišića trupa u kombinaciji sa muzikom pokazale još bolji efekat, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima. Za razliku od studije Anwar i sar. (2021), ovdje je ispitivana starija populacija (prosjeak godina za EG – 71.4), dok su ulazne vrijednosti bile malo više u odnosu na studiju Anwar i sar. (2021).

Studije koje su se izdvojile na osnovu efikasnosti konvencionalne terapije su: Louie i sar. (2021), Bei i sar. (2023), Park i sar. (2022) i Anwar i sar. (2021). Na osnovu analize studija možemo da zaključimo da su studije koje su koristile fizioterapiju zasnovanu na individualnim ciljevima imale bolje rezultate. Takođe, važno je naglasiti i značaj motivacionih sesija na uspjeh rehabilitacije.

Sveukupno posmatrano, napredne fizioterapijske intervencije pokazale su veći efekat na hod i balans u odnosu na konvencionalnu terapiju. Međutim, treba imati u vidu da su u većini studija ove intervencije bile kombinovane sa standardnim tretmanom, zbog čega nije moguće izdvojiti njihov individualni efekat sa potpunom sigurnošću.

Dalja istraživanja bi trebalo da se fokusiraju na izdvajanje stvarnog efekta naprednih intervencija kroz duža praćenja i poređenja sa jasno definisanim kontrolnim protokolima.

ZAKLJUČAK

Na osnovu analize pregledanih istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Kombinacija naprednih i konvencionalnih fizioterapijskih intervencija daje optimalne rezultate u rehabilitaciji pacijenata nakon moždanog udara.
2. Trening zasnovan na virtuelnoj realnosti pokazao je najbolje rezultate kod radnoaktivnog stanovništva, pri čemu su postignuta značajna poboljšanja u balansu, hodu i opštem funkcionalnom statusu. Potrebno je dalje ispitati da li virtuelna realnost ostvaruje isti ili sličan efekat kod starije populacije.
3. Kod starijih pacijenata, najveći terapijski učinak imale su vježbe stabilizacije trupa u kombinaciji sa muzikom, što ukazuje na značaj individualizacije terapijskog pristupa prema dobi i funkcionalnim mogućnostima pacijenata.
4. Konvencionalna terapija, iako ostaje osnovni temelj rehabilitacije, ne pruža optimalne rezultate kada se koristi samostalno. Njena efikasnost značajno raste kada se kombinuje sa savremenim fizioterapijskim pristupima, što potvrđuju rezultati većine eksperimentalnih grupa. Takav integrisani pristup omogućava brži, kvalitetniji i funkcionalno ciljani oporavak.

LITERATURA

- Kostić V. Neurologija za studente medicine. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2020.
- Kosinac Z, Vlasković T. Opća i specijalna kineziterapija. Zagreb: Medicinska naklada; 2021.
- Arienti C, Lazzarini SG, Pollock A, Negrini S. Rehabilitation interventions for improving balance following stroke: An overview of systematic reviews. PLoS ONE. 2019;14(7):e0219781. doi:10.1371/journal.pone.0219781
- Corbetta D, Imeri F, Gatti R. Rehabilitation that incorporates virtual reality is more effective than standard rehabilitation for improving walking speed, balance and mobility after stroke: a systematic review. J Physiother. 2015; 61: 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2015.05.017> PMID: 26093805
- Olney SJ, Richards C. Hemiparetic gait following stroke. Part I: Characteristics. Gait & Posture; 1996.
- Verma R, Arya KN, Sharma P, Garg RK. Understanding gait control in post-stroke: implications for manage-

- ment. *J Bodyw Mov Ther.* 2012;16:14–21.
- Pollock A, Baer G, Pomeroy V, Langhorne P. Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD001920. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001920.pub2> PMID: 17253468
- Mao Y, Gao Z, Yang H, Song C. Influence of proprioceptive training based on anklefoot robot on improving lower limbs function in patients after a stroke. *Front Neurobot.* 2022 Oct; 16:969671. doi: 10.3389/fnbot.2022.969671.
- Park JS, Yang KH, Lee DH. The effects of core stability exercise with music on balance and functional activity in stroke. *Journal of the Korean Society for Neurotherapy.* 2022; 26(1). doi: 10.17817/2022.01.25.1111712.
- Zhai X, Wu Q, Li X, Xu Q, Zhang Y, Fan S, Zhang LQ and Pan Y. Effects of RobotAided Rehabilitation on the Ankle Joint Properties and Balance Function in Stroke Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Front. Neurol.* 2021. 12:719305. doi: 10.3389/fneur.2021.719305
- Bei N, Long D, Bei Z, Chen Y, Chen Z, Xing Z. Effect of Water Exercise Therapy on Lower Limb Function Rehabilitation in Hemiplegic Patients with the First Stroke. *Altern Ther Health Med.* 2023 Oct; 29(7):429433. PMID: 37573592.
- Yu XM, Jin XM, Lu Y, Gao Y, Xu HC, Xue X, Fang L, Hu J. Effects of Body Weight SupportTai Chi Footwork Training on Balance Control and Walking Function in Stroke Survivors with Hemiplegia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Dec 21; 2020:9218078. doi: 10.1155/2020/9218078
- Kim YG, Park SH, Lee MM.** The effects of robotassisted gait training on the gait pattern and balance ability of patients with chronic stroke. *Phys Ther Rehabil Sci.* 2023; 12(4):372–81. doi:10.14474/ptrs.2023.12.4.372.
- Louie DR, Mortenson WB, Durocher M, Schneeberg A, Teasell R, Yao J, Eng JJ.** Efficacy of an exoskeletonbased physical therapy program for nonambulatory patients during subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil.* 2021; 18(1):149. doi:10.1186/s1298402100942z
- Kim KH, Hwang DY, Lee WH. The effect of robotassisted gait training with rhythmic auditory stimulation on lower limb function, balance and gait in hemiplegic stroke patients. *Phys Ther Rehabil Sci.* 2023; 12(4):404–12. doi:10.14474/ptrs.2023.12.4.404
- İbişoğlu ZŞ, Kilinc S. Comparison of Functional Electrical Stimulation Cycle vs. Conservative Rehabilitation on Functional Status and Muscle Features in Stroke Patients. *NeuroRehabilitation.* 2025; 0(0). doi:10.1177/10538135241304334
- Anwar N, Karimi H, Ahmad A, Mumtaz N, Saqulain G, Gilani SA. A Novel Virtual Reality Training Strategy for Poststroke Patients: A Randomized Clinical Trial. *J Healthc Eng.* 2021 Nov 18; 2021:6598726. doi: 10.1155/2021/6598726. PMID: 34840701; PMCID: PMC8616657
- O'Brien J, Roberts D, Monaghan K. Virtual reality to improve motor function after stroke: past, present, and future. *Physiother Pract Res.* 2019; 40:113–116
- Schröder J, van Crielinge T, Embrechts E, et al. Combining the benefits of telerehabilitation and virtual realitybased balance training: a systematic review on feasibility and effectiveness. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2019; 14(1):2–11.
- Hashmi M, Khan M, Wasay M. Growing burden of stroke in Pakistan: a review of progress and limitations. *Int J Stroke.* 2013; 8(7):575–581

EFFECTS OF PHYSIOTHERAPY INTERVENTIONS ON GAIT AND BALANCE IN POST-STROKE PATIENTS

Author: MORANA ČOLIĆ

Email: moranacolic@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Olivera Pilipović Spasojević

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: Stroke is defined as the sudden onset of a focal, non-convulsive neurological disorder caused by vascular damage, leading to various clinical conditions due to impaired brain function. The diversity of physiotherapeutic interventions and the application of advanced technologies have significantly expanded in stroke rehabilitation over the past decades.

Aim: The aim of this study is to identify, based on literature data, an appropriate physiotherapy protocol for gait and balance rehabilitation in post-stroke patients.

Materials and Methods: For this review, 10 studies meeting the inclusion and exclusion criteria were selected from Google Scholar. A total of 544 post-stroke participants were included in rehabilitation programs with different physiotherapeutic approaches in the experimental groups and general programs in the control groups. The Fugl-Meyer Assessment (FMA-LE) and the Berg Balance Scale (BBS) were chosen as common outcome measures.

Results: The analysis of the selected studies showed the greatest progress with combined conventional and advanced interventions: virtual reality (FMA-LE: 12.68/30.26; BBS: 18.38/44.09), hydrokinotherapy (FMA-LE: 9.82/21.45; BBS: 7.93/27.40), trunk stabilization exercises with music (FMA-LE: 11.34/23.41; BBS: 21.34/37.88), and exoskeleton training (FMA-LE: 17.3/23.0; BBS: 15.3/36.6).

Conclusion: A combination of conventional and advanced physiotherapy interventions provides the best outcomes in post-stroke rehabilitation. Virtual reality proved particularly effective in the working-age population, while trunk stabilization exercises with music showed greater benefits for older patients, emphasizing the importance of individualized therapeutic approaches.

Keywords: physiotherapy; rehabilitation; gait; balance; stroke

APSTRAKTI

HITNA STANJA U KARDIOLOGIJI I RAZLOZI PRIJEMA U PRIJEMNOJ KARDIOLOŠKOJ AMBULANTI

Autor: DRAGANA MICIĆ, Andrijana Ćorić

e-mail: dada.micic@gmail.com

Mentori: dr Tanja Popov¹, asist. dr Dragana Dabović^{1,2}

¹Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

²Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Hitna stanja u kardiologiji su stanja koja označavaju trenutnu vitalnu ugroženost pacijenta. Kardiovaskularna stanja predstavljaju jedne od najčešćih i najozbiljnijih hitnih stanja. Često ostaju neprepoznata jer simptomi mogu biti nejasni ili nedovoljno specifični.

Cilj rada: Identifikacija najučestalijih hitnih stanja koja su razlog upućivanja bolesnika u kardiološku ambulantu, načina dolaska, te udela hospitalizovanih u odnosu na uputnu dijagnozu.

Materijal i metode: Sprovedena je retrospektivna studija, analizom medicinske dokumentacije 418 pacijenata (157 ženskog pola i 261 muškog pola) primljenih u prijemnu kardiološku ambulantu Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u periodu od 1. 1. do 15. 1. 2023. Analizirani su podaci o demografskim karakteristikama pacijenata, uputnim dijagnozama, načinu prehospitarnog zbrinjavanja, vitalnom statusu pri pregledu, načinu zbrinjavanja u prijemnoj ambulanti, vitalnim parametrima i podaci o broju hospitalizovanih bolesnika.

Rezultati: Najčešća dijagnoza kod hospitalizovanih pacijenata je bila IM. Dokazano je da se kongestivna srčana slabost češće javlja kod osoba koje imaju ≥ 65 godina. Dijagnoze IM, APNS, edem pluća, respiratorna insuficijencija dolaze SHMP, dok bol u grudima neodređenog porekla i hipertenzija većinom dolazi sopstvenim prevozom. Najveći broj pacijenata je zbrinut u prijemnoj kardiološkoj ambulanti.

Zaključak: Veći broj muškaraca dolazi u prijemnu kardiološku ambulantu u poređenju sa ženama. Najučestalija dijagnoza u prijemnoj kardiološkoj ambulanti bila je hipertenzija, a najveći broj pacijenata se u prijemnu kardiološku ambulantu javio sa hospitalnim uputom. Većina pacijenata koji su se javili u prijemnu kardiološku ambulantu imala su 65 i više godina.

Ključne reči: hitna stanja, kardiologija, prijemna kardiološka ambulanta, urgentna medicina.

EMERGENCY CONDITIONS IN CARDIOLOGY AND REASONS FOR EXAMINATION IN THE ADMISSION CARDIOLOGY OUTPATIENT CLINIC

Authors: DRAGANA MICIĆ, Andrijana Ćorić

Email: dada.micic@gmail.com

Mentors: Dr. Tanja Popov1, TA Dragana Dabović1,2

1Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina

2Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Cardiological emergencies are conditions that signify the immediate vital endangerment of the patient. Cardiovascular conditions represent one of the most common and serious emergencies. They often go unrecognized because symptoms can be vague or insufficiently specific.

Aim: Identification of the most common emergency conditions that are the reason for referring patients to the cardiology outpatient clinic, the way of arrival, and the proportion of hospitalized patients relative to the referral diagnosis.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted by analyzing the medical documentation of 418 patients (157 females, 261 males) admitted to the Admission Cardiology Clinic at the Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina from January 1st to January 15th, 2023. Data on demographic characteristics, referral diagnoses, prehospital care methods, vital status upon examination, treatment, vital parameters, and hospitalization were analyzed.

Results: Myocardial infarction (MI) was the most common diagnosis among hospitalized patients. It has been proven that congestive heart failure occurs more frequently in individuals aged 65 and older. MI, acute pulmonary edema, respiratory insufficiency, and unspecified chest pain cases arrive via emergency medical services, while cases of hypertension primarily arrive by self-transport. Most patients were treated at the Admission Cardiology Clinic.

Conclusion: A greater number of males present at the admission cardiology outpatient clinic compared to females. The most common diagnosis in the Admission Cardiology Outpatient Clinic was hypertension. The majority of patients presented to the Admission Cardiology Outpatient Clinic with a hospital referral. The majority of patients who presented to the Admission Cardiology Outpatient Clinic were 65 years of age or older.

Keywords: emergency conditions; cardiology; cardiology emergency department; emergency medicine

REZISTENCIJA GRAM-NEGATIVNIH BAKTERIJA IZOLOVANIH IZ HEMOKULTURA U POST-COVID ERI

Autor: NATALIJA BANOVIĆ

e-mail: natalijabanovic@yahoo.com

Mentor: doc. dr Anika Trudić^{1,2}

¹Institut za plućne bolesti Vojvodine

²Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Gram-negativni bacilli (GNB) su česti uzročnici sepse u jedinicama intenzivne nege. Procenat multirezistentnih (MDR), ekstenzivnerezistentnog (XDR) i panrezistentnih (PDR) sojeva je u porastu. Veći broj hospitalizacija i povećana primena antibiotika u bolničkim uslovima tokom pandemije COVID-19 može imati uticaja na rezistenciju.

Cilj rada: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi profil antimikrobne rezistencije, učestalost kategorija MDR, XDR i PDR među izolovanim GNB, ispitati povezanost MDR statusa izolata sa osnovnim demografskim karakteristikama pacijenata.

Materijali i metode: U retrospektivnom istraživanju sprovedenom na Institutu za plućne bolesti Vojvodine, tokom 2022. i 2023. godine, analizirano je 213 GNB izolovanih iz pozitivnih hemokultura. Identifikacija bakterija izvršena je Vitek 2 Compact sistemom. Ispitivanje osetljivosti na antibiotike izvršeno je disk-difuzionom metodom prema EUCAST smernicama.

Rezultati: Iz pozitivnih hemokultura su izolovane: *K. pneumoniae* (48,0%), *A. baumannii* complex (30,0%), *P. aeruginosa* (8,0%), *E. coli* (5,0%), *E. cloacae* complex (2,0%), *P. stuartii* (2,0%), *P. mirabilis* (2,0%), *Citobacter* spp. (1,0%), *S. marcescens*, (1,0%), *M. morganii* (1,0%). Među izolatima enterobakterija 82,6% je rezistentno na cefalosporine 3. i 4. generacije, 77,3% na karbapeneme, najčešće *K. pneumoniae*, 45,0% na kolistin. Izolovano je 12,1% PDR enterobakterija, sve *K. pneumoniae*. Od izolata *A. baumannii*, 98% je rezistentno na karbapeneme, a 6,2% izolata pripada PDR grupi. Izolovano je 35% izolata *P. aeruginosa* rezistentnih na karbapeneme, dok je 71% senzitivno na piperacilin/tazobaktam. Mlađi pacijenti (< 65) su češće obolevali od infekcija MDR enterobakterijama (98,3%) ($\chi^2 = 4,226$, $p < 0,05$). Infekcije MDR *P. aeruginosa* bile su češće u 2023. godini (55,6%) ($\chi^2 = 7,269$, $p < 0,05$).

Zaključak: Uočen je visok procenat MDR sojeva GNB, sa PDR sojevima enterobakterija i *A. baumannii*. Statistički je značajno povećanje infekcija MDR sojevima enterobakterija kod mlađih pacijenata i MDR sojevima *P. aeruginosa* u 2023. godini.

Ključne reči: Gram-negativne bakterije, rezistencija, hemokulture.

RESISTANCE OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA ISOLATED FROM BLOOD CULTURES IN THE POST-COVID ERA

Author: NATALIJA BANOVIĆ

Email: natalijabanovic@yahoo.com

Mentor: Assist. Prof. Anika Trudić^{1,2}

¹Institute of Pulmonary Diseases of Vojvodina

²Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Gram-negative bacilli (GNB) are common causes of sepsis in intensive care units. The proportion of multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR), and pandrug-resistant (PDR) strains is increasing. A higher number of hospitalizations and increased antibiotic use during the COVID-19 pandemic may have influenced resistance patterns.

Aim: The aim of this study was to determine the antimicrobial resistance profile, the frequency of MDR, XDR, and PDR categories among isolated GNB, and to examine the association between MDR status and basic demographic characteristics of patients.

Materials and Methods: In this retrospective study conducted at the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina during 2022 and 2023, a total of 213 GNB isolated from positive blood cultures were analyzed. Bacterial identification was performed using the Vitek 2 Compact system. Antimicrobial susceptibility testing was carried out by the disk diffusion method according to EUCAST guidelines.

Results: The following species were isolated: *K. pneumoniae* (48.0%), *A. baumannii* complex (30.0%), *P. aeruginosa* (8.0%), *E. coli* (5.0%), *E. cloacae* complex (2.0%), *P. stuartii* (2.0%), *P. mirabilis* (2.0%), *Citrobacter* spp. (1.0%), *S. marcescens* (1.0%), *M. morganii* (1.0%). Among Enterobacterales isolates, 82.6% were resistant to 3rd- and 4th-generation cephalosporins, 77.3% to carbapenems—most commonly *K. pneumoniae*—and 45.0% to colistin. PDR Enterobacterales accounted for 12.1%, all *K. pneumoniae*. Among *A. baumannii* isolates, 98% were carbapenem-resistant, and 6.2% were PDR. A total of 35% of *P. aeruginosa* isolates were carbapenem-resistant, while 71% remained susceptible to piperacillin/tazobactam. Younger patients (< 65) more often developed infections with MDR Enterobacterales (98.3%) ($\chi^2 = 4.226$, $p < 0.05$). MDR *P. aeruginosa* infections were more common in 2023 (55.6%) ($\chi^2 = 7.269$, $p < 0.05$).

Conclusion: A high proportion of MDR GNB strains was observed, including PDR Enterobacterales and *A. baumannii*. MDR Enterobacterales infections were significantly more frequent in younger patients, while MDR *P. aeruginosa* increased in 2023.

Keywords: gram-negative bacteria; resistance; blood culture

PROGNOSTIČKI ZNAČAJ ODNOSA BROJA NEUTROFILA I LIMFOCITA, C-REAKTIVNOG PROTEINA I PROKALCITONINA U NASTANKU POSTOPERATIVNE INFEKCIJE

Autor: ANA KAMENOVIC

e-mail: anak99.ak@gmail.com

Mentor: prof. dr Milanka Tatic^{1,2}

¹Institut za onkologiju Vojvodine

²Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Odnos neutrofila i limfocita (NLR), C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin (PCT) jesu inflamatorni markeri koji dinamičkim povećanjem imaju značaja u razvoju postoperativne infekcije, koja, kao teška komplikacija, ima velikog uticaja. Adekvatan prediktor bi uticao na ranije započinjanje lečenja, smanjenje mortaliteta, morbiditeta i troškova lečenja.

Cilj: Istraživanje prognostičkog značaja NLR, CRP i PCT za nastajanje infekcije kao komplikacije za 24 h, 48 h i 72 h nakon operativnog lečenja pacijenata sa dijagnozom karcinoma. Procena značaja apsolutnih vrednosti neutrofila (Ne) uzetih u prvih 24 h za rizik od komplikacija.

Materijal i metode: Istraživanje je obavljeno na Institutu za onkologiju Vojvodine kao retrospektivna studija. Obuhvata 60 pacijenata sa dijagnozom karcinoma koji su operisani na Klinici za operativnu onkologiju. Analizirani su laboratorijski markeri infekcije, NLR, CRP, PCT, demografski i epidemiološki klinički podaci.

Rezultati: NLR ima statistički značaj ($p < 0,05$) kao prediktor. Ne, kao komponenta ovog markera, rastu kao odgovor prve linije odbrane organizma, dok su limfociti smanjeni usled stresnog odgovora. U prvih 24 h Ne nisu statistički značajni zbog očekivanih postoperativnih promena, dok su nakon 72 h značajan prediktor infekcije ($p < 0,05$). CRP održava više vrednosti dok traje infektivni proces sa maksimalizacijom u prvih 72 h, te ima statistički značaj ($p < 0,05$). PCT kao dinamičan parametar sa bržim porastom vrednosti usled infekcije i bržom normalizacijom nije pokazao statistički značaj ($p > 0,05$) za predikciju infekcije.

Zaključak: Onkološka dijagnoza i hirurško intervenisanje su uticali na imunološke parametre, smanjen je značaj početno visokih vrednosti NLR, CRP i PCT. Za razvoj infektivnih komplikacija statistički značaj ima CRP posmatran nakon 72 h. PCT se nije istakao kao prediktor. Apsolutne vrednosti Ne 24 h postoperativno se ne mogu uzeti sa sigurnošću kao prediktor nastanka komplikacija zbog promene u vrednostima izazvane operacijom. U nedostatku senzitivnijih markera, NLR ima prednost i opravdanost u upotrebi.

Glavne reči: odnos neutrofila i limfocita, C-reaktivni protein, prokalcitonin, postoperativna infekcija, karcinom.

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE NUMBER OF NEUTROPHILS AND LYMPHOCYTES, C-REACTIVE PROTEIN, AND PROCALCITONIN IN THE OCCURRENCE OF POSTOPERATIVE INFECTION

Author: ANA KAMENOVIC

Email: anak99.ak@gmail.com

Mentor: Assoc. Prof. Milanka Tatic^{1,2}

¹Institute of Oncology of Vojvodina

²Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) are inflammatory markers whose dynamic increase plays a key role in the development of postoperative infections, which, as severe complications, have a major impact. An effective predictive marker could enable earlier treatment, reducing mortality, morbidity, and healthcare costs.

Aim: To evaluate the prognostic value of the NLR, CRP, and PCT for postoperative infections at 24, 48, and 72 hours in cancer patients, and to assess the predictive role of absolute neutrophil (Ne) counts within the first 24 hours.

Materials and Methods: This retrospective study at the Institute of Oncology of Vojvodina included 60 surgically treated cancer patients at the Clinic for Surgical Oncology. The NLR, CRP, PCT, and demographic and clinical data were analyzed.

Results: NLR was a statistically significant predictor ($p < 0.05$). Ne, as part of this marker, increased as a first-line defense response, while lymphocytes were suppressed due to stress. Within the first 24 hours, Ne were not significant due to expected postoperative changes, but at 72 hours they were a significant predictor of infection ($p < 0.05$). CRP remained elevated during the infection, peaking within 72 hours, and was statistically significant ($p < 0.05$). PCT, as a dynamic marker with a faster rise and normalization, was not statistically significant for infection prediction ($p > 0.05$).

Conclusion: Malignancy reduces the predictive value of initially high NLR, CRP, and PCT. CRP after 72 hours showed statistical significance for predicting infection, while PCT did not. The Ne count 24 hours postoperatively cannot reliably predict complications due to surgery-induced fluctuations. In the absence of more sensitive markers, NLR remains a practical and justified indicator.

Keywords: neutrophil-to-lymphocyte ratio; C-reactive protein; procalcitonin; postoperative infection; cancer

ANATOMSKE VARIJACIJE PREGRADE KLINASTOG SINUSA

Autor: MLADEN PISAREVIĆ, David Stanić

e-mail: mmladen.pisarevic@gmail.com

Mentor: doc. dr Nikola Knezi, asist. dr Radmila Perić

Klinika za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Zavod za anatomiju Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Klinasti sinus (sinus sphenoidalis) predstavlja paranazalnu šupljinu koja je pregradom podeljena na dve približno jednake polovine. Pregrada klinastog sinusa (septum sinuum sphenoidale) pokazuje izvesne varijacije u sastavu, obliku, veličini i broju.

Cilj: Cilj istraživanja je bio da se proceni osnovni sastav, oblik, visina i mesto pripoja glavne pregrade klinastog sinusa, kao i da se evidentira eventualno prisustvo i broj pripoja pomoćne pregrade klinastog sinusa.

Materijal i metode: Ova retrospektivna studija sprovedena je na 200 ispitanika (100 muškaraca i 100 žena), analizom snimaka klinaste kosti načinjenih kompjuterizovanom tomografijom (CT) u koronalnoj, sagitalnoj i aksijalnoj ravni, sa položajem ispitanika u supinaciji. Morfološka analiza je obuhvatila osnovni sastav, oblik, visinu i mesto pripoja glavne pregrade klinastog sinusa, pomoću softverskog sistema PACS. Statistička analiza je izvršena pomoću softverskog programa za statističku analizu i tabelarno prikazivanje SPSS Statistics 28.0.

Rezultati: Kompletno koštanu pregradu imalo je 27% ispitanika, a inkompletno koštanu 68,5% ispitanika. Pregrada sinusa nije pronađena kod 4,5% ispitanika. Prav tip pregrade imalo je 35,5% ispitanika, a iregularan 60%. Prosečna visina pregrade klinastog sinusa u ukupnom uzorku je iznosila $20,083 \pm 4,711$ mm. Pregrada sinusa se za donju stranu turskog sedla pripaja kod 76,5% ispitanika, dok se u blizini kavernoznog sinusa pripaja kod 19% ispitanika. Prisustvo pomoćne pregrade utvrđeno je kod 39,5% klinastih sinusa. Najčešći tip pneumatizacije bio je selarni za oba pola, 71% klinastih sinusa.

Zaključak: Poznavanje anatomskih varijacija glavne pregrade klinastog sinusa, kao i preoperativna evaluacija klinastog sinusa, neophodna je za precizniji pristup prilikom transsfenoidalnih ili funkcionalno endoskopskih hiruških procedura.

Ključne reči: klinasti sinus, glavni septum, kompjuterizovana tomografija, transsfenoidalna endoskopija.

ANATOMICAL VARIATIONS OF THE SEPTUM OF THE SPHENOIDAL SINUS

Authors: MLADEN PISAREVIĆ, David Stanić

Email: mmladen.pisarevic@gmail.com

Mentors: Assist. Prof. Nikola Knezi, TA Radmila Perić

Clinic for Radiology, Clinical Center of Vojvodina,

Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: The sphenoid sinus (sinus sphenoidalis) is a paranasal cavity that is divided by a partition into two approximately equal halves. The partition of the sphenoid sinus (septum sinuum sphenoidalium) shows certain variations in composition, shape, size, and number.

Aim: The aim of the research was to evaluate the basic composition, shape, height, and attachment site of the main septum of the sphenoid sinus, as well as to record the possible presence and number of attachments of the auxiliary septum of the sphenoid sinus.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted on 200 subjects (100 men and 100 women), analyzing images of the paranasal cavities on computed tomography (CT) in the coronal, sagittal, and axial planes, with the position in supination. The morphological analysis included the basic composition, shape, height, and attachment point of septa of the sphenoid sinus, using the PACS software system. Statistical analysis was performed using the software program for statistical analysis and tabulation SPSS Statistics 28.0.

Results: 54/200 subjects had a completely bony septum, and 137/200 subjects had an incomplete bony septum. The septum was not found in 9/200 subjects. 71/200 subjects had the correct type of septum, and 120/200 had an irregular type. The average height for both types in both sexes was 20.083 ± 4.711 mm. 153/200 septums attach to the lower side of the sella turcica, while 38/200 attach near the cavernous sinus. The presence of an accessory sphenoidal septum was determined in 79/200 sphenoidal sinuses. The most common type of pneumatization was the sellar type in both sexes, 142/200 sphenoidal sinuses.

Conclusion: Knowledge of the anatomical variations of the main septum of the sphenoid sinus, as well as the preoperative evaluation of the sphenoid sinus, is necessary for a more precise approach during transsphenoidal or functional endoscopic surgical procedures.

Keywords: sphenoid sinus; main septum; computed tomography; transsphenoidal endoscopy

ZNANJA, VEŠTINE I PRAKSA MEDICINSKIH SESTARA U POSTUPANJU SA MANŽETNOM ENDOTRAHEALNOG TUBUSA

Autor: ANĐELA KATAVIĆ, Blanka Slavik

e-mail: andjelakatavic2@gmail.com

Mentor: asist. Aleksandra Plećaš Đurić

Univerzitetski Klinički centar Vojvodine, Klinika za anesteziju, intenzivnu terapiju i terapiju bola

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Endotrahealna intubacija je ključna vještina za obezbeđivanje disajnog puta kod kritično obolelih pacijenata, dok adekvatan pritisak u manžetni endotrahealnog tubusa sprečava aspiraciju i obezbeđuje adekvatnu ventilaciju. Nedovoljan ili prekomeran pritisak mogu izazvati ozbiljne povrede traheje i druge komplikacije, zbog čega je važno da medicinske sestre i tehničari slede standardizovane smernice i protokole za održavanje optimalnog pritiska.

Cilj: Ispitati znanja, veštine i praksu u postupanju sa manžetnom endotrahealnog tubusa medicinskih sestara.

Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno u Kliničkom centru Vojvodine u januaru 2025. godine, sa pet radnih dana za popunjavanje upitnika. Obuhvaćene su 32 medicinske sestre (N = 32) zaposlene u jedinicama intenzivne nege i/ili u operacionim salama. Kao instrument korišćen je samostalno kreiran upitnik od 23 stavke podeljen na opšte karakteristike, procenu znanja, veština i prakse u vezi sa upravljanjem manžetnom endotrahealnog tubusa. Četrnaest stavki je bodovano: deset iz oblasti znanja, tri koje procenjuju veštine i jedna iz oblasti prakse (tačan odgovor = 1, netačan = 0), dok su ostale bile deskriptivne. Ukupni skor izračunat je u rasponu 0–14 i izražen kao procenat tačnih odgovora. Rezultat $\geq 50\%$ smatran je pokazateljem zadovoljavajućeg odgovora u sva tri segmenta, dok je rezultat $\leq 50\%$ označavao nezadovoljavajući odgovor.

Rezultati: Medicinske sestre pokazale su zadovoljavajući nivo znanja i prakse, ali slabije veštine u upravljanju manžetnom endotrahealnog tubusa, što ukazuje na nesklad između teorijskog znanja i praktičnih veština. Prosečan broj tačnih odgovora iznosio je 61,4%, a najbolji 85,7% tačnih odgovora. Vrednost skora veću od 50% ostvarilo je 75% (N = 24) medicinskih sestara. Utvrđeno je da iskustvo doprinosi oblikovanju znanja i veština.

Zaključak: Iako je utvrđen zadovoljavajući nivo teoretskog znanja, praktične veštine u postupanju sa manžetnom endotrahealnog tubusa pokazale su se kao nedovoljno razvijene. Rezultati ukazuju na značaj kontinuirane edukacije i praktičnih obuka u cilju unapređenja kvaliteta nege i bezbednosti intubiranih pacijenata.

Ključne reči: medicinske sestre, znanje, veštine, praksa, endotrahealni tubus, tubus.

NURSES' KNOWLEDGE, SKILLS, AND PRACTICE IN ENDOTRACHEAL TUBE CUFF MANAGEMENT

Authors: ANĐELA KATAVIĆ, Blanka Slavik

Email: andjelakatavic2@gmail.com

Mentor: TA Aleksandra Plećaš Đurić

Clinic for Anesthesia, Intensive Care, and Pain Therapy, Clinical Center of Vojvodina
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Endotracheal intubation is a critical skill for securing the airway in critically ill patients, while maintaining adequate pressure in the endotracheal tube cuff prevents aspiration and ensures effective ventilation. Insufficient or excessive cuff pressure can cause serious tracheal injury and other complications, making it essential for nurses and technicians to follow standardized guidelines and protocols for optimal cuff management.

Aim: To evaluate the knowledge, skills, and practice of nurses in managing the endotracheal tube cuff.

Materials and Methods: The study was conducted at the Clinical Center of Vojvodina in January 2025, with a five-working-day period for questionnaire completion. Thirty-two nurses (N = 32) working in intensive care units and/or operating rooms participated. A self-designed 23-item questionnaire was used, divided into general characteristics, assessment of knowledge, skills, and practice related to endotracheal tube cuff management. Fourteen items were scored: ten assessing knowledge, three assessing skills, and one assessing practice (correct answer = 1, incorrect = 0); the remaining items were descriptive. Total scores ranged from 0 to 14 and were expressed as percentages. A score $\geq 50\%$ indicated a satisfactory response in all three domains, while a score $\leq 50\%$ indicated an unsatisfactory response.

Results: Nurses demonstrated satisfactory knowledge and practice but weaker skills in managing the endotracheal tube cuff, indicating a discrepancy between theoretical knowledge and practical abilities. The average percentage of correct answers was 61.4%, with the highest score being 85.7%. A score above 50% was achieved by 75% (N = 24) of nurses. Experience was found to contribute to the development of knowledge and skills.

Conclusion: While theoretical knowledge was satisfactory, practical skills in endotracheal tube cuff management were insufficiently developed. The results highlight the importance of continuous education and practical training to improve the quality of care and the safety of intubated patients.

Keywords: nurses; knowledge; skills; practice; endotracheal tube; tube

PROCENA KOGNITIVNE FUNKCIJE KOD BOLESNIKA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI

Autor: BLANKA SLAVIK, Andela Katavić

e-mail: 401371@mf.uns.ac.rs

Mentor: asis. Mira Novković Joldić

Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Kognitivni poremećaji predstavljaju značajan zdravstveni problem kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi, koji mogu imati ozbiljan negativan uticaj na kvalitet života i ishod lečenja. Stoga, rano otkrivanje faktora rizika za razvoj kognitivnih poremećaja kod ovih bolesnika od izuzetne je važnosti.

Cilj rada: Ciljevi ove studije bili su ispitivanje kognitivnog statusa kod bolesnika lečenih peritoneumskom dijalizom i utvrđivanje povezanosti tog statusa sa sociodemografskim karakteristikama bolesnika i anemijom.

Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka, u kojoj je obuhvaćeno 36 bolesnika koji se leče peritoneumskom dijalizom. Kao instrument istraživanja koristila se Montrealska procena kognicije (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) i opšti upitnik za dobijanje sociodemografskih karakteristika bolesnika na peritoneumskoj dijalizi. Zastupljenost anemije određivana je na osnovu vrednosti hemoglobina.

Rezultati: Učestalost kognitivne disfunkcije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi iznosila je 69,4%, dok je anemija prema vrednostima hemoglobina bila zastupljena među 58,3% bolesnika. Utvrđeno je da su godine starosti, urbano mesto stanovanja i niske vrednosti hemoglobina faktori koji su značajno povezani sa kognitivnom disfunkcijom kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi.

Zaključak: Očuvane kognitivne sposobnosti su važan prekursor za adekvatno sprovođenje peritoneumske dijalize i za očuvanje kvaliteta života bolesnika, te se zaključuje da su neophodna dalja istraživanja radi identifikovanja odgovarajućih strategija za prevenciju i lečenje anemije kao faktora koji utiče na kognitivne funkcije kod ovih bolesnika.

Ključne reči: kognitivna disfunkcija, peritoneumska dijaliza, anemija, faktori rizika.

ASSESSMENT OF COGNITIVE FUNCTION IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Authors: BLANKA SLAVIK, Anđela Katavić

Email: 401371@mf.uns.ac.rs

Mentor: TA Mira Novković Joldić

Clinic for Nephrology and Clinical Immunology, Clinical Center of Vojvodina
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Cognitive disorders represent a significant health problem in patients on peritoneal dialysis, which can have a serious negative impact on the quality of life and the outcome of treatment. Therefore, early detection of risk factors for the development of cognitive disorders in these patients is extremely important.

Aim: The study's aims were to examine the cognitive status of patients treated with peritoneal dialysis and to determine the correlation between that status and the sociodemographic characteristics of the patients and anemia.

Materials and Methods: The study was designed as a cross-sectional study with a sample of 36 patients treated with peritoneal dialysis. The following research instruments were used: the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and a general questionnaire for obtaining sociodemographic characteristics of patients on peritoneal dialysis. The presence of anemia was determined on the basis of the hemoglobin value.

Results: The frequency of cognitive dysfunction in patients on peritoneal dialysis was 69.4%, while anemia, according to hemoglobin values, was present among 58.3% of patients. It was found that age, urban place of living, and low hemoglobin values are factors that are significantly associated with cognitive dysfunction in patients on peritoneal dialysis.

Conclusion: Preserved cognitive abilities are an important precursor to the adequate implementation of peritoneal dialysis and to the preservation of the patient's quality of life. Further research is necessary to identify appropriate strategies for the prevention and treatment of anemia as a factor that affects cognitive functions in these patients.

Keywords: cognitive dysfunction; peritoneal dialysis; anemia; risk factors

UČESTALOST POSTOPERATIVNE MUČNINE, POVRAĆANJA I NOVONASTALE HIPERTENZIJE POSLE ELEKTIVNOG CARSKOG REZA

Autor: OLIVERA VIČENKO

e-mail: oljavicenko@gmail.com

Mentor: prof. dr. Arsen Uvelin

Odeljenje Puerperijuma I i II, Klinika za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Postoperativna mučnina i povraćanje predstavljaju najčešće neželjene reakcije na anesteziju posle operativnog zahvata. Pacijenti koji se svrstavaju u visokorizične grupe najčešće predstavljaju mlade pacijentkinje koje ne puše, imaju kinetozu, i prijavljuju da su ranije imale postoperativnu mučninu i povraćanje.

Cilj rada: Utvrditi incidencu postoperativne mučnine i povraćanja kod pacijentkinja koje su podvrgnute elektivnom carskom rezu i utvrditi učestalost razvoja novonastale hipertenzije nakon carskog reza.

Materijal i metode: Ispitivanje je dizajnirano kao prospektivna kohortna studija. Kohortu je činila 51 punoletna pacijentkinja trudnica. Grupu 1 je činilo 47 pacijentkinja koje su dobile spinalnu anesteziju. Grupu 2 je činilo 4 pacijentkinje koje su dobile opštu anesteziju. Za statističku obradu korišćen je Jamovi program, dok su za određivanje korelacija korišćeni Spearman's correlation test i binarna logistička regresija.

Rezultati: Incidenca postoperativne mučnine i povraćanja je iznosila 19,61%. Nismo uočili statistički značajnu povezanost Apfel skora sa pojavom postoperativne mučnine i povraćanja posmatrajući postoperativni period korišćenja opioida prvih 24 sata, ali smo dobili statistički veoma značajnu korelaciju posmatrajući period prvih 12 sati. Binarnom logističkom regresijom nismo dobili statistički značajnu povezanost posmatrajući faktore rizika kao što su: kinetoza, pušenje i korišćenje opioida. Incidenca novonastale arterijske hipertenzije posle carskog reza je iznosila 9,8%.

Zaključak: Postoperativna mučnina i povraćanje mogu dovesti do raznih komplikacija i smanjenja kvaliteta života posle samog operativnog zahvata. Prevencija je ključna jer su pravovremena procena, prevencija i samo praćenje simptoma i znakova bitni za bolje postoperativno napredovanje pacijenata.

Ključne reči: postoperativna mučnina, povraćanje, carski rez.

THE INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR POSTOPERATIVE NAUSEA, VOMITING, AND NEW-ONSET HYPERTENSION AFTER ELECTIVE CAESAREAN SECTION

Author: OLIVERA VIČENKO

Email: oljavicenko@gmail.com

Mentor: Full Prof. Arsen Uvelin

Department of Puerperium I and II, Clinic for Gynecology and Obstetrics, University Clinical Center of Vojvodina

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Postoperative nausea and vomiting are the most common side effects of anaesthesia after an operation. Patients who are at higher risk are usually young female non-smokers who have a history of motion sickness and postoperative nausea and vomiting.

Aim: To calculate the incidence and risk factors for postoperative nausea and vomiting in patients after elective caesarean section and to calculate the incidence of postpartum hypertension.

Materials and Methods: The study was designed as a prospective cohort study. The cohort consisted of 51 obstetric patients who were split into Group 1 (47 patients under spinal anaesthesia) and Group 2 (4 patients under general anaesthesia). Spearman's correlation test and binary logistic regression were used to determine the correlation of postoperative nausea and vomiting with other risk factors.

Results: The incidence of postoperative nausea and vomiting was 19.61%. There was no significant statistical correlation between the Apfel score and postoperative nausea and vomiting when opioid use was considered in the first 24 h. However, there was a significant statistical correlation when the first 12 h were considered. Binary logistic regression showed no significant statistical correlation between the risk factors: kinetosis, smoking, and use of opioids. The incidence of new-onset postpartum hypertension after caesarean section was 9.8%.

Conclusion: Postoperative nausea and vomiting can lead to different complications and lower the quality of life in the postoperative period. Prevention is crucial, as are appropriate assessment and patient monitoring for postoperative patient progress.

Keywords: postoperative nausea; vomiting; caesarean section

UČESTALOST KARDIOMETABOLIČKIH POREMEĆAJA KOD ŽENA PRE MENOPAUZE I U MENOPAUZI

Autor: ALEKSANDRA JOVANOVIĆ, Luka Smiljić, Anđela Milutinović

e-mail: jaleksandra713@gmail.com

Mentor: prof. Sonja Smiljić

Dom zdravlja Kosovska Mitrovica, Odeljenje opšte medicine

Medicinski fakultet Priština

Uvod: Kardiometaboličke bolesti, uključujući dijabetes melitus tipa 2 i kardiovaskularne bolesti, među vodećim su uzrocima morbiditeta i mortaliteta u Srbiji. U mlađem životnom dobu, prevalenca kardiovaskularnih bolesti je veća kod muškaraca nego kod žena, ali ova prednost postepeno nestaje sa starenjem, posebno nakon menopauze, i tada su žene pod većim kardiovaskularnim rizikom.

Cilj: Cilj našeg istraživanja bio je da ukažemo na učestalost kardiometaboličkih poremećaja i povezanost istih sa hipertenzijom kod žena pre menopauze i u menopauzi.

Metodologija: U ispitivanje je bilo uključeno 200 sredovečnih žena, 131 (65,5%) pre menopauze mlađih od 49 godina i 69 (34,5%) u menopauzi (50–59 godina), koje su se javile na preventivni lekarski pregled lekaru u Domu zdravlja u Kosovskoj Mitrovici u periodu od septembra do decembra 2024. g.

Rezultati: Hipertenzija je statistički značajno učestalija kod žena u menopauzi (84,1%), u odnosu na žene pre menopauze ($p < 0.001$). Žene u menopauzi su značajno češće imale metaboličke poremećaje, povećanu telesnu masu i gojazost i to kod 66,7% ispitanica i veći obim struka kod 63,8% ($p = 0.003$) ispitanica. Nivo ukupnog holesterola, LDL-holesterola i triglicerida su bili statistički značajno viši kod žena u menopauzi u odnosu na žene pre menopauze ($p = 0.002$). Dijabetes melitus je statistički značajno učestaliji kod žena u menopauzi, gde je zastupljen kod 27% žena ($p = 0.002$). Većina drugih biohemijskih varijabli bila je slična kod obe grupe ispitanica.

Zaključak: Žene u menopauzi su značajno češće imale hipertenziju, gojaznost, dislipidemiju i dijabetes melitus 2. Zato su neophodni preventivni pregledi žena u perimenopauzi i menopauzi, kako bi se pravovremeno prepoznali i lečili kardiometabolički poremećaji i tako sprečile teže kardiovaskularne bolesti.

Ključne reči: kardiometaboličke bolesti, hipertenzija, menopauza.

FREQUENCY OF CARDIOMETABOLIC DISORDERS IN PRE- AND POSTMENOPAUSAL WOMEN

Authors: ALEKSANDRA JOVANOVIĆ, Luka Smiljić, Anđela Milutinović

Email: jaleksandra713@gmail.com

Mentor: Prof. Sonja Smiljić

Kosovska Mitrovica Community Health Center

General Medicine Department, Faculty of Medicine, University of Priština

Introduction: Cardiometabolic diseases, including type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases, are among the leading causes of morbidity and mortality in Serbia. In younger ages, the prevalence of cardiovascular diseases is higher in men than in women, but this advantage gradually disappears with aging, especially after menopause, when women are at a greater cardiovascular risk.

Aim: The aim of our research was to point out the frequency of cardiometabolic disorders and their connection to hypertension in pre- and postmenopausal women.

Materials and Methods: The study included 200 middle-aged women: 131 (65.5%) premenopausal women under 49 years of age and 69 (34.5%) postmenopausal women (50–59 years of age). These women attended a preventive medical examination at the community health center in Kosovo Mitrovica from September to December 2024.

Results: Hypertension was statistically significantly more frequent in postmenopausal women (84.1%) compared to premenopausal women ($p < 0.001$). Postmenopausal women were also significantly more likely to have metabolic disorders, increased body weight, and obesity (66.7% of respondents) and a larger waist circumference (63.8% of respondents, $p = 0.003$). The levels of total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides were statistically significantly higher in postmenopausal women compared to premenopausal women ($p = 0.002$). Diabetes mellitus was statistically significantly more frequent in postmenopausal women, with a prevalence of 27% ($p = 0.002$). Most other biochemical variables were similar in both groups of respondents.

Conclusion: Postmenopausal women were significantly more likely to have hypertension, obesity, dyslipidemia, and type 2 diabetes mellitus. Therefore, preventive examinations for women in the perimenopausal and menopausal periods are necessary to timely recognize and treat cardiometabolic disorders and thus prevent more severe cardiovascular diseases.

Keywords: cardiometabolic diseases; hypertension; menopause

UČESTALOST KARDIOVASKULARNIH FAKTORA RIZIKA KOD ŽENA U PERIMENOPAUI I MENOPAUI

Autor: PETRA STOJANOVIĆ, Srna Šapić, Nikola Radović

e-mail: petra.stojanovic03@gmail.com

Mentor: prof. Sonja Smiljić

KBC Kosovska Mitrovica

Medicinski fakultet

Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta među stanovnicima oba pola u Srbiji. Razlog za to je činjenica da su kardiovaskularni faktori rizika poput sedentarnih životnih navika, manje fizičke aktivnosti, nepravilna ishrana i navika pušenja uzrok gojaznosti, dislipidemije, hiperglikemije i hipertenzije. Udruženost faktora rizika značajno povećava obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti.

Cilj: Cilj našeg istraživanja bio je da utvrdimo učestalost kardiovaskularnih faktora rizika kod žena pre menopauze i kod žena u menopauzi.

Metodologija: U ispitivanje je bilo uključeno 200 sredovečnih žena, 131 (65,5%) pre menopauze mlađih od 49 godina i 69 (34,5%) u menopauzi (50–59 godina), koje su se javile na preventivni lekarski pregled lekaru u domu zdravlja u Kosovskoj Mitrovici u periodu od septembra do decembra 2024. g.

Rezultati: Nije postojala značajna razlika u odnosu na životne navike, fizičku aktivnost, sedentarno zanimanje i pušenje kod žena pre menopauze i žena u menopauzi. Žene u menopauzi su češće imale gojaznost i hiperglikemiju ($p = 0,002$). Hipertenzija je bila značajno češća kod žena u menopauzi (84,1%). Porodično opterećenje nije se značajno razlikovalo, Biohemijske varijable kao što su enzimi jetre i veličina glomerularne filtracije bili su slični kod ove dve grupe žena, Vrednosti TSH značajno su se razlikovale i hipotireoza se značajno češće dijagnostikuje kod žena pre menopauze ($p = 0,027$).

Ključne reči: menopauza, kardiovaskularne bolesti, hiperglikemija.

FREQUENCY OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PERIMENOPAUSAL AND MENOPAUSAL WOMEN

Authors: PETRA STOJANOVIĆ, Srna Šapić, Nikola Radović

Email: petra.stojanovic03@gmail.com

Mentor: Full Prof. Sonja Smiljić

Clinical Hospital Center

Faculty of Medicine, University of Priština, with temporary headquarters in Kosovska Mitrovica

Introduction: Cardiovascular diseases are the most common cause of morbidity and mortality among residents of both sexes in Serbia. The reason for this is the fact that cardiovascular risk factors such as sedentary life habits, less physical activity, improper diet, and the habit of smoking are the cause of obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, and hypertension. The persistence of risk factors significantly increases the incidence of cardiovascular diseases.

Aim: The aim of our research was to determine the frequency of cardiovascular risk factors in premenopausal and menopausal women.

Materials and Methods: The study included 200 middle-aged women, 131 (65.5%) premenopausal under the age of 49, and 69 (34.5%) menopausal women (50–59 years), who came to a doctor for a preventive medical examination at the Health Center in Kosovska Mitrovica in the period from September to December 2024.

Results: There was no significant difference in relation to life habits, physical activity, sedentary occupation, and smoking in premenopausal and menopausal women. Menopausal women more often had obesity and hyperglycemia ($p = 0.002$). Hypertension was significantly more common in menopausal women (84.1%). Family burden did not differ significantly. Biochemical variables, such as liver enzymes and glomerular filtration rate, were similar in these two groups of women. TSH values differed significantly, and hypothyroidism was diagnosed significantly more often in premenopausal women ($p = 0.027$).

Conclusion: The lifestyle habits of women before menopause and women in menopause do not differ significantly, but even so, menopause leads to obesity and an increase in cholesterol and glucose levels, which accelerate the onset of diabetes and hypertension. The reason for this is hormonal changes, the effect of which can be mitigated by good lifestyle habits.

Keywords: menopause; cardiovascular diseases; hyperglycemia

KARDIOPROTEKTIVNA ULOGA PIRIDOSTIGMINA U SRČANOJ INSUFICIJENCIJI IZAZVANOJ IZOPRENALINOM

Autor: JOVANA ŠKELJIĆ, Đorđe Pilipović

e-mail: jovana.skeljic@student.med.unibl.org

Mentor: dr Sonja Marinković

Centar za biomedicinska istraživanja

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Disbalans autonomnog nervnog sistema (ANS) predstavlja centralni patofiziološki mehanizam u razvoju hronične srčane insuficijencije (HSI). Dominacija simpatičkog nad parasimpatičkim tonusom djeluje kompenzatorno, ali dugoročno dovodi do povećane hemodinamske nestabilnosti, oksidativnog stresa, inflamacije i fibroze miokarda, čime se progresija bolesti značajno ubrzava.

Cilj: Ispitivanje potencijalnog protektivnog dejstva inhibitora acetilholinesteraze – piridostigmina na pacovskom modelu HSI.

Materijal i metode: Korišteni su Wistar albino pacovi muškog pola. Model HSI je indukovao administracijom 5 mg/kg/dan izoprenalina subkutano (s. c.), tokom 7 dana, dok su kontrolne grupe dobijale s. c. fiziološki rastvor (0,9% NaCl). Naredne 4 nedjelje praćen je razvoj insuficijencije srca. Nakon uspostavljanja modela HSI, životinje su randomizovane u četiri eksperimentalne grupe. Control, Iso, Pyr, Iso + Pyr. Životinje u Control i Iso grupi su pile vodu sa česme, dok su životinje u Pyr i Iso+Pyr dobijale piridostigmin (22mg/kg/dan) rastvoren u vodi za piće, tokom 14 dana. Na kraju eksperimenta izvršena su finalna ehokardiografska (EHO) i elektrokardiografska (EKG) mjerenja. Potom su životinje anestetizirane kombinacijom ketamina (90 mg/kg) i ksilazina (10 mg/kg), žrtvovane iskrvarenjem, a zatim su prikupljeni uzorci krvi i tkiva za biohemijske i patohistološke analize.

Rezultati: Terapija piridostigminom dovela je do značajno usporenog razvoja HSI, smanjila je stepen dilatacije lijeve komore (pad LVIDd i LVIDs), zadebljanje zadnjeg zida (porast PWDd i PWDs) i poboljšala ukupnu kontraktilnost srca, što je potvrđeno porastom ejeckione frakcije ($\uparrow$ EF). Osim funkcionalnih efekata, zabilježeno je i signifikantno poboljšanje antioksidativnog statusa redukcijom TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substances) i nitrata (NO_2), uz porast aktivnosti nivoa katalaze (CAT) i glutationa (GSH). Patohistološka analiza je pokazala značajno smanjenje intersticijske fibroze i ćelijske infiltracije u grupi tretiranoj piridostigminom. Takođe je uočen pad ekspresije matriks metaloproteinaza MMP-2 i MMP-9.

Zaključak: Rezultati pokazuju da primjena piridostigmina u dozi od 22mg/kg/dan dovodi do značajnog usporjenja HSI uzrokovane izoprenalinom kod pacova.

Ključne riječi: piridostigmin, hronična srčana insuficijencija, inflamacija, oksidativni stres, fibroza, pacov.

CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF PYRIDOSTIGMINE IN ISOPRENALIN-INDUCED HEART FAILURE

Authors: JOVANA ŠKELJIĆ, Đorđe Pilipović

Email: jovana.skeljic@student.med.unibl.org

Mentor: Sonja Marinković, MD

Centre for Biomedical Research

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: Autonomic nervous system (ANS) imbalance is a central pathophysiological mechanism in the development of chronic heart failure (CHF). Sympathetic dominance is initially compensated, but eventually leads to instability, oxidative stress, inflammation, and myocardial fibrosis, accelerating disease progression.

Aim: To investigate the potential protective effects of the acetylcholinesterase inhibitor pyridostigmine in a rat model of CHF.

Materials and Methods: Male Wistar albino rats were used. CHF was induced by subcutaneous (s.c.) administration of 5 mg/kg/day of isoprenaline for 7 days, while control groups received s.c. saline solution (0.9% NaCl). The development of heart failure was monitored over 4 weeks. After the establishment of the CHF model, animals were randomized into four experimental groups: Control, Iso, Pyr, and Iso+Pyr. Animals in the Control and Iso groups drank tap water, while animals in the Pyr and Iso+Pyr groups received pyridostigmine (22 mg/kg/day) dissolved in water for 14 days. At the end of the experiment, final echocardiographic (ECHO) and electrocardiographic (ECG) measurements were performed. Animals were then anesthetized with a combination of ketamine (90 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg), sacrificed by exsanguination, and blood and tissue samples were collected for biochemical and pathohistological analysis.

Results: Pyridostigmine therapy significantly slowed the progression of CHF, reducing left ventricular dilation (decline LVIDd and LVIDs), posterior wall thickening (rise PWDd and PWDs), and improved overall cardiac contractility, as evidenced by an increase in ejection fraction (↑EF). Besides functional effects, a significant improvement in antioxidant status was observed, evidenced by a reduction in thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and nitrites, along with increased catalase (CA) and glutathione (GSH) activity. Histopathological analysis showed a significant reduction in interstitial fibrosis and cellular inflammation in the pyridostigmine-treated group. Additionally, a decrease in the expression of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 was observed.

Conclusion: The results indicate that administration of pyridostigmine at 22 mg/kg/day significantly slowed the progression of isoprenaline-induced CHF in rats.

Keywords: Pyridostigmine; chronic heart failure; inflammation; oxidative stress; fibrosis; rat

EKOLOŠKI PRIHVATLJIVA EKSTRAKCIJA FENOLNIH JEDINJENJA IZ CIKORIJE (*CICHORIUM INTYBUS*) POMOĆU NADES-A NA BAZI GLUKOZE

Autor: KATARINA ARAPOVIĆ, Ana Bojić

e-mail: katarinaarapovic02@gmail.com

Mentor: doc. dr Branislava Teofilović

Katedra za farmaciju

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Koren cikorije (*Cichorium intybus*, Asteraceae) predstavlja značajan izvor fenolnih jedinjenja, poznatih po svojim antioksidativnim i zdravstveno korisnim svojstvima. Primena NADES-a (Natural Deep Eutectic Solvents) nudi ekološki prihvatljiv i efikasan pristup za izolovanje ovih bioaktivnih jedinjenja, obezbeđujući visok prinos i stabilnost za potencijalnu primenu u farmaceutskoj i nutraceutičkoj industriji.

Cilj: Ispitivanje efikasnosti ultrazvučne ekstrakcije flavonoida i fenolnih kiselina iz korena cikorije pomoću NADES-a i poređenje rezultata sa ekstraktima dobijenim pomoću standardnih rastvarača.

Materijal i metode: Ekstrakcija je sprovedena iz cikorije gajene u Institutu za proučavanje lekovitog bilja, pomoću tri NADES rastvarača na bazi glukoze: glukoza–mlečna kiselina (1 : 1), glukoza–urea (1 : 2) i glukoza–glicerol (1 : 2). Za poređenje, korišćeni su konvencionalni rastvarači (metanol, etanol i voda). Sadržaj fenolnih jedinjenja i flavonoida određen je pomoću visokoeфикаsne tečne hromatografije (HPLC).

Rezultati: NADES rastvarači su efikasno izolovali fenolne kiseline i flavonoide, uključujući galnu, hlorogensku, p-hidroksibenzojevu, kafenu, kumarinsku i ferulnu kiselinu, kao i epikatehin, kvercetin i naringenin, pokazujući veću efikasnost od konvencionalnih rastvarača. Koncentracije su se kretale od 0,32 do 5,69 mg/g sirovog materijala, pri čemu su hlorogenska i kafena kiselina bile dominantne, a mešavina glukoza–mlečna kiselina pokazala je najveću efikasnost.

Zaključak: Rezultati ukazuju da NADES rastvarači zasnovani na glukozu predstavljaju ekološki prihvatljivu i efikasnu zamenu za konvencionalne rastvarače u ekstrakciji fenolnih kiselina i flavonoida iz cikorije, sa potencijalnom primenom u farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji.

Ključne reči: NADES, zelena ekstrakcija, cikorija.

ECO-FRIENDLY EXTRACTION OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM CHICORY (*CICHORIUM INTYBUS*) USING GLUCOSE-BASED NADES

Authors: KATARINA ARAPOVIĆ, Ana Bojić

Email: katarinaarapovic02@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Branislava Teofilović

Department of Pharmacy

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Chicory root (*Cichorium intybus*, Asteraceae) is a valuable source of phenolic compounds, known for their antioxidant and health-promoting properties. The application of NADES (Natural Deep Eutectic Solvents) offers an eco-friendly and efficient approach for isolating these bioactive compounds, ensuring high yield and stability for potential use in pharmaceutical and nutraceutical industries.

Aim: Investigation of the efficiency of ultrasound-assisted extraction of flavonoids and phenolic acids from chicory root using NADES, and comparison of the results with extracts obtained by conventional solvents.

Materials and Methods: The extraction was performed from chicory cultivated at the Institute for Medicinal Plant Research, using three glucose-based NADES solvents: glucose–lactic acid (1:1), glucose–urea (1:2), and glucose–glycerol (1:2). For comparison, conventional solvents (methanol, ethanol, and water) were used. The content of phenolic compounds and flavonoids was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC).

Results: NADES solvents efficiently isolated phenolic acids and flavonoids, including gallic, chlorogenic, p-hydroxybenzoic, caffeic, coumaric, and ferulic acids, as well as epicatechin, quercetin, and naringenin, showing higher efficiency than conventional solvents. The concentrations ranged from 0.32 to 5.69 mg/g of raw material, with chlorogenic and caffeic acids being the dominant compounds, and the glucose–lactic acid mixture exhibiting the highest efficiency.

Conclusion: Glucose-based NADES solvents offer an environmentally friendly and more efficient alternative to conventional solvents for extracting phenolic acids and flavonoids from chicory, with potential applications in the pharmaceutical and cosmetic industries.

Keywords: NADES; green extraction; chicory

ALTERNATIVNE METODE EKSTRAKCIJE FENOLNIH JEDINJENJA IZ CIKORIJE (CICHORIUM INTYBUS) KORIŠĆENJEM PRIRODNIH EUTEKTIČKIH RASTVARAČA NA BAZI GLICEROLA

Autor: ANA BOJIĆ, Katarina Arapović

e-mail: anabojic2002@gmail.com

Mentor: doc. dr Branislava Teofilović

Katedra za farmaciju

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Cikorija (*Cichorium intybus* L.) ispoljava antioksidativna, antibakterijska, antidiabetesna i antiinflamatorna svojstva zahvaljujući biokativnim komponentama od kojih su najznačajniji flavonoidi i fenolne kiseline. Prirodni duboki eutektički rastvarači (Natural Deep Eutectic Solvents - NADES) sve su češće u upotrebi kao alternativa konvencionalnim rastvaračima pri ekstrakciji aktivnih jedinjenja zbog svoje netoksičnosti.

Cilj rada: Ispitivanje efikasnosti ultrazvučne ekstrakcije flavonoida i fenolnih kiselina iz herbe cikoriije pomoću NADES-a, i poređenje rezultata sa ekstraktima dobijenim pomoću standardnih rastvarača.

Materijal i metode: Ispitano je ukupno šest uzoraka iz herbe cikoriije. Izvršena je ekstrakcija pomoću tri različita NADES-a, 70% etanola, metanola i vode. Korišćeni su rastvarači na bazi glicerola: glicerol – limunska kiselina (2 : 1), glicerol – urea (1 : 1), glicerol – glukoza (2 : 1). NADES-i su pripremljeni metodom mešanja i zagrevanja. Sadržaj fenolnih kiselina i flavonoida određen je primenom visokoefikasne tečne hromatografije.

Rezultati: U analiziranim ekstraktima identifikovano je i kvantifikovano deset bioaktivnih jedinjenja: fenolne kiseline galna, hlorogenska, para-hidroksibenzoeva, kumarinska, ferulna, rozmarinska i kafena kiselina, i epikatehin, kvercetin i naringenin, iz grupe flavonoida. U osam od deset ekstrakata dobijenih pomoću NADES-a, sadržaj bioaktivnih komponenti bio je značajno veći u odnosu na ekstrakte dobijene pomoću standardnih rastvarača, 70% etanola, metanola i vode.

Zaključak: U ovom istraživanju analizirana je i potvrđena efikasnost ekstrakcije fenolnih kiselina i flavonoida iz herbe cikoriije korišćenjem prirodnih eutektičkih smeša. Upotrebom novih, zelenih rastvarača dobijeni su značajno bolji prinosi fenolnih jedinjenja u odnosu na korišćenje konvencionalnim rastvaračima.

Ključne reči: NADES, cikorija, ultrazvučna ekstrakcija.

ALTERNATIVE METHODS FOR THE EXTRACTION OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM CHICORY (*CICHORIUM INTYBUS*) USING GLYCEROL-BASED NATURAL DEEP EUTECTIC SOLVENTS

Authors: ANA BOJIĆ, Katarina Arapović

Email: anabojic2002@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Branislava Teofilović

Department of Pharmacy

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Chicory (*Cichorium intybus* L.) exhibits antioxidant, antibacterial, antidiabetic, and anti-inflammatory properties, owing to its bioactive components, with flavonoids and phenolic acids being the most significant. Natural Deep Eutectic Solvents (NADES) are increasingly used as an alternative to conventional solvents in the extraction of active compounds, thanks to their non-toxicity.

Aim: To investigate the efficiency of flavonoid and phenolic acid ultrasound extraction from chicory herb using NADES and to compare the results with extracts obtained using conventional solvents.

Materials and Methods: A total of six samples of chicory herb were examined. Extraction was performed using three different NADES: 70% ethanol, methanol, and water. The solvents based on glycerol were used: glycerol–citric acid (2:1), glycerol–urea (1:1), glycerol–glucose (2:1). NADES were prepared by mixing and heating. The content of phenolic acids and flavonoids was determined using high-performance liquid chromatography.

Results: Ten bioactive compounds were identified and quantified in the analyzed extracts: phenolic acids gallic acid, chlorogenic acid, para-hydroxybenzoic acid, caffeic acid, coumaric acid, ferulic acid, rosmarinic acid and epicatechin quercetin, and naringenin from flavonoids. In eight out of ten extracts obtained using NADES, the content of bioactive compounds was significantly higher compared to extracts obtained using conventional solvents—70% ethanol, methanol, and water.

Conclusion: In this study, the efficiency of extracting phenolic acids and flavonoids from the herb of chicory using natural deep eutectic solvents was analysed and confirmed. The use of novel green solvents resulted in significantly higher yields of phenolic compounds compared to conventional solvents.

Keywords: NADES; chicory; ultrasound extraction

ANALIZA OSJETLJIVOSTI MIKROORGANIZAMA IZOLOVANIH KOD KRITIČNO OBOLJELIH PACIJENATA NA ANTIBIOTIKE KOJI SE KORISTE U EMPIRIJSKOM LIJEČENJU INFEKCIJA

Autor: LJUBICA ČOLIĆ

e-mail: ljubicacolic97@gmail.com

Mentor: Doc. dr farm. nauka Tijana Kovačević

Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Kritično oboljeli pacijent je osoba čiji je život ugrožen teškim oboljenjem i liječi se na Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane (KIM). Na ovakvim klinikama najčešće se javljaju intrahospitalne infekcije koje dodatno komplikuju stanje, produžavaju liječenje i povećavaju troškove. To su infekcije koje nastaju u bolnici i postaju evidentne 48 h od hospitalizacije. Empirijska terapija podrazumijeva eliminisanje pretpostavljenog uzročnika. Da bi se olakšao izbor pravog antibiotika, analiziraju se podaci iz mikrobiološke mape na godišnjem nivou.

Cilj: Cilj istraživanja je analizirati osjetljivost mikroorganizama (MOO) iz uzoraka kritično oboljelih pacijenata na empirijski primijenjene antibiotike, te izvršiti poređenje sa stanjem od prije pet godina na KIM-u.

Materijal i metode: Retrospektivno opservaciono istraživanje ciljano je vršeno za period od dvije godine, kada je na KIM-u primljeno i liječeno 2495 pacijenata. Mikrobiološka mapa kreirana je u računarskom programu Microsoft Excel 2013. Podaci za mapu su dobijeni iz elektronske baze i mikrobioloških laboratorijskih rezultata sa KIM-a i precizno analizirani. Izolovanost i osjetljivost MOO na svaki primijenjeni antibiotik prikazani su u procentima tabelarno i grafički.

Rezultati: Najčešći uzročnici infekcija iz 3817 pozitivnih uzoraka (najviše iz bronhoalveolarnog lavata i krvi) tokom dvije godine na KIM-u su: *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella* spp. od Gram-negativnih i *Staphylococcus epidermidis* od Gram-pozitivnih bakterija. Gram-negativne bakterije bile su najosjetljivije na imipenem i kolistin, dok su Gram-pozitivne bakterije pokazale najveću osjetljivost na vankomicin. Poređenjem podataka zapaženo je da je *Acinetobacter* spp. dominantno rezistentna, a *Staphylococcus aureus* najsenzitivnija bakterija na primijenjene antibiotike. Primijećene su minimalne razlike u poređenju sa podacima iz 2017. godine.

Zaključak: Ovakvo istraživanje je korisno ljekarima intenzivne njege, jer im olakšava izbor odgovarajuće antibiotske terapije.

Ključne riječi: kritično oboljeli, intrahospitalne infekcije, osjetljivost mikroorganizama na antibiotike, empirijska terapija.

ANALYSIS OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF MICROORGANISMS ISOLATED FROM CRITICALLY ILL PATIENTS IN EMPIRICAL TREATMENT OF INFECTIONS

Author: LJUBICA ČOLIĆ

Email: ljubicacolic97@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Tijana Kovačević

Clinic of Intensive Medicine for Non-Surgical Disciplines

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: A critically ill patient is a person whose life is threatened by a serious illness and who is treated at the Clinic of Intensive Medicine (CIM). In such clinics, intrahospital infections occur most often, which further complicate the condition of patients, require longer treatment, and increase total costs. These are infections that occur in the hospital and become evident 48 hours after hospitalization. Empirical therapy involves the elimination of the presumed causative agent. In order to facilitate the choice of the right antibiotic, data from the microbiological map is analyzed on an annual basis.

Aim: The aim of this study was to analyse the sensitivity of microorganisms (MOO) from samples of critically ill patients to empirically administered antibiotics, and to compare with data obtained five years earlier at the CIM.

Materials and Methods: This retrospective observational study covered a two-year period during which 2,495 patients were admitted and treated at the CIM. The microbiological map was created in Microsoft Excel 2013. The data for the map was collected from the electronic database and microbiological laboratory results from the CIM, and precisely analyzed. The isolation and sensitivity of MOO to antibiotics were presented as percentages in tables and graphs.

Results: Among 3,817 positive samples collected during the two-year period (most commonly from bronchoalveolar lavage and blood), the predominant MOO were: *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella* spp. among Gram-negative bacteria, and *Staphylococcus epidermidis* among Gram-positive bacteria. Gram-negative bacteria demonstrated the highest sensitivity to imipenem and colistin, while Gram-positive bacteria were most sensitive to vancomycin. Comparison with earlier data revealed that *Acinetobacter* spp. remained predominantly resistant, whereas *Staphylococcus aureus* was the most sensitive bacterium to the tested antibiotics. Only minimal differences were observed compared with data from 2017.

Conclusion: This kind of research is useful for critical care physicians to more accurately choose antibiotics for treating infections in patients.

Keywords: critically ill patients; intrahospital infections; sensitivity of microorganisms to antibiotics; empirical therapy

ULOGA ECTO-5'-NUKLEOTIDAZE (CD73) U REGENERACIJI I IMUNOMODULACIJI HUMANIH MEZENHIMSKIH MATIČNIH ČELIJA KOŠTANE SRŽI

Autor: DRAGANA ALEKSANDROVIĆ

e-mail: dragana.aleksandrovic@imi.bg.ac.rs

Mentor: prof. dr Aleksandra Jauković

Institut za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu

Uvod: Ecto-5'-nukleotidaza (CD73) ima ulogu u modulaciji inflamatornog odgovora kroz regulaciju balansa između ekstracelularnog ATP-a i adenzina, a istovremeno utiče i na regenerativni i migratorni potencijal mezenhimskih matičnih ćelija koštane srži (KS MMĆ), kao i na njihove interakcije unutar koštane srži. Razumevanje uloge CD73 eksprimiranog na KS MMĆ doprineće boljem razumevanju funkcionalnih osobina ovih ćelija, što je važno za razvoj ćelijske terapije i regenerativne medicine.

Materijali i metode: KS MMĆ su izolovane iz ilijačne kosti pacijenata. Inhibicija CD73 je postignuta primenom adenzin 5'-(α,β -metilenski) difosfat (APCP). Ćelijska vijabilnost merena je MTT testom. Sekretija citokina analizirana je protočnom citometrijom. Migratorni potencijal ispitan je metodom ogrebotine (od eng. scratch assay), dok je imunofluorescencija korišćena za evaluaciju citoskeletnih komponenti i lokalizacije proteina. Slike su analizirane fluorescencijskim mikroskopom, a kvantifikacija urađena u ImageJ-u.

Cilj: Ispitati efekte kratkoročne inhibicije CD73 pomoću APCP na proliferaciju, vijabilnost, diferencijaciju, sekretiju citokina i migraciju KS MMĆ.

Rezultati: Kratkoročna inhibicija CD73 nije dovela do smanjenja vijabilnosti KS MMĆ, ali je modulirala njihov osteogeni diferencijacioni potencijal. Pokazano je da inhibicija CD73 utiče na sekretiju citokina. Test migracije pokazao je da tretman APCP-om redukuje migratorni kapacitet KS MMĆ. Analize proteina pokazale su smanjenje vimentina, α -SMA i aktina, potvrđujući ulogu CD73 u migraciji KS MMĆ.

Zaključak: Kratkoročna inhibicija CD73 nije uticala na vitalnost KS MMĆ, ali je smanjila migratorni kapacitet i ekspresiju citoskeletnih proteina. Promena diferencijacije i sekretije citokina ukazuje na imunomodulatorni pomak, ističući CD73 kao ključnog regulatora KS MMĆ sa potencijalnim terapijskim značajem.

Ključne reči: CD73, diferencijacija, imunomodulacija, KS MMĆ, migracija, osteogeneza.

THE ROLE OF ECTO-5'-NUCLEOTIDASE (CD73) IN REGENERATION AND IMMUNOMODULATION OF HUMAN BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS

Author: DRAGANA ALEKSANDROVIĆ

Email: dragana.aleksandrovic@imi.bg.ac.rs

Mentor: Dr. Aleksandra Jauković

Institute for Medical Research, University of Belgrade

Introduction: Ecto-5'-nucleotidase (CD73) regulates inflammatory responses by balancing extracellular ATP and adenosine, while simultaneously influencing the regenerative and migratory potential of bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs), as well as their interactions within the bone marrow. Revealing the role of CD73 in BM-MSCs will provide a better understanding of the BM-MSCs' behavior, which will be important for cell therapy and advances in regenerative medicine.

Aim: Investigation of short-term CD73 inhibition with APCP on the biological functions of BM-MSCs, including proliferation, viability, differentiation, cytokine secretion and protein detection, and migration.

Materials and Methods: BM-MSCs were isolated from the iliac bone of patients, and treated with adenosine 5'-(α,β -methylene) diphosphate (APCP) to inhibit CD73 signalling. Viability was evaluated by MTT assay, while cytokine secretion was analysed by microbead-based flow cytometry. Migratory potential was assessed by scratch assay, while cytoskeletal components were evaluated by immunofluorescence. Images were captured by fluorescence microscopy and quantified with ImageJ.

Results: We demonstrated that short-term CD73 inhibition does not compromise cell viability, but it significantly influences osteogenesis. Furthermore, CD73 inhibition modulated cytokine secretion and reduced the BM-MSCs' migratory capacity. Additionally, APCP decreased the expression of cytoskeletal elements, including vimentin, α -SMA, and actin, further supporting these findings and confirming the role of CD73 in regulating MSC migratory potential.

Conclusion: Short-term CD73 inhibition reduces BM-MSCs' migratory capacity and cytoskeletal protein expression, while altering their differentiation potential and cytokine profile. These changes highlight CD73 as an important regulator of differentiation, migration, and immunomodulation that should be thoroughly understood and exploited for potential therapeutic purposes.

Keywords: BM-MSCs; CD73; differentiation; immunomodulation; migration; osteogenesis

BIOMATERIJALI IZ HUMANE AMNIONSKE MEMBRANE ZA INŽENJERING MEKIH TKIVA: RAZVOJ 3D-BIOPRINTABILNIH NOSAČA

Autor: DRAGANA ALEKSANDROVIĆ, dr Hristina Obradović, dr Aleksandra Jauković
e-mail: dragana.aleksandrovic@imi.bg.ac.rs

Uvod: Rekonstrukcija dojke nakon mastektomije ilustruje ograničenja postojećih strategija za reparaciju mekih tkiva, koja su i dalje povezana sa komplikacijama i ograničenim uticajem na rizik od recidiva. Šire posmatrano, regeneracija mekih tkiva zahteva biomaterijale koji kombinuju strukturnu potporu sa bioaktivnošću. Humana amnionska membrana (hAM) primenjuje se u regeneraciji kože, rožnjače i urogenitalnog trakta, a ispoljava antitumorska, antifibrotična, antiinflamatorna i imunomodulatorna svojstva.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je razvoj 3D-bioprintabilnog skafolda (nosača) od homogenata humane amnionske membrane (hAM-h), koji zadržava bioaktivna svojstva i obezbeđuje potporu za inženjerstvo mekih tkiva, koristeći kao model primene rekonstrukciju dojke nakon mastektomije.

Materijal i metode: hAM je izolovana iz placenti zdravih donorki, homogenizovana i analiziran je sadržaj citokina, komponente vanćelijskog matriksa i reološke osobine pomoću tenziometra, viskozimetra i zetasajzera. Bioaktivnost je ispitivana na mezenhimalnim matičnim ćelijama iz masnog tkiva (ATMSC). Formulacije hidrogelova optimizovane su korišćenjem alginata različitih viskoznosti i koncentracija, uz variranje parametara ekstruzione štampe i kroslinkovanja (učvršćavanja). Optimizovani alginati su potom kombinovani sa hAM-h radi formiranja bioinkova pogodnih za ekstruzioni bioprinting. Štampani skafoldi ukršteni su pomoću CaCl_2 , mehanički okarakterisani, i testirani na adheziju ATMSC.

Rezultati: hAM-h je sadržao visoke koncentracije faktora rasta, citokina, kolagena I/IV i matriksnih metaloproteinaza (MMP). Uzorci su pokazali stabilan negativan površinski napon (< -30 mV), heterogenu raspodelu čestica (~ 192 nm, $\text{PDI} > 0,5$) i konzistentne reološke profile (gustina, površinski napon, viskoznost). hAM-h nije narušio vijabilnost ATMSC u 2D sistemu i podržao je njihovu adheziju na 3D konstrukte. Mehanička ispitivanja skafolda pokazala su veću otpornost na kompresiju i bolju zadržanost mase u skafoldima na bazi alginata visoke viskoznosti u poređenju sa niskoviskoznim formulacijama.

Zaključak: Dobijeni rezultati potvrđuju primenljivost bioinkova na bazi hAM-h/alginat za kreiranje stabilnih, bioaktivnih skafolda koji zadržavaju bioaktivna svojstva hAM-h. Rezultati ističu njihov potencijal za inženjerstvo mekih tkiva, sa rekonstrukcijom dojke kao klinički relevantnom primenom.

HUMAN AMNIOTIC MEMBRANE-DERIVED BIOMATERIALS FOR SOFT TISSUE ENGINEERING: DEVELOPMENT OF 3D-BIOPRINTABLE SCAFFOLDS

Authors: DRAGANA ALEKSANDROVIĆ, Hristina Obradović, Aleksandra Jauković

Email: dragana.aleksandrovic@imi.bg.ac.rs

Mentor: Dr. Aleksandra Jauković

Institute for Medical Research, University of Belgrade

Introduction: Breast reconstruction after mastectomy illustrates the limitations of current soft tissue repair strategies, which remain associated with complications and limited impact on recurrence risk. More broadly, soft tissue regeneration requires biomaterials that combine structural support with bioactivity. Human amniotic membrane (hAM) has been applied in skin, corneal, and urogenital repair and exhibits antitumor, antifibrotic, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties.

Aim: The aim of this research is to develop a 3D-bioprintable scaffold from hAM homogenate (hAM-h) that preserves bioactive properties and supports soft tissue engineering, using post-mastectomy breast reconstruction as a model application.

Materials and Methods: hAM was isolated from placentas of healthy donors, homogenized, and analyzed for cytokine profile, extracellular matrix content, and rheological behavior using a tensiometer, a viscometer, and a zetasizer. Bioactivity was assessed on adipose-derived mesenchymal stem cells (ATMSCs). Hydrogel formulations were optimized using alginates of different viscosities and concentrations, varying extrusion printing and crosslinking parameters. Optimized alginates were then mixed with hAM-h to form printable bioinks for extrusion-based bioprinting. Printed scaffolds were crosslinked with CaCl_2 , characterized mechanically and for swelling, and tested for ATMSC attachment.

Results: hAM-h contained high levels of growth factors, cytokines, collagens I/IV, and MMPs. Samples showed stable negative surface charge (< -30 mV), heterogeneous particle distribution (~ 192 nm, $\text{PDI} > 0.5$), and consistent rheological profiles (density, surface tension, viscosity). hAM-h did not impair ATMSC viability in the 2D system and supported their attachment to 3D constructs. Mechanical testing revealed higher compressive resistance and weight retention in high-viscosity alginate/hAM-h scaffolds compared with low-viscosity formulations.

Conclusion: These findings demonstrate the feasibility of hAM-h/alginate bioinks for engineering stable, bioactive scaffolds that preserve the bioactive properties of hAM-h. The results highlight their potential for soft tissue engineering, with post-mastectomy breast reconstruction as a clinically relevant application.

Keywords: alginate; biomaterials; breast reconstruction; human amniotic membrane; soft tissue engineering

ANTIBIOFILM AKTIVNOST DEZINFICIJENASA NA BIOFILM- PRODUKUJUĆE SOJEVE *SALMONELLA SPP.* IZOLOVANIH IZ NAMIRNICA ANIMALNOG PORIJEKLA

Autori: JOVANA PANTELIC, Jelena Pantelić

e-mail: jovana.pantelic@student.med.unibl.org

Mentor: prof. dr Aleksandra Šmitran

Katedra za mikrobiologiju i imunologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Salmonele su bakterije koje mogu da se izoluju iz različitih uzoraka kod ljudi i životinja, mogu inficirati ljude i životinje kao slobodnoživeće, planktonske forme, mogu preživjeti na biljkama i neživoj sredini u vidu sesilne zajednice nazvane biofilm. Zbog toga su od velikog značaja u okviru koncepta „Jedno zdravlje“ kao najvažnijeg javnozdravstvenog problema. Bakterije iz namirnica animalnog porijekla, ukoliko formiraju biofilme na neživoj površini, mogu dugo preživjeti na mašinama i površinama i biti stalan izvor kontaminacije namirnica u ugostiteljstvu i industriji hrane.

Cilj: Cilj ovog rada je bio da se uporedi antibiofilm aktivnost tri dezinficijensa različitog sastava i amehanizma dejstva (vodonik-peroksid, benzalkonijum-hlorid i natrijum-hipohlorit) na bakterije iz roda *Salmonella* izolovane iz namirnica animalnog porijekla, kad se nalaze u formi biofilma.

Materijal i metode: Dezinficijensi su korišteni u koncentracijama od 0,5% natrijum-hipohlorit i benzalkonijum-hlorid, 3% vodonik-peroksid, i njihova aktivnost je ispitana tokom tretmana od pet minuta nakon inkubacije od 24 sata na temperaturi od 25°C i 37 °C.

Rezultati: Produkcija biofilma je bila najoptimalnija na 25°C, gdje je bilo 15 (21%) neproduktora, a 55 (79%) izolata je produkovalo biofilm sa prosječnom biomasom od 0,11. Na 37°C, 26 izolata (37%) nije stvorilo biofilm, dok su umjereni i slabi produktori bili gotovo ravnomjerno raspoređeni. Sobna temperatura je bila optimalna za produkciju biofilma u odnosu na 37°C ($p < 0,001$). Kad je u pitanju tretman biofilma, NaOCl je bilo najefikasniji, dok su vodonik-peroksid i benzalkonijum-hlorid pokazali podjednako dejstvo na obje temperature.

Zaključak: Iako se kvaternarni amonijumovi preparati najčešće koriste za čišćenje i dezinfekciju površina, ipak su pokazali najslabije dejstvo na planktonske sojeve salmonela, kao i na biofilme.

Ključne riječi: salmonele, biofilm, dezinficijensi.

ANTIBIOFILM EFFECT OF DISINFECTANTS AGAINST BIOFILM-PRODUCING STRAINS OF SALMONELLA SPP. ISOLATED FROM FOODS OF ANIMAL ORIGIN

Authors: JOVANA PANTELIĆ, Jelena Pantelić

Email: jovana.pantelic@student.med.unibl.org

Mentor: Assoc. Prof. Aleksandra Šmitran

Department of Microbiology and Immunology

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: *Salmonella* spp. are zoonotic bacteria that can infect humans and animals as free-living, planktonic forms and can survive on plants and non-living environments in the form of a sessile community called a biofilm. *Salmonella* spp. have great importance within the concept of "One Health" as the most important public health problem. If bacteria from foods of animal origin form biofilms on inanimate surfaces, they can survive for a long time on machines and surfaces and be a constant source of food contamination in catering and the food industry.

Aim: The aim of this paper was to compare the sensitivity to disinfectants (hydrogen peroxide, benzalkonium chloride, and sodium hypochlorite) against biofilm producers among bacteria belonging to the genus *Salmonella*, which are isolated from foods of animal origin.

Materials and Methods: We have tested 70 *Salmonella* strains detected in animal-originated food, which were treated with disinfectants (0.5% sodium hypochlorite and benzalkonium chloride, 3% hydrogen peroxide) for 5 minutes after overnight incubation at 25 °C and 37 °C.

Results: Biofilm production was optimal at 25 °C, with 15 (21%) isolates classified as non-producers and 55 (79%) isolates producing biofilm with an average biomass of 0.11. At 37 °C, 26 isolates (37%) did not form a biofilm, while moderate and weak producers were almost evenly distributed. Room temperature was optimal for biofilm production ($p < 0.001$) compared to 37 °C. When it comes to biofilm treatment, NaOCl was the most effective, while hydrogen peroxide and benzalkonium chloride showed equal effects at both temperatures.

Conclusion: Although quaternary ammonium disinfectants are most often used for cleaning and disinfecting surfaces, they showed the weakest effect on planktonic strains of *Salmonella*, as well as on biofilm-producing isolates.

Keywords: *Salmonella*; disinfectants; biofilm

ВОЛУМЕТРИЈСКА АНАЛИЗА И СЕГМЕНТАЦИЈА ХИПОКАМПУСА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АЛЦХАЈМЕРОВОМ БОЛЕСТИ

Аутор: ЛЕНА ТУЦАКОВ, Милица Ћировић

e-mail: tucakov.lena.1@gmail.com

Mentor: асист. др Радмила Перић

Центар за радиологију Универзитетског клиничког центра Војводине

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Увод: Алцхајмерова болест (АБ) представља водећи узрок деменције широм света, уз растући утицај на јавно здравље и друштвено-економске ресурсе. Упркос напретку у дијагностици, ефикасни третмани који би зауставили напредовање болести и даље нису доступни. Као највулнерабилнија мождана структура у АБ, хипокампус је кључан за разумевање болести и праћење терапије. Аутоматизоване методе сегментације, попут VolBrain платформе, омогућавају објективно и поновљиво мерење његовог волумена и сегмената на магнетно-резонантним снимцима (MRI). Поред тога, биомаркери из цереброспиналне течности (ЦСТ), укључујући А β амилоид, фосфорилисани тау (pTAU) и укупни тау (tTAU), представљају значајне показатеље неуродегенерације у АБ.

Циљеви: Упоредити укупни волумен хипокампуса и волумене његових сегмената између пацијената са Алцхајмеровом болешћу и здравих контрола, као и испитати потенцијалне корелације са биомаркерима из ЦСТ.

Материјали и методе: У студију је укључено 15 пацијената са клиничком дијагнозом АБ и 15 здравих контрола, усаглашених по старости, полу и интракранијалном волумену. Сви испитаници су подвргнути MRI снимању на апарату јачине 3 Тесла. Аутоматизована сегментација и волуметријска анализа хипокампуса спроведене су коришћењем VolBrain платформе. Вредности ЦСТ биомаркера упоређене су са добијеним волуменским параметрима.

Резултати: Пацијенти са АБ имали су значајно мањи укупни и леви волумен хипокампуса у поређењу са здравим контролама ($p < 0,01$). Додатно су уочена значајна смањења волумена ($p < 0,01$) у СА1 и СА4-DG субпољима. Нису утврђене значајне корелације између волумена хипокампуса и вредности ЦСТ биомаркера.

Закључак: Аутоматизована волуметријска анализа хипокампуса показала је изражену атрофију код пацијената са АБ, посебно у СА1 и СА4-DG субпољима. Ови резултати истичу значај волуметрије хипокампуса као биомаркера за процену неуродегенеративних промена у АБ.

Кључне речи: Алцхајмерова болест, хипокампус, MRI волуметрија, VolBrain, биомаркери цереброспиналне течности.

VOLUMETRIC ANALYSIS AND SEGMENTATION OF THE HIPPOCAMPUS IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

Authors: LENA TUCAKOV, Milica Ćirović

Email: tucakov.lena.1@gmail.com

Mentor: TA Radmila Perić

Department of Radiology, University Clinical Center of Vojvodina

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a leading cause of dementia worldwide, representing a growing public health and socioeconomic burden. Despite advances in diagnostic criteria, effective treatments capable of halting disease progression remain unavailable. As AD's most vulnerable brain structure, the hippocampus is crucial in understanding disease development and monitoring therapeutic outcomes. Automated segmentation methods, such as the VolBrain platform, provide objective and reproducible measurements of hippocampal and subfield volumes using high-resolution magnetic resonance imaging (MRI). In addition, cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, including A β amyloid, phosphorylated tau (pTAU), and total tau (tTAU), are recognized as important indicators of AD-related neurodegeneration.

Aim: To compare hippocampal and subfield volumes between patients with Alzheimer's disease and healthy controls, and to examine potential correlations with CSF biomarkers (A β , pTAU, tTAU).

Materials and Methods: The study included 15 patients with clinically diagnosed AD and 15 age- and sex-matched healthy controls. All participants underwent 3 Tesla MRI scanning. Automated hippocampal segmentation and volumetric analysis were performed using the VolBrain platform. CSF biomarker levels were analyzed and compared with hippocampal volumes.

Results: Patients with AD showed significantly reduced total and left hippocampal volumes compared to controls ($p < 0.01$). Additional significant volume reductions were found in the CA1 and CA4-DG subfields ($p < 0.01$). No significant correlations were observed between hippocampal volumes and CSF biomarker levels.

Conclusion: Automated hippocampal volumetry revealed notable atrophy in Alzheimer's disease, especially in the CA1 and CA4-DG subfields. These findings support the potential role of hippocampal volumetry as a complementary biomarker for assessing neurodegeneration in AD.

Keywords: Alzheimer's disease; hippocampus; MRI volumetry; VolBrain; cerebrospinal fluid biomarker

ПРЕДИКЦИЈА УБРЗАНОГ МОЖДАНОГ СТАРЕЊА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА HIV ИНФЕКЦИЈОМ: УЛОГА ВОЛУМЕНА ВЕНТРАЛНОГ ДИЕНЦЕФАЛОНА И ТАЛАМУСА

Аутор: МИЛИЦА ЋИРОВИЋ, Лена Туцаков

e-mail: cirovic.milica14@gmail.com

Ментор: асист. др Радмила Перић

Центар за радиологију Универзитетског клиничког центра Војводине

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Увод: HIV (human immunodeficiency virus) инфекција, и поред вирусолошке супресије постигнуте комбинованом антиретровирусном терапијом (сART), остаје повезана са неуролошким компликацијама и потенцијалним убрзаним старењем мозга. Процена разлике између хронолошке и биолошке старости мозга (Brain Age Gap – BAG) постаје све значајнији биомаркер неуродегенерације.

Циљ рада: Циљ студије био је да се испита да ли постоји статистички значајна разлика између хронолошке и процењене старости код HIV позитивних пацијената и здравих контрола, помоћу MRI снимака и volBrain софтвера са интегрисаним модулom за процену мождане старости, као и да се развију регресиони модели за поједине мождане структуре.

Материјал и методе: Сprovedена је ретроспективна студија која је обухватила 110 мушких испитаника подељених у две групе. Прву групу чинили су HIV позитивни пацијенти на терапији (N = 24) и без терапије (N = 48), док су другу групу чиниле здраве контроле (N = 38). VolBrain софтвер коришћен је за аутоматизовану волуметријску анализу MRI прегледа. Статистичка обрада укључивала је т-тестове и регресионе анализе.

Резултати: Код HIV позитивних пацијената забележена је статистички значајна разлика између хронолошке и процењене старости ($p < 0,05$), док код здравих контрола та разлика није била значајна. Волумени вентралног диенцефалона и таламуса показали су статистички значајан негативан предиктивни утицај на процењену старост ($p = 0,00$), док волумен предњег цингулатног гируса показује тенденцију ка значајности.

Закључак: Наши резултати указују на убрзано старење мозга код HIV позитивних пацијената, уз значајан допринос појединих можданих структура у предикцији биолошке старости.

Кључне речи: HIV инфекција, сART, таламус, вентрални диенцефалон, предњи цингулатни гирус.

PREDICTION OF ACCELERATED BRAIN AGING IN PATIENTS WITH HIV INFECTION: THE ROLE OF VENTRAL DIENCEPHALON AND THALAMIC VOLUME

Authors: MILICA ĆIROVIĆ, Lena Tucakov

Email: cirovic.milica14@gmail.com

Mentor: TA Radmila Perić

Department of Radiology, University Clinical Center of Vojvodina

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Despite effective viral suppression achieved through combination antiretroviral therapy (cART), HIV (human immunodeficiency virus) infection remains associated with neurological complications and potential accelerated brain aging. The difference between chronological and predicted brain age (Brain Age Gap – BAG) is emerging as an important biomarker of neurodegeneration.

Aim: The aim of this study was to determine whether a significant difference exists between chronological and estimated brain age in HIV-positive patients compared to healthy controls, using MRI scans and the volBrain software with an integrated brain age estimation module, as well as to develop regression models to assess the contribution of individual brain structures to predicted brain age.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted, including 110 male participants divided into two groups. The first group consisted of HIV-positive patients on therapy ($N = 24$) and those not receiving treatment ($N = 48$), while the second group included healthy controls ($N = 38$). Automated volumetric analysis of MRI scans was performed using the volBrain software. Statistical analysis included t-tests and regression analyses.

Results: A statistically significant difference between chronological and predicted brain age was observed in HIV-positive patients ($p < 0.05$), while no significant difference was found in healthy controls. The ventral diencephalon and thalamus volumes were significant negative predictors of predicted brain age ($p = 0.00$), while the volume of the anterior cingulate gyrus exhibited a trend toward statistical significance.

Conclusion: Our findings indicate accelerated brain aging in HIV-positive patients, with specific brain structures, such as the thalamus and the ventral diencephalon, contributing significantly to the prediction of biological brain age.

Keywords: HIV infection; cART; thalamus; ventral diencephalon; anterior cingulate gyrus

ANALIZA KOMPLIKACIJA KOD PACIJENATA SA KUŠINGOVIM SINDROMOM: RETROSPEKTIVNA STUDIJA

Autor: OLIVERA KOVAČEVIĆ

e-mail: oliverakoovacevic@gmail.com

Mentor: asist. dr Sonja Sedlarević

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine

Katedra za internu medicinu

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Kušingov sindrom predstavlja hronični hiperkortizolizam koji dovodi do razvoja brojnih metaboličkih, kardiovaskularnih, neuropsihijatrijskih i imunoloških komplikacija, sa značajnim povećanjem morbiditeta i mortaliteta obolelih. Endogeni Kušingov sindrom je najčešće uzrokovan ACTH-sekretujućim adenomom hipofize, a ređe adrenalnim tumorom ili ektopičnom produkcijom ACTH. Pravovremeno prepoznavanje i lečenje komplikacija ključno je za smanjenje nepovoljnih ishoda i poboljšanje kvaliteta života obolelih.

Cilj: Utvrđivanje učestalosti pojave komplikacija Kušingovog sindroma u vidu pojave dislipidemije i poremećaja glikoregulacije.

Materijal i metode: Ova studija je obuhvatila retrospektivnu analizu 49 pacijenata sa endogenim Kušingovim sindromom, lečenih ambulantno ili hospitalno na Klinici za endokrinologiju UKCV u periodu novembar 2020. – novembar 2024. Na osnovu laboratorijskih nalaza glikemije u dnevnom poluprofilu i glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) dobijen je uvid u postojanje poremećaja glikoregulacije u ispitivanoj populaciji, a na osnovu lipidskog profila izvršena je klasifikacija hiperlipoproteinemija prema Frederiksonu. Podaci su statistički obrađeni u programu JASP 0.19.3 i prikazani grafički.

Rezultati: Od ukupnog broja pacijenata, kod 69,39% pacijenata utvrđena je dislipidemija, dok je 63,27% imalo hiperglikemiju našte ili 2 h postprandijalno. Poremećen nivo HbA1c registrovan je kod 10,20% ispitanika, dok je kod većine (89,80%) HbA1c u granicama normale. Normalne vrednosti glukoze imalo je manje od pola (36,73%) ispitanika.

Zaključak: Na značajnu prevalenciju metaboličkih poremećaja kod pacijenata sa Kušingovim sindromom ukazuje činjenica da od ukupno 49 pacijenata, 34 (69,39%) ima dislipidemiju, dok 31 pacijent (63,27%) ima hiperglikemiju.

Ključne reči: Kušing, dislipidemija, hiperglikemija, metabolički poremećaji.

ANALYSIS OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CUSHING'S SYNDROME: A RETROSPECTIVE STUDY

Author: OLIVERA KOVAČEVIĆ

Email: oliverakoovacevic@gmail.com

Mentor: TA Sonja Sedlarević

Clinic for Endocrinology, Diabetes, and Metabolic Diseases, University Clinical Center of Vojvodina

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Cushing's syndrome is chronic hypercortisolism that leads to the development of numerous metabolic, cardiovascular, neuropsychiatric, and immunological complications, with a significant increase in morbidity and mortality. Endogenous Cushing's syndrome is most commonly caused by an ACTH-secreting pituitary adenoma, and less frequently by an adrenal tumor or ectopic ACTH production. Timely recognition and treatment of complications are crucial for reducing adverse outcomes and improving the quality of life of affected patients.

Aim: To determine the prevalence of complications of Cushing's syndrome in the form of dyslipidemia and impaired glucose regulation.

Materials and Methods: This study included a retrospective analysis of 49 patients with endogenous Cushing's syndrome, treated either on an outpatient or inpatient basis at the Clinic for Endocrinology at the University Clinical Center from November 2020 to November 2024. Based on laboratory findings of blood glucose levels in the daily glucose profile and glycated hemoglobin (HbA1c), the presence of impaired glucose regulation in the studied population was assessed. Lipid profiles were used to classify hyperlipoproteinemias according to Fredrickson's classification. Data were statistically processed using the JASP 0.19.3 software and presented graphically.

Results: Among all patients, dyslipidemia was confirmed in 69.39%, while 63.27% had fasting or 2-hour postprandial hyperglycemia. Elevated HbA1c levels were recorded in 10.20% of patients, while the majority (89.80%) had HbA1c values within the normal range. Fewer than half of the patients (36.73%) had normal glucose levels.

Conclusion: The significant prevalence of metabolic disorders in patients with Cushing's syndrome is indicated by the fact that, out of 49 patients, 34 (69.39%) have dyslipidemia, while 31 patients (63.27%) have hyperglycemia.

Keywords: Cushing; dyslipidemia; hyperglycemia; metabolic disorders

STAVOVI I MIŠLJENJE STUDENATA MEDICINE O HIDŽAMI

Autor: DOMINIK JURETA, Gojko Samardžić, Andrija Rosić

e-mail: dominik.jureta4@gmail.com

Mentor: prof. dr Siniša Ristić

Medicinski fakultet Foča Univerziteta u Istočnom Sarajevu

Uvod: Hidžama (eng. cupping therapy) je drevna metoda porijeklom iz kineske i arapske medicine. Zasniva se na stvaranju vakuuma pomoću čašica na tijelu. Postoji suha (samo vakuum) i mokra hidžama (uz male rezove na koži radi ispuštanja krvi). Ova praksa zahtijeva savremenu naučnu procjenu i regulaciju u modernom zdravstvenom sistemu.

Cilj: Cilj istraživanja bio je analizirati nivo znanja, stavove i profesionalna uvjerenja o hidžami kod studenata medicine.

Materijal i metode: Provedena je anonimna anketa na uzorku od 51 studenta medicine. Upitnik je obuhvatio pitanja o definiciji, naučnoj utemeljenosti, etičkim standardima, i spremnosti za preporuku pacijentima. Analizirane su frekvencije odgovora kako bi se utvrdili dominantni stavovi.

Rezultati: 86% studenata je upoznato s hidžamom, koju najčešće definišu kao komplementarnu medicinu uz savremene terapije (oko 27%). Stavovi su pretežno pozitivni (47%), pri čemu 55% ispitanika smatra da bi je trebalo koristiti kao dodatak klasičnoj medicini. Međutim, naglašen je oprez: 59% ispitanika smatra hidžamu samo djelimično naučno utemeljenom. 48% ispitanika bi je preporučilo pacijentima u specifičnim slučajevima.

Kvalifikacija i edukacija: Postoji snažan konsenzus da izvođenje mora biti regulisano. 67% ispitanika smatra da bi hidžamu trebalo da izvode isključivo doktori medicine i stomatologije s dodatnom obukom, zbog potrebe za poznavanjem anatomije i komplikacija. Gotovo isti procenat, 67% studenata, izražava želju za formalnom edukacijom o hidžami unutar studijskog programa.

Zaključak: Studenti medicine vide potencijal hidžame kao komplementarne metode, ali naglašavaju neophodnost naučne utemeljenosti i profesionalne regulacije. Rezultati ukazuju na to da bi teme o integrativnoj medicini, uključujući hidžamu, trebalo uvesti u medicinski kurikulum, kako bi se osigurala sigurna primjena isključivo od strane kvalifikovanih stručnjaka.

Ključne riječi: hidžama, cupping terapija, studenti medicine, komplementarna medicina.

ATTITUDES AND OPINIONS OF MEDICAL STUDENTS ABOUT HIJAMA

Authors: DOMINIK JURETA, Gojko Samardžić, Andrija Rosić

Email: dominik.jureta4@gmail.com

Mentor: Full Prof. Siniša Ristić

Faculty of Medicine, Foča, University of East Sarajevo

Introduction: Hijama (cupping therapy) is an ancient method originating from Chinese and Arabic medicine. It is based on creating a vacuum using a cup on the body. There is dry (vacuum-only) and wet hijama (with small cuts on the skin to drain blood). This practice requires contemporary scientific assessment and regulation in the modern health care system.

Aim: The aim of the research was to analyze the level of knowledge, attitudes, and professional beliefs about hijama among medical students.

Materials and Methods: An anonymous survey was conducted on a sample of 51 medical students. The questionnaire included questions about definition, scientific basis, ethical standards, and willingness to recommend to patients. Response frequencies were analyzed to determine dominant attitudes.

Results: 86% of students are familiar with hijama, which is most often defined as complementary medicine along with modern therapies (about 27%). Attitudes are predominantly positive (47%), with 55% of respondents believing that it should be used as a supplement to classical medicine. However, caution is emphasized: 59% of respondents consider hijama to be only partially scientifically based. 48% of respondents would recommend it to patients in certain cases.

There is a strong consensus that performance must be regulated. 67% of respondents believe that hijama should only be performed by doctors of medicine and dentistry with additional training due to the need for knowledge of anatomy and complications. Almost the same percentage (67% of students) expresses the desire for formal education about hijama within the study program.

Conclusion: Medical students see the potential of hijama as a complementary method, but emphasize the necessity of a scientific foundation and professional regulation. The results suggest that integrative medicine topics, including hijama, should be introduced into the medical curriculum to ensure safe practice only by qualified professionals.

Keywords: hijama; cupping therapy; medical students; complementary medicine

EFFECT OF DMLS PARAMETERS AND HEAT TREATMENT ON THE MICROSTRUCTURE, MECHANICAL PERFORMANCE, AND BIOFUNCTIONALITY OF Ti-6Al-4V ALLOY

Authors: ALICJA CHOSZCZYK, Paweł Kordziukiewicz, Wiktoria Nowak

Email: a.mierzejewska@pb.edu.pl

Mentor: Assist. Prof. Żaneta Anna Mierzejewska

Institute of Biomedical Engineering

Faculty of Mechanical Engineering, Białystok University of Technology

Introduction: Metallic biomaterials are widely applied in reconstructive surgery, including joint arthroplasty, maxillofacial surgery, and dentistry. Titanium alloys, particularly Ti-6Al-4V, are of special interest due to their low density, favorable mechanical properties, high corrosion resistance, and biocompatibility. Conventional processing methods, such as casting and plastic forming, are costly and technically challenging. In recent years, additive manufacturing technologies, especially Direct Metal Laser Sintering (DMLS), have emerged as promising alternatives.

Aim: The study aimed to verify the hypothesis that proper adjustment of DMLS manufacturing parameters, combined with heat treatment, enables the production of Ti-6Al-4V elements with high density, controlled microstructure, low porosity, and mechanical properties comparable to those obtained by conventional methods.

Materials and Methods: Ti-6Al-4V alloy specimens were fabricated using DMLS under varying laser power and scanning speed conditions. Heat treatments at different temperatures were performed to modify the as-sintered martensitic microstructure. Mechanical properties (Rm, Re, A, E), surface roughness, porosity, and microstructure were evaluated. Additionally, biofunctionality and cytotoxicity in simulated body fluids were assessed.

Results: Laser power and scanning speed significantly affected surface roughness and material density. Mechanical properties were strongly correlated with energy density and post-processing heat treatment. The as-sintered martensitic microstructure provided high strength but insufficient ductility and ferromagnetism, thus unsuitable for biomedical use. Heat treatment at 850 °C for 2 hours resulted in a two-phase microstructure with improved ductility, homogenized structure, and reduced anisotropy, while porosity remained nearly unchanged ($< 0.5\%$ at $100\text{--}127\text{ J/mm}^3$ energy density). Mechanical parameters Rm and Re decreased, whereas A and E increased, reflecting enhanced functional balance.

Conclusion: Optimized DMLS parameters combined with appropriate heat treatment allow the production of Ti-6Al-4V implants with desirable mechanical and structural characteristics, ensuring biofunctional performance comparable to conventionally processed alloys.

Keywords: titanium alloys; Ti-6Al-4V; DMLS; additive manufacturing; heat treatment; microstructure; mechanical properties; biomaterials

INFLUENCE OF PEROXIDE-BASED BLEACHING AND LASER ACTIVATION ON DENTAL COMPOSITE INTEGRITY

Authors: EWELINA ANCYPO, Milena Brzeska, Patrycja Skrodzka

Email: a.mierzejewska@pb.edu.pl

Mentor: Assist. Prof. Żaneta Anna Mierzejewska

Institute of Biomedical Engineering

Faculty of Mechanical Engineering, Białystok University of Technology

Introduction: Tooth whitening in the presence of dental restorations requires special consideration, as restorative materials respond differently to bleaching agents compared to natural dental tissues. Active bleaching substances may alter the physical and mechanical properties of composites, potentially compromising the integrity and longevity of restorations.

Aim: This study aimed to evaluate the impact of bleaching agents with different concentrations, as well as additional laser activation, on the properties of selected dental composites.

Materials and Methods: Four composite materials were selected: G-aenial Universal Flo (GC) and ESTELITE UNIVERSAL FLOW (Tokuyama Dental) with three different viscosity levels. Whitening procedures were performed using Opalescence gels (Ultradent) containing active agents at concentrations of 10%, 16%, and 40%. In addition, a subset of specimens was exposed to laser irradiation. Tribological tests, microscopic surface analyses, and microhardness measurements were carried out to assess the influence of bleaching protocols.

Results: The bleaching process resulted in adverse effects on the composites' properties. A reduction in microhardness, alterations in surface morphology, and increased wear susceptibility were observed. The degree of degradation was influenced by both the concentration of the bleaching agent and the use of laser activation. The observed changes are likely associated with polymer matrix degradation caused by hydrogen peroxide and carbamide peroxide present in bleaching gels.

Conclusion: Tooth whitening procedures, particularly those involving higher peroxide concentrations and laser activation, negatively affect the structural and mechanical properties of dental composites. These findings emphasize the need for clinicians to carefully consider restorative materials when planning whitening treatments in patients with composite fillings.

Keywords: tooth whitening; dental composites; bleaching agents; hydrogen peroxide; carbamide peroxide; microhardness; tribology

THE DISTRIBUTION OF *TPMT* GENE VARIANTS IN THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF SRPSKA: IMPLICATIONS FOR PERSONALIZED THIOPURINE THERAPY

Authors: SAOOD AHMED KHAN¹, Vanja Vidović², Jelena Bećarević¹, Irina Milovac², Stojko Vidović²

Email: vanja.vidovic@med.unibl.org

Mentor: Assist. Prof. Vanja Vidović

¹Faculty of Medicine, University of Banja Luka

²Department of Human Genetics, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: Thiopurine drugs are widely administered for autoimmune and inflammatory diseases, as well as malignancies. The enzyme thiopurine S-methyltransferase, encoded by the *TPMT* gene, plays a crucial role in drug metabolism. Knowledge of the frequency and distribution of *TPMT* allelic variants facilitates personalized treatment and prevention of adverse effects.

Aim: To investigate the frequency and distribution of the most prevalent *TPMT* allelic variants (*2, *3A, *3C) among the Caucasoid population in the Republic of Srpska. This distribution will help estimate risk for drug-related toxicity and allow tailored thiopurine use.

Materials and Methods: A total of 100 unrelated healthy volunteers from various regions of the Republic of Srpska were included. Genotyping for *2, *3A, and *3C allelic variants was performed using real-time PCR.

Results: Minor allele frequency for *2 was 0.23% (95% CI: 0,04–1,32%); *3B and *3C both had a frequency of 2.83% (95% CI: 1,63–4,88%). 5,66% of subjects were CT or TC genotype carriers for *3B and *3C, respectively. One (0.47%) carried the CG genotype for *2. Co-occurrence of heterozygous *3B and *3C genotypes indicated a *3A haplotype frequency of 2.83%. Among 12 carriers of the *3A genotype, 4 were female and 8 male, with no significant sex differences ($p > 0.05$). All genotype frequencies were in Hardy-Weinberg equilibrium.

Conclusion: Most subjects are likely to safely metabolize thiopurines at standard doses, but identifying intermediate metabolizers by genetic testing is necessary to prevent serious adverse reactions.

Keywords: *TPMT* gene; allelic variants; thiopurine; pharmacogenetics; genotyping; Republic of Srpska; personalized therapy

