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

19. Naučno-stručni skup

Studenti u susret nauci – StES 2026

ZBORNIK RADOVA

Medicinske i zdravstvene nauke

19th scientific conference

Students encountering science – StES 2026

PROCEEDINGS

Medical and Health Sciences

Banja Luka
2026.

Izdavači:
Univerzitet u Banjoj Luci

Studentski parlament Univerziteta u Banjoj Luci

Za izdavača:
Prof. dr Aleksandar Ostojić
Milan Stupar

Urednik/ci:
Mateja Vidaković, Kristijan Ćelić

Lektor za srpski jezik:
Ana Čugalj Matić

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 Goran Spasojević, prof. dr Irena Kuzmanović Radman, prof. dr Vlastimir Vlatković,
prof. dr Živana Gavrić, prof. dr Relja Suručić, prof. dr Dragana Tegeltija,
prof. dr Aleksandra Šmitran, prof. dr Bojan Stanetić, prof. dr Antonija Verhaz,
prof. dr Adriana Arbutina, prof. dr Sanja Špirić, prof. dr Nataša Trtić, prof. dr Tatjana Bućma,
prof. dr Nataša Bubić Pajić, prof. dr Janja Bojanić, prof. dr Svjetlana Stoisavljević Šatara,
prof. dr Saša Marin, prof. dr Aleksandra Đeri, prof. dr Suzana Savić, prof. dr Milorad Vujnić,
prof. dr Darko Golić, doc. dr Boris Dojčinović, doc. dr Arnela Cerić Banićević,
doc. dr Goran Bokan, doc. dr Sanja Jovičić, doc. dr Tatjana Roganović, doc. dr Ljiljana Božić,
doc. dr Milica Gajić Bojić, doc. dr Žana Maksimović, doc. dr Gabrijela Malešević,
asist. dr med. Darko Depčinski, asist. dr med. Irma Ovčina, asist. dr med. Novica Kalinić

SADRŽAJ

RADOVI:

BOŽANA GRANULA, KOMORBIDITETI I INICIJALNI LABORATORIJSKI PARAMETRI KOD HOSPITALIZOVANIH PACIJENATA SA INFLUENCOM: RETROSPEKTIVNA ANALIZA KLINIČKOG TOKA I ISHODA U SEZONI 2025/2026 9

JOVANA STANOJEV, FUNKCIONALNI STATUS I SVAKODNEVNE AKTIVNOSTI BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM 25

NEVENA SIMOVIĆ, NISKOENERGETSKE NANOEMULZIJE SA FERULINSKOM I KOFEINSKOM KISELINOM – FORMULACIONA ISTRAŽIVANJA I ANTIOKSIDATIVNI POTENCIJAL 35

HELENA KUZMANOVIĆ, STRUKTURNE MODIFIKACIJE PSIHODELIKA U CILJU RAZVOJA NEHALUCINOGENIH ANALOGA SA ANTIDEPRESIVNIM POTENCIJALOM 53

APSTRAKTI:

ALEKSA KABAŠIĆ, RAZLIČITI PROFILI BIOMARKERA U FUNKCIONALNIM I EHOKARDIOGRAFSKIM FENOTIPOVIMA SRČANE INSUFICIJENCIJE ... 67

ALEKSANDRA JOVANOVIĆ, Anđela Milutinović, Luka Stanković, METABOLIČKI SINDROM I HIPERTENZIJA KOD ŽENA: POVEZANOST ANTROPOMETRIJSKIH I BIOHEMIJSKIH PARAMETARA 69

ALEKSANDRA OLUŠKI, Filip Kapor, UPOREDNA ANALIZA CITOMORFOLOŠKIH I HISTOMORFOLOŠKIH KARAKTERISTIKA NODUSA ŠTITASTE ŽLEZDE: KORELACIJA FNA KATEGORIJE AUS/FLUS SA DEFINITIVNIM PATOHISTOLOŠKIM NALAZOM 71

ALMA MELKIĆ, Hana Vojić, dr med. Đorđe Pilipović, dr med. Aljoša Marić, PREVALENCA UROGENITALNIH INFEKCIJA I ANTIMIKROBNE OSJETLJIVOSTI KOD TRUDNICA SA HIPERTENZIJOM I DIABETES MELLITUSOM U REPUBLICI SRPSKOJ 73

ANA-MARIJA JOKIĆ, ANTROPOMETRIJSKI INDEKSI LICA I POLNE RAZLIKE KOD MLADIH ODRASLIH OSOBA 75

ANASTASIJA MIHAJLOVIĆ, Aleksa Kabašić, UPOREDNA ANALIZA KLINIČKIH KARAKTERISTIKA, FAKTORA RIZIKA I ISHODA LEČENJA KOD PACIJENATA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM SA I BEZ ST ELEVACIJE .. 77

ANASTASIJA NOVKOVIĆ, DIJAGNOSTIČKA VREDNOST KOLOR DOPLER ULTRASONOGRAFIJE U OTKRIVANJU AUTOIMUNOG TIREOIDITISA 79

ANDRIJANA ĆORIĆ, PREDIKTORI POSTOPERATIVNIH KOMPLIKACIJA NAKON OTVORENE I LAPAROSKOPSKE RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE 81

ANJA MIKIĆ, Dunja Stankić, KORELACIJA IZMEĐU SAMOPROCENE IZGLEDA TRUPA I UGLA ROTACIJE TRUPA MERENOG SKOLIOMETROM KOD

STUDENATA MEDICINSKE REHABILITACIJE 83
BOJANA KONČAR, Jelena Vidaković, KORELACIJA POJAVE KALCIFIKATA ZUBNE PULPE SA POJAVOM SISTEMSKIH OBOLJENJA 85
DEJAN PETRAŠ, Stefan Rokvić, Andrej Vučenović, PRIMJENA ANTIBIOTSKE TERAPIJE U ORALNOHIRURŠKIM INTERVENCIJAMA – PETOGODIŠNJA RETROSPEKTIVNA ANALIZA 87
DUNJA STANKIĆ, Anja Mikić, PROCENA UGLA ROTACIJE TRUPA MERENOG SKOLIOMETROM MEĐU STUDENTIMA MEDICINSKE REHABILITACIJE U ODNOSU NA BAVLJENJE SPORTOM 89
ЂОРЂЕ МАТОВИЋ, УТИЦАЈ ОБЛИКА ДЕМАРКАЦИЈЕ НА КОЛИЧИНУ РЕЗИДУАЛНОГ ЦЕМЕНТА КОД ФИКСНИХ НАДОКНАДА НА ИМПЛАНТАТИМА 91
FILIP KAPOR, Aleksandra Oluški, Anđela Kapor, KARAKTERISTIKE SPAVANJA, AKADEMSKO OPTEREĆENJE I DNEVNO FUNKCIONISANJE STUDENATA ZDRAVSTVENIH STRUKA: STUDIJA PRESJEKA 93
JELENA VIDAKOVIĆ, Bojana Končar, POVEZANOST REGULISANOSTI DIABETES MELLITUS TIPA 2 SA ORALNIM IZOLATIMA CANDIDA VRSTA 95
JOVANA ŠKELJIĆ, Đorđe Pilipović, PROCJENA NEFROPROTEKTIVNOG EFEKTA FINERENONA KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIPA 2 I HRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU: RETROSPEKTIVNO-PROSPEKTIVNA STUDIJA 97
KATARINA KISELICA, Denis Balej, UTICAJ HEMOLIZE NA AKTIVNOST ENZIMA KRVNE PLAZME 99
LUKA SMILJIĆ, DETEKCIJA MIKROORGANIZAMA POVEZANIH SA SEKSUALNO PRENOSIVIM INFEKCIJAMA I VISOKORIZIČNIH GENOTIPOVA HUMANOG PAPILOMA VIRUSA KOD PACIJENATA UZRASTA 20–30 GODINA 101
LUKA VIDOVIĆ, IN VITRO I IN SILICO ODREĐIVANJE INHIBITORNE AKTIVNOSTI POLIFENOLA NA ACETILHOLINESTERAZU 103
LJILJANA ILIĆ, NAVIKE U SPROVOĐENJU VEŽBI KOD PACIJENATA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM PRE I NAKON UVOĐENJA BIOLOŠKE TERAPIJE 105
MARIJA PETROVIĆ, ANALIZA PRIMENE ANALGETSKE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA PRELOMIMA DUGIH KOSTIJU U PRIJEMNOJ AMBULANTI URGENTNOG CENTRA 107
MILAN LOMIGORA, Srđan Petković, Strahinja Jevtić, ZNAČAJ PERTEHNETATNOG PREUZIMANJA U PROCENI ODGOVORA NA RADIOJODIDNU TERAPIJU KOD BOLESNIKA SA HIPERTIREOZOM 109
MINA JAKŠIĆ, Luka Smiljić, Tamara Kovač, POVEZANOST TyG INDEKSA, ODNOSA TG/HDL-C I CHG INDEKSA SA ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM KOD MLADIH I OSOBA SREDNJEG ŽIVOTNOG DOBA 111
NATALIJA BANOVIĆ, PONAŠANJE MLADIH U VEZI SA ZDRAVLJEM U VOJVODINI 113

NEDA JOTANOVIĆ, UTICAJ RESTRIKCIJE SNA NA INSULINSKU OSJETLJIVOST I HOMEOSTAZU GLUKOZE: FIZIOLOŠKI MEHANIZMI 115

NEDA JOTANOVIĆ, FIZIOLOŠKI ODGOVOR NA VREMENSKI OGRANIČENU ISHRANU: UTICAJ NA INSULINSKU OSJETLJIVOST, AUTOFAGIJU I SISTEMSKU INFLAMACIJU 117

NIKOLIJA PETKOVIĆ, Strahinja Jevtić, Milan Lomigora, UČESTALOST METABOLIČKIH POREMEĆAJA I METABOLIČKI POVEZANE STEATOTIČNE JETRE (MASLD) KOD OSOBA SA ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM MLAĐIH OD 50 GODINA 119

PETRA STOJANOVIĆ, Tijana Maksimović, Luka Stanković, RANI NEUROFIZIOLOŠKI PREDIKTORI KOGNITIVNOG I FUNKCIONALNOG OPORAVKA KOD PACIJENATA NAKON ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA 121

STEFAN DIMIĆ, Ana-Marija Jokić, BROJ TRANSFUNDOVANIH JEDINICA KRVNIH KOMPONENATA I DUŽINA BORAVKA U JEDINICI INTENZIVNOG LEČENJA NAKON ELEKTIVNIH KARDIOHIRURŠKIH OPERACIJA 123

СТРАХИЊА ЈЕВТИЋ, Милан Ломигора, Николија Петковић, УТИЦАЈ СУРУТКЕ И ТИКВИНОГ УЉА НА АКТИВНОСТ ЕНЗИМА ОКСИДАТИВНОГ СТРЕСА И АНТИОКСИДАТИВНЕ ЗАШТИТЕ КОД ПАЦОВА ХРОНИЧНО ИЗЛОЖЕНИХ ЕТАНОЛУ 125

SVETOZAR PETROVIĆ, Jelena Ikadinović, POVEZANOST POLA I STAROSTI PACIJENATA SA RECIDIVOM MIŠIĆNO-NEINVAZIVNOG KARCINOMA MOKRAĆNE BEŠIKE NAKON INTRAVEZIKALNE HEMOTERAPIJE 127

TAMARA KOVAČ, SAMOMEDIKACIJA ANTIBIOTICIMA KAO JAVNOZDRAVSTVENI IZAZOV: OBRASCI PONAŠANJA I POVEZANI FAKTORI 129

ADRIAN-FLORIN POPESCU, DEMOCRATIZING ELITE SPORTS TECH: METABOLIC AND BIOMECHANICAL EFFICACY OF CARBON-PLATED FOOTWEAR IN RECREATIONAL RUNNERS 131

RADOVI

https://doi.org/10.63356/stes.med.2026.001 УДК 613.25-06:578.832„2025/2026“

KOMORBIDITETI I INICIJALNI LABORATORIJSKI PARAMETRI KOD HOSPITALIZOVANIH PACIJENATA SA INFLUENCOM: RETROSPEKTIVNA ANALIZA KLINIČKOG TOKA I ISHODA U SEZONI 2025/2026

Autor: BOŽANA GRANULA
e-mail: bozanagranula0901@gmail.com
Mentor: asis. dr Darko Depčinski
Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Influenca je akutna virusna respiratorna infekcija izazvana virusima influence. Može se javiti sporadično, kao i u obliku epidemije ili pandemije. Određene grupe stanovništva imaju povećan rizik od hospitalizacije, potrebe za intenzivnim liječenjem, razvoja komplikacija i smrtnog ishoda.

Cilj: Analizirati demografske, laboratorijske i radiološke karakteristike, komorbiditete i komplikacije te identifikovati moguće faktore povezane sa potrebom za intenzivnim liječenjem i smrtnim ishodom kod pacijenata oboljelih od influence.

Materijal i metode: Retrospektivna analitička studija obuhvatila je 89 odraslih pacijenata hospitalizovanih u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske sa influencom potvrđenom RT-PCR metodom. Demografski, klinički, laboratorijski i radiografski podaci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije i analizirani primjenom deskriptivne i inferencijalne statistike.

Rezultati: Studija je obuhvatila 89 ispitanika, od kojih su 44 (49,44%) bile žene, a 45 (50,56%) muškarci. Prosječna starost iznosila je 68,26 godina. Najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija, a slijedili su dijabetes melitus, atrijalna fibrilacija i kardiomiopatije. Najčešće komplikacije bile su koinfekcije i akutna respiratorna insuficijencija, zatim akutna bubrežna insuficijencija i neurološke komplikacije. Uočena je nominalno statistički značajna povezanost HOBP-a ($p = 0,040$) i nižih vrijednosti limfocita ($p = 0,035$) sa potrebom za intenzivnim liječenjem, kao i prethodnog cerebrovaskularnog insulta sa smrtnim ishodom ($p = 0,048$). Međutim, ove povezanosti nisu zadržale statističku značajnost nakon korekcije za višestruka poređenja i potrebno ih je tumačiti oprezno.

Zaključak: Pacijenti hospitalizovani zbog influence pretežno su starije životne dobi i imaju višestruke komorbiditete, a najčešće komplikacije su koinfekcije i akutna respiratorna insuficijencija. Uočene moguće povezanosti sa težim tokom bolesti zahtijevaju oprezno tumačenje zbog ograničene veličine uzorka. Potrebna su dalja istraživanja na većem broju pacijenata.

Ključne riječi: influenca; hospitalizacija; komorbiditeti; komplikacije; faktori rizika; intenzivno liječenje; smrtni ishod

UVOD

Influenca je akutna virusna respiratorna infekcija izazvana virusom *Influenza* iz porodice *Orthomyxoviridae*. Virusi influence tipa A, B i C pripadaju ovoj porodici, a infekcije mogu imati sporadičan ili epidemijski karakter, dok virus tipa A može izazvati i pandemije. Virusi influence pokazuju tropizam prema epitelnim ćelijama respiratornog trakta.

Virusi gripa pokazuju česte antigenske promjene na površinskim glikoproteinima, poznate kao antigenski drift. Grip se češće javlja tokom hladnijeg dijela godine, naročito

u kasnu jesen i zimu, kada ljudi više vremena provode u zatvorenim, nedovoljno provjetrenim prostorima. Tipovi A i B mogu izazvati epidemije, dok tip A može izazvati i pandemije. Pandemija gripa 2009. godine izazvana je virusom influence A(H1N1), poznatim kao virus svinjskog gripa, nastalim reasortacijom genetskog materijala humanih, ptičijih i svinjskih virusa influence.

Pacijenti mogu imati blagu kliničku sliku ili simptome bez povišene tjelesne temperature, ali se bolest može manifestovati i febrilnošću. Najčešći opšti simptomi su groznica, jeza, mialgija, malaksalost i glavobolja, koji se javljaju naglo, uz respiratorne simptome kao što su sekrecija iz nosa, suhi kašalj i grlobolja. Gastrointestinalni simptomi, poput mučnine, povraćanja, dijareje i bolova u stomaku, češće se javljaju kod djece. Očni simptomi, kao što su suzenje, konjunktivitis, fotofobija i bolni pokreti očiju, rjeđi su. Osipi su opisani, ali nisu uobičajeni. Kod starijih osoba mogu se javiti malaksalost, vrtoglavica i slabost, čak i bez groznice. Znaci i simptomi nekomplikovanog gripa obično se povlače nakon 3–7 dana, mada kašalj i malaksalost mogu potrajati duže od dvije sedmice, posebno kod starijih osoba i pacijenata sa hroničnim bolestima pluća.

Komplikacije su najčešće respiratorne, a uključuju pneumoniju, akutnu respiratornu insuficijenciju i bakterijsku superinfekciju. Srčane komplikacije uključuju akutni infarkt miokarda, miokarditis, perikarditis i srčanu insuficijenciju. Bubrežne komplikacije mogu se manifestovati kao akutna bubrežna insuficijencija, a neurološke kao encefalitis, encefalopatija, meningoencefalitis i febrilne konvulzije. Ostale moguće komplikacije uključuju egzacerbaciju hroničnih bolesti, sepsu, sindrom toksičnog šoka i dehidrataciju.

Određene grupe stanovništva, kao što su djeca, starije osobe, trudnice i pacijenti sa hroničnim bolestima, mogu zahtijevati hospitalizaciju i liječenje u jedinici intenzivne njege te imaju povećan rizik od razvoja komplikacija i smrtnog ishoda [1].

Poznata je veća učestalost gripa kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP). Kod ovih pacijenata povećani su i smrtnost i potreba za intenzivnom njegom. Značajan dio morbiditeta i mortaliteta povezanih sa HOBP-om posljedica je akutnih pogoršanja. Ranije se smatralo da su egzacerbacije HOBP-a pretežno uzrokovane bakterijama, ali noviji dokazi ukazuju na povezanost respiratornih virusa sa 40–60% egzacerbacija ove bolesti [2]. Djeca sa urođenim bolestima smatraju se ranjivom populacijom zbog povećanog rizika od hospitalizacije usljed respiratornih komplikacija influence [3]. Meta-analiza je pokazala da je grip povezan sa težim komplikacijama kod osoba sa dijabetesom nego kod osoba bez dijabetesa te da je vakcinacija protiv gripa efikasna u prevenciji klinički značajnih ishoda kod odraslih osoba sa dijabetesom [4]. Povećana podložnost osoba sa astmom povezana je sa njihovom hroničnom bolešću disajnih puteva, a ne sa nesposobnošću razvoja efikasnog sistemskog antivirusnog imunog odgovora [5]. Trudnoća, naročito u trećem trimestru, bolesti srca i krvnih sudova, dijabetes i gojaznost mogu uticati na T-ćelijski odgovor i hroničnu upalu, praćenu povišenim koncentracijama proinflamatornih citokina kao što su interleukini IL-1, IL-6 i IL-8 te faktor tumorske nekroze α [6].

U dijagnostici influence, pored kliničke procjene, značajnu ulogu imaju laboratorijske i slikovne dijagnostičke metode. RT-PCR metoda predstavlja pouzdan referentni standard za detekciju i diferencijaciju virusa influence. Negativni rezultati drugih testova ne isključuju nužno infekciju, jer pouzdanost nalaza zavisi od vremena uzorkovanja, kvaliteta uzorka i kliničke slike pacijenta. Pored molekularne dijagnostike, u kliničkoj praksi koriste se brzi antigenski testovi, multipleks testovi u sertifikovanim laboratorijama i ćelijske kulture za specifičnu identifikaciju patogena. Kompletna krvna slika pomaže u procjeni sistemskog odgovora i mogućih sekundarnih infekcija, dok se radiografija (RTG) pluća primjenjuje za otkrivanje plućnih komplikacija, uključujući sekundarne bakterijske pneumonije, koje mogu izazvati, između ostalih, S. pneumoniae i H. influenzae [1].

U inicijalnoj fazi bolesti mogu se javiti neutropenija i limfopenija, dok se povišene vrijednosti CRP-a, prokalcitonina i PTA dovode u vezu sa većim mortalitetom. Vrijed-

nosti leukocita, neutrofila i CRP-a često su niže nego kod bakterijskih infekcija, što može olakšati diferencijalnu dijagnostiku [7, 8].

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Analiza demografske strukture: utvrditi distribuciju pacijenata prema polu i starosnoj dobi.
2. Evaluacija laboratorijskih i radioloških nalaza: prikazati učestalost odstupanja apsolutnog broja leukocita, limfocita, monocita i neutrofila, vrijednosti inflamatornog markera CRP-a i enzima CK te patoloških promjena na radiografiji pluća pri prijemu u bolnicu.
3. Analiza komorbiditeta: utvrditi učestalost i vrste pridruženih hroničnih oboljenja kod pacijenata sa influencom.
4. Evidentiranje komplikacija: utvrditi učestalost akutnih komplikacija tokom bolesti.
5. Poređenje grupa: uporediti preminule i preživjele pacijente, kao i pacijente liječene u Klinici za intenzivnu medicinu i one liječene na ostalim klinikama, prema komorbiditetima, radiografskim nalazima i inicijalnim laboratorijskim parametrima radi identifikacije mogućih faktora povezanih sa težinom bolesti i smrtnim ishodom.

MATERIJAL I METODE

Ova retrospektivna studija sprovedena je na uzorku od 89 odraslih pacijenata hospitalizovanih u periodu od novembra 2025. do juna 2026. godine, kod kojih je dijagnoza infekcije virusom influence potvrđena referentnom RT-PCR metodom. U studiju su uključeni isključivo odrasli hospitalizovani pacijenti sa laboratorijski potvrđenom infekcijom, što ograničava mogućnost uopštavanja nalaza na sve oboljele od influence. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije dostupne u kliničkom informacionom sistemu i uneseni u namjenski kreiranu tabelu u programu Microsoft Excel.

Za istraživanje su korištene apsolutne vrijednosti leukocita, neutrofila, limfocita i monocita, kao i vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i enzima kreatin-kinaze (CK). Iz medicinske dokumentacije preuzeti su i nalazi radiografije srca i pluća te podaci o komorbiditetima, komplikacijama i ishodu liječenja. Laboratorijske analize obavljene su u laboratoriji Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske. Za klasifikaciju parametara korišteni su referentni intervali navedene laboratorije. Referentne vrijednosti apsolutnog broja leukocita iznosile su 3,4–9,7 $\times 10^9$/L, neutrofila 2,06–6,49 $\times 10^9$/L, limfocita 1,19–3,35 $\times 10^9$/L, a monocita 0,12–0,84 $\times 10^9$/L. Referentni interval CRP-a iznosio je 0–5 mg/L, a CK 0–170 U/L.

Statistička obrada podataka sprovedena je primjenom deskriptivne i inferencijalne statistike. Kategoričke varijable prikazane su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su kontinuirane varijable predstavljene medijanom i interkvartilnim rasponom, odnosno prvim i trećim kvartilom (Q1–Q3). Za ispitivanje povezanosti kategoričkih varijabli korišten je Fisherov egzaktni test, dok su razlike u raspodjeli kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne grupe ispitane Mann–Whitney U testom. Korištene su dvostrane egzaktne p-vrijednosti. Za kontrolu greške usljed višestrukih poređenja primijenjena je Holm–Bonferronijeva korekcija na 19 statističkih poređenja po ispitivanom ishodu. Prag statističke značajnosti postavljen je na $p < 0,05$, a rezultati su tumačeni uz uvažavanje eksplorativnog karaktera analize i ograničene veličine uzorka.

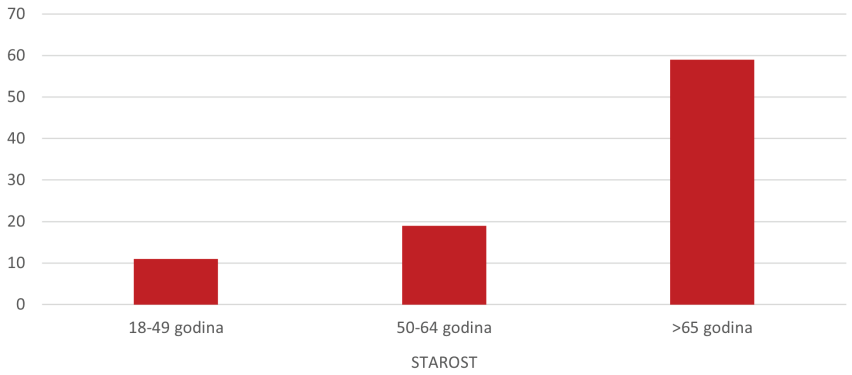
Istraživanje je odobrio Etički odbor Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske.

REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 89 hospitalizovanih pacijenata oba pola. Kod svih pacijenata infekcija virusom influence tipa A potvrđena je RT-PCR metodom. U uzorku su bile 44 žene (49,44%) i 45 muškaraca (50,56%). Na Klinici za infektivne bolesti hospitalizovana su 64 pacijenta, a na Klinici za plućne bolesti 25 pacijenata. Najmlađi ispitanik imao je 24 godine, a najstariji 99 godina. Prosječna starost iznosila je 68,26 godina. U starosnoj grupi od 18 do 49 godina bilo je 11 pacijenata (12,36%), u grupi od 50 do 64 godine 19 (21,35%), a u grupi starijih od 65 godina 59 (66,29%) pacijenata (Tabela br. 1) (Grafikon br. 1).

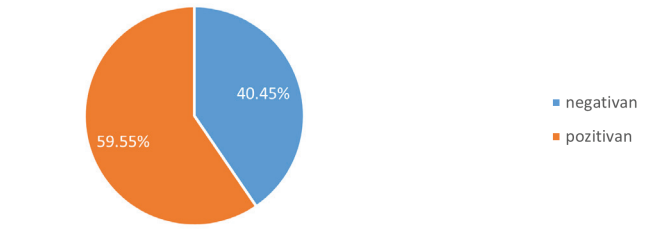
		N	%
POL	**Muškarci**	45	50,56%
	Žene	44	49,44%
STAROST	**18–49 godina**	11	12,36%
	50–64 godina	19	21,35%
	>65 godina	59	66,29%
UKUPNO		89	100,00%

Tabela 1. Polna i starosna struktura ispitivanih pacijenata



Grafikon 1. Distribucija pacijenata prema starosti

U okviru procjene respiratornog statusa hospitalizovanih pacijenata analizirana je učestalost patoloških infiltrativnih promjena na radiografiji grudnog koša, pri čemu su nalazi klasifikovani kao pozitivni ili negativni. Patološke promjene registrovane su kod 53 bolesnika (59,55%), dok je uredan radiografski nalaz zabilježen kod 36 bolesnika (40,45%) (Grafikon br. 2).

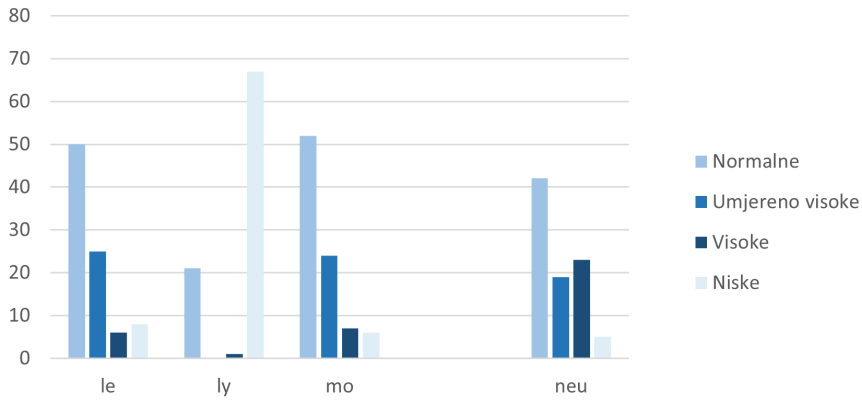


Grafikon 2. Distribucija pacijenata prema RTG nalazu pluća

Prema apsolutnim vrijednostima leukocita, neutrofila, limfocita i monocita pacijenti su klasifikovani u četiri kategorije: niske, normalne, umjereno povišene i visoke vrijednosti. Za leukocite je referentni interval iznosio 3,4–9,7 × 10^9/L. Vrijednosti ispod donje granice klasifikovane su kao niske, vrijednosti iznad gornje granice, a ispod 20 × 10^9/L kao umjereno povišene, dok su vrijednosti iznad 20 × 10^9/L označene kao visoke. Referentni interval neutrofila iznosio je 2,06–6,49 × 10^9/L. Vrijednosti iznad gornje granice, a ispod 9,73 × 10^9/L smatrane su umjereno povišenim, a vrijednosti iznad 9,73 × 10^9/L visokim. Za limfocite je korišten referentni interval 1,19–3,35 × 10^9/L, pri čemu su vrijednosti iznad gornje granice, a ispod 5,02 × 10^9/L klasifikovane kao umjereno povišene, a vrijednosti iznad 5,02 × 10^9/L kao visoke. Za monocite je referentni interval bio 0,12–0,84 × 10^9/L. Vrijednosti iznad gornje granice, a ispod 1,32 × 10^9/L klasifikovane su kao umjereno povišene, a vrijednosti iznad 1,32 × 10^9/L kao visoke. Vrijednosti ispod donje granice pojedinog referentnog intervala klasifikovane su kao niske (Tabela br. 2; Grafikon br. 3).

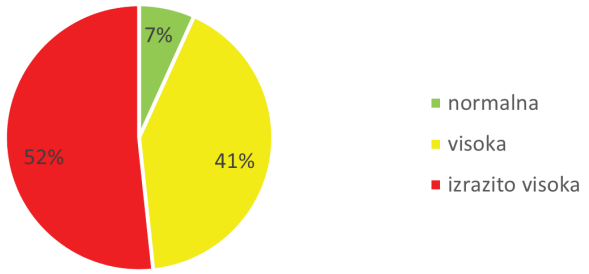
		leukociti	neutrofili	limfociti	monociti
vrijednosti	niske	8 (8,99%)	5 (5,62%)	67 (75,28%)	6 (6,74%)
	normalne	50 (56,18%)	42 (47,19%)	21 (23,60%)	52 (58,43%)
	umjereno visoke	25 (28,09%)	19 (21,35%)	0 (0,00%)	24 (26,97%)
	visoke	6 (6,74%)	23 (25,84%)	1 (1,12%)	7 (7,86%)
	ukupno	89 (100%)	89 (100%)	89 (100%)	89 (100%)

Tabela 2. Broj pacijenata sa niskim, normalnim, umjereno povišenim i visokim vrijednostima hematoloških parametara



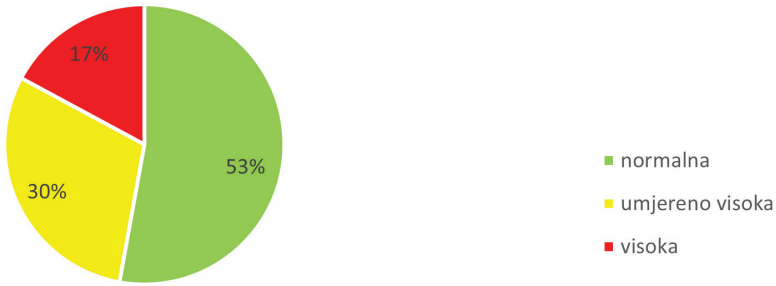
Grafikon 3. Distribucija pacijenata prema hematološkim vrijednostima

Pored apsolutnih vrijednosti leukocita, neutrofila, limfocita i monocita iz medicinske dokumentacije preuzete su i inicijalne vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu, biomarkera akutne faze zapaljenja. Kao referentne uzimane su vrijednosti do 5 mg/L. Normalne vrijednosti registrovane su kod šest pacijenata (6,74%). Povišenim vrijednostima smatrane su one iznad referentne granice, a ispod 100 mg/L, i zabilježene su kod 37 pacijenata (41,57%). Izrazito povišene vrijednosti, veće od 100 mg/L, registrovane su kod 46 pacijenata (51,69%) (Grafikon br. 4).



Grafikon 4. Prikaz distribucije broja pacijenata spram vrijednosti CRP

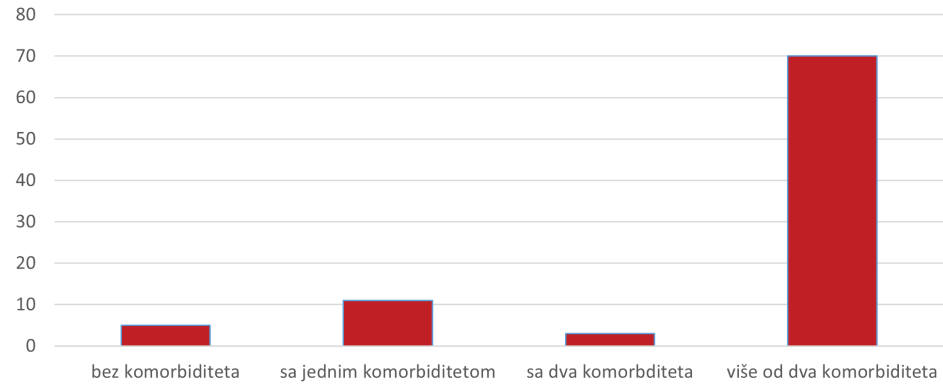
Vrijednosti enzima kreatin-kinaze podijeljene su u tri kategorije. Gornja granica referentnog intervala iznosila je 170 U/L. Umjereno povišenim vrijednostima smatrane su one iznad referentnog intervala, a najviše do trostruke gornje granice normale, odnosno 510 U/L. Kao visoke vrijednosti označene su one iznad 510 U/L. Od 70 pacijenata sa dostupnim nalazima CK, 37 (52,86%) imalo je vrijednosti u referentnom intervalu, 21 (30,00%) imao je umjereno povišene vrijednosti, dok je 12 pacijenata (17,14%) imalo izrazito povišene vrijednosti. Raspodjela je prikazana na Grafikonu br. 5.



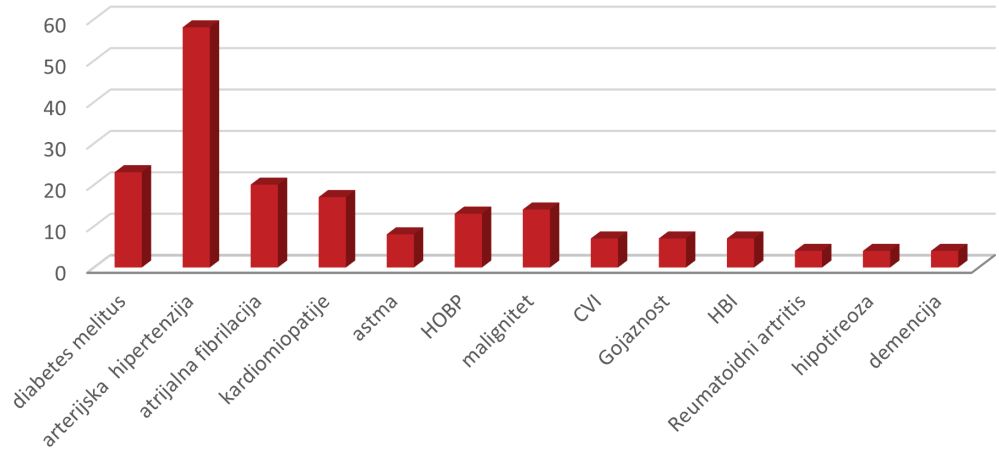
Grafikon 5. Prikaz distribucije pacijenata prema vrijednostima enzima CK

Analizom komorbiditeta dobijenih iz medicinske dokumentacije pacijenata utvrđeno je da je pet (5,62%) pacijenata bilo bez komorbiditeta, 11 (12,36%) pacijenata je imalo jedan komorbiditet, dok su dva komorbiditeta bila prisutna kod tri (3,37%) pacijenata. Ostalih 70 (78,65%) pacijenata imalo je više od dvije hronične bolesti. (Grafikon br. 6). Analizom zastupljenosti hroničnih pratećih oboljenja u ispitivanom uzorku od 89 pacijenata oboljelih od influence utvrđeno je da je najčešći komorbiditet bila arterijska hipertenzija, prisutna kod 58 pacijenata (65,17%). Slijedili su dijabetes melitus kod 23 pacijenta (25,84%), atrijalna fibrilacija kod 20 (22,47%) i kardiomiopatije kod 17 pacijenata (19,10%). Maligne bolesti registrovane su kod 14 pacijenata (15,73%), hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) kod 13 (14,61%), dok je bronhijalna astma bila prisutna kod osam pacijenata (8,99%). Cerebrovaskularni insult (CVI), gojaznost i hronična bubrežna insuficijencija zabilježeni su kod po sedam pacijenata (7,87%), dok su reumatoidni artritis, hipotireoza i demencija registrovani kod po četiri pacijenta (4,49%).

Distribucija i učestalost ovih hroničnih oboljenja u ispitivanom uzorku prikazane su na Grafikonu br. 7



Grafikon 6. Distribucija pacijenata prema broju komorbiditeta



Grafikon 7. Distibucija hroničnih pratećih oboljenja u studiranom uzorku (N=89)

Analizom kliničkog toka i ishoda liječenja utvrđeno je da se akutna respiratorna insuficijencija javila kod 25 pacijenata (28,09%). Isti broj pacijenata (28,09%) imao je koinfekciju. Akutna bubrežna insuficijencija zabilježena je kod 10 bolesnika (11,24%), dok su neurološke komplikacije, poput encefalitisa, encefalopatije i meningoencefalitisa, registrovane kod sedam ispitanika (7,87%). Teže vaskularne i kardiovaskularne komplikacije, uključujući infarkt miokarda i plućnu tromboemboliju, javile su se kod po dva pacijenta (2,25%). Liječenje u Klinici za intenzivnu medicinu bilo je potrebno za 15 oboljelih (16,85%), dok je smrtni ishod registrovan kod pet pacijenata (5,62%). Jedan pacijent sa smrtnim ishodom liječen je u Klinici za intenzivnu medicinu (Tabela br. 3).

parametar	broj pacijenata (N)	%
koinfekcija	25	28,09%
akutna respiratorna insuficijencija	25	28,09%
akutna bubrežna insuficijencija	10	11,24%
neurološke komplikacije	7	7,87%
infarkt miokarda	2	2,25%
plućna tromboembolija	2	2,25%
liječeni na Klinici za intenzivnu medicinu	15	16,85%
letalni ishod	5	5,62%
liječeni na KIM sa letalnim ishodom	1	1,12%

Tabela 3. Učestalost kliničkih komplikacija, potrebe za intenzivnim liječenjem i ishoda bolesti kod hospitalizovanih pacijenata sa influencom

Povezanost komorbiditeta i radiografskog nalaza sa potrebom za intenzivnim liječenjem i smrtnim ishodom ispitana je Fisherovim egzaktnim testom. Od ukupno 89 hospitalizovanih pacijenata oboljelih od influence, 15 (16,85%) liječeno je u Klinici za intenzivnu medicinu, dok je smrtni ishod zabilježen kod pet pacijenata (5,62%).

Hronična opstruktivna bolest pluća bila je zastupljenija među pacijentima liječenim u intenzivnoj medicini (33,33%) u poređenju sa ostalim pacijentima (10,81%), uz nominalno statistički značajnu povezanost (p = 0,040; OR = 4,13; 95% CI: 1,12–15,14). Pozitivan RTG nalaz bio je češći kod pacijenata liječenih u intenzivnoj medicini (80,00%) nego kod ostalih (55,41%), ali razlika nije bila statistički značajna (p = 0,091) (Tabela br. 4).

U analizi smrtnog ishoda, prethodni cerebrovaskularni insult bio je evidentiran kod 40,00% preminulih i 5,95% preživjelih pacijenata, uz nominalno statistički značajnu povezanost (p = 0,048; OR = 10,53; 95% CI: 1,42–78,19). Za ostale ispitivane komorbiditete i RTG nalaz nije utvrđena statistički značajna povezanost sa smrtnim ishodom. Zbog malog broja smrtnih ishoda i višestrukih poređenja, navedene rezultate potrebno je tumačiti kao eksplorativne. (Tabela br. 5).

Varijabla	KIM (N=15)	Van KIM-a (N=74)	*p*-vrijednost	Nominalna značajnost
RTG	12 (80,00%)	41 (55,41%)	0,091	nije prisutna
Koinfekcija	7 (46,67%)	18 (24,32%)	0,114	nije prisutna
Arterijska hipertenzija	9 (60,00%)	49 (66,22%)	0,768	nije prisutna
Dijabetes melitus	5 (33,33%)	18 (24,32%)	0,522	nije prisutna
Atrijalna fibrilacija	6 (40,00%)	14 (18,92%)	0,094	nije prisutna
Kardiomiopatije	5 (33,33%)	13 (17,57%)	0,174	nije prisutna
Astma	0 (0,00%)	9 (12,16%)	0,347	nije prisutna
HOBP	5 (33,33%)	8 (10,81%)	**0,040**	**prisutna**
Maligniteti	1 (6,67%)	13 (17,57%)	0,449	nije prisutna
Cerebrovaskularni insult	1 (6,67%)	6 (8,11%)	1,000	nije prisutna
Gojaznost	2 (13,33%)	5 (6,76%)	0,336	nije prisutna
HBI	3 (20,00%)	4 (5,41%)	0,090	nije prisutna

Tabela 4. Kliničke karakteristike pacijenata liječenih u Klinici za intenzivnu medicinu u odnosu na ostale pacijente.

varijabla	Preminuli (N=5)	Preživjeli (N=84)	*p*-vrijednost	Nominalna značajnost
RTG	3 (60,00%)	50 (59,52%)	1,000	ne postoji
Koinfekcija	1 (20,00%)	24 (28,57%)	1,000	ne postoji
Arterijska hipertenzija	3 (60,00%)	55 (65,48%)	1,000	ne postoji
Dijabetes melitus	0 (0,00%)	23 (27,38%)	0,322	ne postoji
Atrijalna fibrilacija	1 (20,00%)	19 (22,62%)	1,000	ne postoji
Kardiomiopatije	2 (40,00%)	16 (19,05%)	0,265	ne postoji
Astma	0 (0,00%)	9 (10,71%)	1,000	ne postoji
HOBP	1 (20,00%)	12 (14,29%)	0,555	ne postoji
Maligniteti	1 (20,00%)	13 (15,48%)	0,584	ne postoji
Cerebrovaskularni insult	2 (40,00%)	5 (5,95%)	**0,048**	**postoji**
Gojaznost	0 (0,00%)	7 (8,33%)	1,000	ne postoji
HBI	1 (20,00%)	6 (7,14%)	0,343	ne postoji

Tabela 5. Distribucija komorbiditeta kod preživjelih i preminulih pacijenata

Poređenjem inicijalnih laboratorijskih parametara i životne dobi između pacijenata liječenih u Klinici za intenzivnu medicinu (KIM) i ostalih pacijenata utvrđene su niže vrijednosti limfocita u grupi intenzivno liječenih. Medijana limfocita kod pacijenata liječenih u KIM-u iznosila je 0,72 (Q1–Q3: 0,44–0,86; IQR: 0,42), dok je kod ostalih pacijenata iznosila 0,97 (Q1–Q3: 0,56–1,28; IQR: 0,72). Mann–Whitneyjevim U-testom utvrđena je nominalno statistički značajna razlika (U = 363,5; p-exact = 0,035), koja nije zadržala statističku značajnost nakon Holm–Bonferronijeve korekcije za višestruka poređenja (p-Holm = 0,665).

Kod pacijenata liječenih u KIM-u zabilježene su više medijane ukupnih leukocita (10,65 naspram 8,46) i C-reaktivnog proteina (189,20 mg/L naspram 103,70 mg/L), ali bez statistički značajnih razlika (p-exact = 0,682 i p-exact = 0,612). Ni za ostale ispitivane laboratorijske parametre, uključujući neutrofile, monocite i kreatin-kinazu, nisu utvrđene nominalno statistički značajne razlike između grupa. Distribucija životne dobi takođe se nije statistički značajno razlikovala između pacijenata liječenih u KIM-u (medijana 74,00 godine; Q1–Q3: 61,00–77,00) i ostalih pacijenata (medijana 72,50 godina; Q1–Q3: 58,75–79,25; p-exact = 0,822; p-Holm = 1,000). Rezultati su prikazani u Tabeli br. 6.

Analizom inicijalnih laboratorijskih parametara u odnosu na smrtni ishod nisu utvrđene nominalno statistički značajne razlike između preminulih (N = 5) i preživjelih pacijenata (N = 84). Medijana CRP-a bila je viša kod preminulih pacijenata (136,60 mg/L; Q1–Q3: 122,55–276,00) u poređenju sa preživjelima (93,35 mg/L; Q1–Q3: 40,28–211,73), ali bez statistički značajne razlike (p-exact = 0,150). Slično tome, medijana CK bila je viša kod preminulih (374,00 naspram 156,50), ali razlika nije bila statistički značajna (p-exact = 0,128). Ni vrijednosti leukocita, neutrofila, limfocita i monocita nisu pokazale statistički značajne razlike između grupa.

Životna dob nije se statistički značajno razlikovala između preminulih (medijana 74,00 godine; Q1–Q3: 68,00–86,00) i preživjelih pacijenata (medijana 72,50 godina; Q1–Q3: 58,25–78,75; p-exact = 0,305; p-Holm = 1,000). Nakon Holm–Bonferronijeve korekcije nijedan analizirani laboratorijski parametar nije pokazao statistički značajnu povezanost sa smrtnim ishodom (Tabela br. 7).

Parametar	N KIM	Medijana (Q1–Q3) KIM	N Van KIM-a	Medijana (Q1–Q3) Van KIM-a	p exact	p Holm
Leukociti	15	10,65 (3,18–18,20)	74	8,46 (4,96–10,89)	0,682	1,000
Neutrofili	15	8,63 (2,70–16,29)	74	6,05 (3,47–9,09)	0,511	1,000
Limfociti	15	0,72 (0,44–0,86)	74	0,97 (0,56–1,28)	**0,035**	0,665
Monociti	15	0,62 (0,27–0,98)	74	0,59 (0,40–0,94)	0,747	1,000
CRP	15	189,20 (9,90–307,60)	74	103,70 (41,13–207,53)	0,612	1,000
CK	13	88,00 (48,50–547,50)	57	168,00 (102,50–387,50)	0,392	1,000
Životna dob	15	74,00 (61,00–77,00)	74	72,50 (58,75–79,25)	0,822	1,000

Tabela 6. Poređenje životne dobi i laboratorijskih parametara pacijenata liječenih u Klinici za intenzivnu medicinu i na ostalim klinikama

Parametar	N Preminuli	Medijana (Q1–Q3) Preminuli	N Preživjeli	Medijana (Q1–Q3) Preživjeli	p exact	p Holm
Leukociti	5	8,44 (5,37–13,21)	84	8,52 (4,78–12,07)	0,899	1,000
Neutrofili	5	7,27 (4,61–11,45)	84	5,88 (3,29–9,97)	0,561	1,000
Limfociti	5	0,71 (0,35–0,96)	84	0,90 (0,54–1,27)	0,250	1,000
Monociti	5	0,65 (0,29–0,72)	84	0,59 (0,38–0,98)	0,637	1,000
CRP	5	136,60 (122,55–276,00)	84	93,35 (40,28–211,73)	0,150	1,000
CK	4	374,00 (175,50–2761,00)	66	156,50 (65,50–363,25)	0,128	1,000
Životna dob	5	74,00 (68,00–86,00)	84	72,50 (58,25–78,75)	0,305	1,000

Tabela 7. Poređenje životne dobi i laboratorijskih parametara pacijenata sa smrtnim ishodom i preživjelih pacijenata

DISKUSIJA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su hospitalizovani pacijenti sa laboratorijski potvrđenom influencom pretežno osobe starije od 65 godina, sa visokom zastupljenošću hroničnih oboljenja, među kojima prednjači arterijska hipertenzija, dok je gotovo jednaka distribucija uočena među polovima. Ključni nalazi ove studije ukazuju na moguću povezanost prisustva hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) i nižih inicijalnih vrijednosti limfocita sa potrebom za liječenjem u Klinici za intenzivnu medicinu (16,85%), dok je prethodni cerebrovaskularni insult pokazao moguću povezanost sa smrtnim ishodom (5,62%). Iako su ove povezanosti bile nominalno statistički značajne, nijedna nije zadržala statističku značajnost nakon korekcije za višestruka poređenja. Zbog toga ih je potrebno tumačiti kao potencijalne pokazatelje težeg toka bolesti, uz neophodan oprez usljed relativno malog broja ispitanika i malog apsolutnog broja letalnih ishoda (n = 5).

U istraživanju najveći udio hospitalizovanih pacijenata činile su osobe starije od 65

godina (66,29%), što je u skladu sa rezultatima velikih epidemioloških istraživanja koja ukazuju na povećanu učestalost težih oblika influence u starijoj populaciji. U Sjedinjenim Američkim Državama odrasle osobe starosti 65 godina i više dosljedno su imale najviše stope hospitalizacije povezane sa influencom tokom analiziranih sezona, pri čemu su posebno visoke stope zabilježene među osobama starosti 75–84 godine i 85 godina i više. Takođe, u periodu od sezone 2011/2012. do 2022/2023. godine utvrđeno je da je čak 95,4% hospitalizovanih pacijenata starijih od 65 godina imalo najmanje jedno pridruženo hronično oboljenje. Najčešći komorbiditeti kod pacijenata starijih od 50 godina bili su gojaznost, arterijska hipertenzija, hronični metabolički poremećaji, HOBP i kardiovaskularne bolesti [9]. Ovi nalazi odgovaraju demografskoj i kliničkoj strukturi našeg uzorka, u kojem je čak 78,65% pacijenata imalo više od dva pridružena hronična oboljenja. Ipak, uprkos visokoj zastupljenosti starijih pacijenata, u našem istraživanju životna dob nije pokazala statistički značajnu povezanost sa potrebom za intenzivnim liječenjem niti sa smrtnim ishodom. Ovakav rezultat može se djelimično objasniti činjenicom da su u obje poređene grupe dominirali pacijenti starije životne dobi, kao i ograničenom veličinom uzorka.

Analizom komorbiditeta u ovom istraživanju utvrđeno je da je najčešće pridruženo oboljenje bila arterijska hipertenzija (65,17%), praćena dijabetesom (25,84%), atrijalnom fibrilacijom (22,47%) i kardiomiopatijama. Slična zastupljenost kardiovaskularnih i metaboličkih oboljenja opisana je i u drugim istraživanjima hospitalizovanih pacijenata sa influencom. U studiji koja je obuhvatila 382 pacijenta starija od 65 godina utvrđeno je da je arterijska hipertenzija bila prisutna kod 48% pacijenata sa pneumonijom i 46% pacijenata bez pneumonije. Dijabetes melitus tip 2 bio je prisutan kod približno petine ispitanika, dok je demencija registrovana kod 21% pacijenata, nezavisno od prisustva pneumonije [10]. U našem istraživanju arterijska hipertenzija bila je zastupljenija, dok je demencija zabilježena kod svega 4,49% pacijenata. Ove razlike mogu biti posljedica različitih karakteristika ispitivanih populacija, posebno starosne strukture, kriterijuma uključivanja i načina evidentiranja hroničnih bolesti. Ipak, rezultati oba istraživanja potvrđuju da značajan dio hospitalizovanih pacijenata sa influencom ima već postojeća hronična oboljenja, koja mogu dodatno komplikovati klinički tok infekcije.

Posebnu pažnju u našem istraživanju privukla je hronična opstruktivna bolest pluća, registrovana kod 14,61% hospitalizovanih pacijenata. HOBP je bila prisutna kod 33,33% pacijenata liječenih u Klinici za intenzivnu medicinu, naspram 10,81% pacijenata liječenih na ostalim klinikama. Utvrđena je nominalno statistički značajna povezanost ($p = 0,040$), uz odnos šansi od 4,13 (95% CI: 1,12–15,14). Ovakav nalaz u skladu je sa ranijim istraživanjima koja ukazuju da pacijenti sa HOBP-om imaju povećan rizik od razvoja respiratornih komplikacija, hospitalizacije i potrebe za intenzivnim liječenjem tokom infekcije virusom influence. Poznato je da respiratorne virusne infekcije imaju značajnu ulogu u nastanku akutnih egzacerbacija HOBP-a, pri čemu se procjenjuje da su respiratorni virusi povezani sa 40–60% egzacerbacija ove bolesti [2]. Prisustvo već narušene plućne funkcije kod ovih pacijenata može doprinijeti težem podnošenju akutne respiratorne infekcije. Međutim, u našem istraživanju povezanost HOBP-a sa intenzivnim liječenjem utvrđena je samo na nivou pojedinačnog statističkog poređenja, te se ne može smatrati definitivno potvrđenim nezavisnim faktorom rizika.

Dobijeni rezultati mogu se uporediti i sa istraživanjem sprovedenim u Kini tokom epidemije influence tipa A 2009. godine. U grupi od 76 pacijenata, HOBP je bila prisutna kod 12 ispitanika, patološke promjene na radiografiji grudnog koša kod 23 pacijenta, dok je 15 pacijenata zahtijevalo liječenje u jedinici intenzivne njege [6]. U našem istraživanju liječenje u Klinici za intenzivnu medicinu bilo je potrebno kod 15 od ukupno 89 pacijenata (16,85%), što predstavlja nešto manji udio u odnosu na navedenu kinesku studiju. U oba istraživanja HOBP je bila prisutna kod približno 15% oboljelih, dok su radiografske promjene u našem uzorku registrovane kod većeg udjela hospitalizovanih pacijenata.

Međutim, prilikom poređenja ovih rezultata potrebno je uzeti u obzir razlike u sezonama influence, karakteristikama ispitivanih populacija i kriterijumima za intenzivno liječenje.

Patološke infiltrativne promjene na radiografiji grudnog koša registrovane su kod više od polovine naših ispitanika, što ukazuje na značajnu zastupljenost plućnih manifestacija bolesti u hospitalizovanoj populaciji. Pozitivan radiografski nalaz bio je češći kod pacijenata liječenih u Klinici za intenzivnu medicinu (80,00%) nego kod pacijenata liječenih na ostalim klinikama (55,41%). Ipak, ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,091$). Takođe, nije utvrđena statistički značajna povezanost između pozitivnog radiografskog nalaza i smrtnog ishoda ($p = 1,000$). Iako radiografija pluća ima važnu ulogu u otkrivanju respiratornih komplikacija influence, dobijeni rezultati ukazuju da prisustvo infiltrativnih promjena samo po sebi nije bilo dovoljno za razlikovanje pacijenata prema ishodu liječenja. Stoga je radiografske nalaze potrebno tumačiti zajedno sa kliničkim stanjem, laboratorijskim parametrima i prisutnim komorbiditetima.

Posmatrajući akutne komplikacije, u našem istraživanju najčešće su registrovane akutna respiratorna insuficijencija i koinfekcije, prisutne kod po 28,09% pacijenata. Akutna bubrežna insuficijencija javila se kod 11,24% oboljelih, dok su neurološke komplikacije, uključujući encefalitis, encefalopatiju i meningoencefalitis, registrovane kod 7,87% pacijenata. Rjeđe su zabilježene ozbiljne kardiovaskularne komplikacije, poput infarkta miokarda i plućne tromboembolije. Ovakva distribucija komplikacija ukazuje da influenca kod hospitalizovanih pacijenata ne predstavlja isključivo respiratorno oboljenje, već može biti praćena poremećajima funkcije drugih organskih sistema. Prisustvo hroničnih kardiovaskularnih, metaboličkih i respiratornih oboljenja dodatno naglašava potrebu za sveobuhvatnom procjenom kliničkog stanja ovih pacijenata.

Pored HOBP-a, u našem istraživanju posebnu pažnju privukla je povezanost prethodnog cerebrovaskularnog insulta sa smrtnim ishodom. Prethodni cerebrovaskularni insult bio je evidentiran kod 40,00% preminulih i 5,95% preživjelih pacijenata, uz nominalno statistički značajnu povezanost ($p = 0,048$; OR = 10,53; 95% CI: 1,42–78,19). Ovakav nalaz može ukazivati na veću osjetljivost pacijenata sa prethodnim cerebrovaskularnim oboljenjima na teži tok akutne infekcije. Međutim, s obzirom na to da je u istraživanju zabilježeno svega pet smrtnih ishoda, od kojih su dva bila kod pacijenata sa prethodnim cerebrovaskularnim insutlom, dobijeni odnos šansi praćen je veoma širokim intervalom pouzdanosti. Takođe, povezanost nije potvrđena nakon korekcije za višestruka poređenja. Zbog toga nije moguće pouzdano zaključiti da prethodni cerebrovaskularni insult predstavlja nezavisan prediktor smrtnog ishoda kod pacijenata oboljelih od influence, već je ovaj nalaz potrebno dodatno ispitati na većem uzorku.

Pored komorbiditeta, značajan dio ovog istraživanja bio je usmjeren na analizu inicijalnih laboratorijskih parametara i njihove moguće povezanosti sa težinom bolesti. Najizraženije odstupanje u hematološkim nalazima predstavljala je limfopenija, koja je registrovana kod 75,28% hospitalizovanih pacijenata. Ovaj nalaz odgovara ranijim zapažanjima da infekcija virusom influence može biti praćena smanjenjem broja limfocita i drugim promjenama u leukocitnoj formuli [7,8]. Poređenjem pacijenata liječenih u Klinici za intenzivnu medicinu sa ostalim hospitalizovanim pacijentima utvrđene su niže medijane limfocita u grupi intenzivno liječenih (0,72 naspram 0,97). Razlika je bila nominalno statistički značajna ($p = 0,035$), ali nije zadržala statističku značajnost nakon Holm–Bonferronijeve korekcije ($p = 0,665$). Ipak, visoka učestalost limfopenije i uočena razlika između grupa ukazuju da bi apsolutni broj limfocita mogao predstavljati koristan parametar za dalja istraživanja procjene težine influence.

U istraživanju sprovedenom u Chongqingu u Kini, koje je obuhvatilo poređenje pacijenata oboljelih od influence tipa A i tipa B, utvrđene su više vrijednosti leukocita, odnosa neutrofila i limfocita, C-reaktivnog proteina i serumskog amiloida A kod pacijenata sa influencom tipa A [11]. U našem istraživanju povišene vrijednosti leukocita registrovane

su kod približno trećine pacijenata, dok su povišene vrijednosti neutrofila zabilježene kod gotovo polovine ispitanika. Međutim, između pacijenata liječenih u Klinici za intenzivnu medicinu i ostalih pacijenata nisu utvrđene statistički značajne razlike u vrijednostima leukocita i neutrofila. Također, nisu utvrđene značajne razlike u ovim parametrima između preminulih i preživjelih pacijenata. Potrebno je naglasiti da je navedeno kinesko istraživanje analiziralo razlike između tipova virusa influence, dok je naše istraživanje bilo usmjereno na povezanost laboratorijskih parametara sa tokom i ishodom liječenja. Zbog različitih istraživačkih ciljeva, rezultati nisu u potpunosti neposredno uporedivi.

C-reaktivni protein predstavlja jedan od najčešće korištenih laboratorijskih pokazatelja inflamatornog odgovora. U našem istraživanju povišene vrijednosti CRP-a registrovane su kod velike većine hospitalizovanih pacijenata, pri čemu je kod 46 ispitanika zabilježena vrijednost veća od 100 mg/L. Medijana CRP-a bila je viša kod pacijenata liječenih u Klinici za intenzivnu medicinu (189,20 mg/L) u odnosu na ostale pacijente (103,70 mg/L), ali razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,612$). Slično tome, više vrijednosti CRP-a zabilježene su kod preminulih pacijenata u odnosu na preživjele (136,60 mg/L naspram 93,35 mg/L), ali ni ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,150$). U istraživanju sprovedenom u Šangaju 2013. godine, CRP je identifikovan kao dugoročni prediktor smrtnosti kod pacijenata oboljelih od influence A (H7N9) [7]. Iako su u našem istraživanju uočene numerički više vrijednosti CRP-a kod pacijenata sa težim tokom bolesti i smrtnim ishodom, statistička analiza nije potvrdila njegovu prognostičku vrijednost. Razlike između rezultata mogu biti povezane sa veličinom uzorka, karakteristikama ispitivanih pacijenata, tipom virusa influence i analiziranim ishodima.

Analizom vrijednosti kreatin-kinaze, koje su bile dostupne za 70 pacijenata, utvrđeno je da je 47,14% ispitanika imalo vrijednosti iznad referentnog opsega, uključujući 17,14% sa vrijednostima većim od trostruke gornje granice normale. Povišene vrijednosti ovog enzima mogu ukazivati na oštećenje mišićnog tkiva, ali nisu specifične isključivo za virusnu infekciju niti za težinu influence. U našem istraživanju medijana CK bila je viša kod preminulih nego kod preživjelih pacijenata (374,00 U/L naspram 156,50 U/L); međutim, razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,128$). Također, nije utvrđena statistički značajna povezanost vrijednosti CK sa potrebom za intenzivnim liječenjem. Ove rezultate potrebno je tumačiti uzimajući u obzir da vrijednosti ovog laboratorijskog parametra nisu bile dostupne za sve ispitanike, kao i da mali broj smrtnih ishoda ograničava mogućnost donošenja pouzdanih zaključaka.

Iako su prethodna istraživanja ukazala na povećan rizik od komplikacija influence kod pacijenata sa dijabetes melitusom, bronhijalnom astmom i drugim hroničnim oboljenjima [4–6], u našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna povezanost ovih komorbiditeta sa potrebom za intenzivnim liječenjem ili smrtnim ishodom. Odsustvo statističke značajnosti ne znači nužno odsustvo njihove kliničke važnosti. Na rezultate su mogli uticati mala veličina pojedinih podgrupa, istovremeno prisustvo više hroničnih bolesti i mali broj neželjenih ishoda. Također, zbog ograničene veličine uzorka nije bilo moguće pouzdano procijeniti nezavisan doprinos pojedinačnih komorbiditeta uz istovremeno prilagođavanje za druge potencijalno značajne faktore.

Prilikom interpretacije rezultata potrebno je uzeti u obzir nekoliko ograničenja istraživanja. Studija je retrospektivnog karaktera i obuhvatila je 89 pacijenata hospitalizovanih u jednoj zdravstvenoj ustanovi tokom jedne sezone influence, što ograničava mogućnost generalizacije rezultata na širu populaciju. Posebno ograničenje predstavlja mali broj pacijenata sa smrtnim ishodom ($n = 5$), što umanjuje statističku snagu analize i povećava nepreciznost procijenjenih povezanosti. S obzirom na to da su analizirani isključivo hospitalizovani pacijenti sa RT-PCR potvrđenom infekcijom, nije moguće procijeniti učestalost komplikacija i faktore rizika u ukupnoj populaciji oboljelih od influence. Dodatno, nisu analizirani svi potencijalno značajni faktori, kao što su vakcinalni status, vrijeme proteklo

od početka simptoma do hospitalizacije, primijenjena antivirusna terapija i uticaj tipa virusa influence. Višestruka statistička poređenja zahtijevala su primjenu Holm–Bonferronijeve korekcije, nakon koje nijedna od uočenih nominalnih povezanosti nije ostala statistički značajna. Stoga je rezultate potrebno posmatrati prvenstveno kao eksplorativne nalaze koji mogu poslužiti za oblikovanje budućih istraživačkih hipoteza.

U cjelini, rezultati ovog istraživanja potvrđuju da se među hospitalizovanim pacijentima sa influencom nalazi visok udio osoba starije životne dobi i pacijenata sa višestrukim hroničnim oboljenjima. Posebno su uočene moguće povezanosti HOBP-a i nižih inicijalnih vrijednosti limfocita sa potrebom za intenzivnim liječenjem, kao i prethodnog cerebrovaskularnog insulta sa smrtnim ishodom. Iako navedeni nalazi nisu potvrđeni nakon korekcije za višestruka poređenja, njihova klinička relevantnost zaslužuje dalju procjenu. Dobijeni rezultati ukazuju na značaj sveobuhvatnog sagledavanja komorbiditeta, laboratorijskih nalaza i respiratornog statusa pacijenata pri procjeni težine influence, dok su za pouzdanije utvrđivanje nezavisnih prognostičkih faktora neophodna istraživanja na većim uzorcima.

ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja, može se zaključiti da su među hospitalizovanim pacijentima sa laboratorijski potvrđenom influencom preovladavale osobe starije od 65 godina, sa visokom zastupljenošću hroničnih oboljenja i višestrukih komorbiditeta. Najčešće pridruženo oboljenje bila je arterijska hipertenzija, zatim dijabetes melitus, atrijalna fibrilacija i kardiomiopatije. Od akutnih komplikacija najčešće su registrovane akutna respiratorna insuficijencija i koinfekcije.

Liječenje u Klinici za intenzivnu medicinu bilo je potrebno kod 16,85% pacijenata, dok je smrtni ishod zabilježen kod 5,62% ispitanika. Jedan pacijent sa smrtnim ishodom liječen je na Klinici za intenzivnu medicinu.

Analizom kliničkih i laboratorijskih parametara uočena je moguća povezanost hronične opstruktivne bolesti pluća i nižih inicijalnih vrijednosti limfocita sa potrebom za intenzivnim liječenjem, kao i prethodnog cerebrovaskularnog insulta sa smrtnim ishodom. Međutim, navedene povezanosti nisu zadržale statističku značajnost nakon korekcije za višestruka poređenja, zbog čega ih treba tumačiti oprezno.

Iako pojedini klinički i laboratorijski parametri nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa težinom bolesti i smrtnim ishodom, njihova procjena ostaje važan dio sveobuhvatnog pristupa hospitalizovanim pacijentima sa influencom. Kod velikog dijela ispitivane populacije prisutno je više pridruženih bolesti, naročito kod starijih pacijenata, koji mogu biti podložniji razvoju težeg oblika infekcije. Dobijeni rezultati naglašavaju značaj pravovremenog prepoznavanja pacijenata sa hroničnim oboljenjima i mogućim pokazateljima težeg toka influence.

Glavno ograničenje istraživanja predstavljaju relativno mali uzorak i mali broj smrtnih ishoda, budući da su u studiju uključeni samo hospitalizovani pacijenti sa pozitivnim RT-PCR testom, što ograničava statističku snagu analize i mogućnost pouzdanog izdvajanja nezavisnih prognostičkih faktora. Zbog toga su potrebna dalja istraživanja na većem broju pacijenata, uz analizu dodatnih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja, kako bi se preciznije utvrdili faktori povezani sa težinom i ishodom influence kod hospitalizovanih pacijenata.

LITERATURA

[1] Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, Wentworth DE, Monto AS. Influenza. Lancet. 2022 Aug 27;400(10353):693-706. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00982-5.

[2] Mallia P, Johnston SL. Influenza infection and COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007;2(1):55-64. doi: 10.2147/copd.2007.2.1.55.
[3] Kodaira M, Hasan MS, Grossman Y, Guerrero C, Guo L, Liu A, et al. Risk of cardiovascular events after influenza infection-related hospitalizations in adults with congenital heart disease: A nationwide population based study. Am Heart J. 2024 Dec;278:93-105. doi: 10.1016/j.ahj.2024.08.023.
[4] Dicembrini I, Silverii GA, Clerico A, Fornengo R, Gabutti G, Sordi V, et al. Influenza: Diabetes as a risk factor for severe related-outcomes and the effectiveness of vaccination in diabetic population. A meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2023 Jun;33(6):1099-1110. doi: 10.1016/j.numecd.2023.03.016.
[5] Wark PAB. Why are people with asthma more susceptible to influenza? Eur Respir J. 2019 Oct 24;54(4):1901748. doi: 10.1183/13993003.01748-2019.
[6] Guo X, Chen Y, Li X, Kong H, Yang S, Ye B, et al. Dynamic variations in the peripheral blood lymphocyte subgroups of patients with 2009 pandemic H1N1 swine-origin influenza A virus infection. Virol J. 2011 May 10;8:215. doi: 10.1186/1743-422X-8-215.
[7] Lu S, Li T, Xi X, Chen Q, Liu X, Zhang B, et al. Prognosis of 18 H7N9 avian influenza patients in Shanghai. PLoS One. 2014 Apr 2;9(4):e88728. doi: 10.1371/journal.pone.0088728.
[8] Zhou Y, Xu L, Zhong X, Guo X, Ma Q. Differentiating bacterial from viral respiratory tract infections using CRP, SAA, and blood routine parameters: A retrospective cohort study. Clinics (Sao Paulo). 2025 Jan-Dec;80:100845. doi: 10.1016/j.clinsp.2025.100845.
[9] Naquin A, O'Halloran A, Ujamaa D, Sundaresan D, Masalovich S, Cummings CN, et al. Laboratory-Confirmed Influenza-Associated Hospitalizations Among Children and Adults - Influenza Hospitalization Surveillance Network, United States, 2010-2023. MMWR Surveill Summ. 2024 Oct 31;73(6):1-18. doi: 10.15585/mmwr.ss7706a1.
[10] Aronen M, Viikari L, Kohonen I, Vuorinen T, Hämeenaho M, Wuorela M, et al. Respiratory tract virus infections in the elderly with pneumonia. BMC Geriatr. 2019 Apr 16;19(1):111. doi: 10.1186/s12877-019-1125-z.
[11] Huang P, Jiang X, Liao Y. Analysis of epidemiological characteristics of influenza viruses in Fengdu district, Chongqing, China, from 2022 to 2024. Virol J. 2025 Oct 17;22(1):335. doi: 10.1186/s12985-025-02959-5.

IMPACT OF COMORBIDITIES AND INITIAL LABORATORY PARAMETERS ON CLINICAL COURSE AND OUTCOMES OF PATIENTS HOSPITALIZED WITH INFLUENZA DURING THE 2025/2026 SEASON

Author: BOŽANA GRANULA
E-mail: bozanagranula0901@gmail.com
Mentor: TA Darko Depčinski
University Clinical Center of the Republic of Srpska
Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: Influenza is an acute viral respiratory infection caused by the influenza virus and may occur sporadically or in the form of epidemics and pandemics. Specific population groups may require hospitalization and intensive care and may develop complications and experience fatal outcomes.

Aim: To analyze demographic, laboratory and radiological characteristics, comorbidities, and complications, as well as to identify risk factors associated with the need for intensive care and fatal outcomes among patients with influenza.

Materials and Methods: This retrospective analytical study included 89 adult patients hospitalized at the University Clinical Center of the Republic of Srpska, in whom influenza was confirmed by RT-PCR. Demographic, clinical, laboratory, and radiological data were collected from medical records and analyzed using descriptive and inferential statistical methods.

Results: The study included 89 participants, of whom 44 (48.86%) were female, and 45 (51.14%) were male. The mean age was 68.26 years. Among hospitalized patients, the most common comorbidity was arterial hypertension, followed by diabetes mellitus, atrial fibrillation, and cardiomyopathy. The most frequently recorded complications were coinfections and acute respiratory failure, followed by acute kidney injury and neurological complications. An initial association was observed between COPD ($p = 0.040$) and lower lymphocyte counts ($p = 0.035$) and the need for intensive care, as well as between a history of stroke and fatal outcome ($p = 0.048$). However, these associations did not retain statistical significance after correction for multiple comparisons and should therefore be interpreted with caution.

Conclusion: Patients hospitalized due to influenza infection were predominantly older adults with multiple comorbidities, with coinfections and respiratory failure being the most common complications. Initial indicators of severe disease require cautious interpretation due to the limited sample size, highlighting the need for further studies.

Keywords: influenza; hospitalization; comorbidities; complications; risk factors; intensive care unit; fatal outcome

https://doi.org/10.63356/stes.med.2026.002 УДК 616.72-002.77:331.101.4

FUNKCIONALNI STATUS I SVAKODNEVNE AKTIVNOSTI BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Autor: JOVANA STANOJEV
E-mail: jovanastanojev23@gmail.com
Mentor: doc. dr sc. med. Tanja Janković
Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Uvod: Aktivnost reumatoidnog artritisa i teškoće pri obavljanju svakodnevnih zadataka predstavljaju različite aspekte opterećenja bolešću.

Cilj: Ispitati povezanost aktivnosti bolesti sa funkcionalnim statusom, simptomima i teškoćama na poslu i u domaćinstvu kod bolesnika koji primaju biološke ili ciljane sintetske lekove.

Materijal i metode: Studija preseka obuhvatila je 85 odraslih bolesnika u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad. Aktivnost bolesti procenjena je indeksima DAS28 i CDAI, funkcionalni status upitnikom HAQ, uticaj bolesti upitnikom RAID, a radna i kućna produktivnost upitnikom WPS-RA. Povezanost je ispitana Pirsonovim koeficijentom korelacije.

Rezultati: Prosečan HAQ indeks iznosio je 0,44 ± 0,40. Više vrednosti DAS28 i CDAI bile su povezane sa većim funkcionalnim ograničenjima ($r = 0,578$ i $r = 0,576$, redom, za obe korelacije $p < 0,001$). Umor je imao najviši prosečan skor među domenima upitnika RAID (4,51 ± 2,37 na skali od 0 do 10). Viši HAQ indeks bio je povezan sa većim brojem dana kada su bolesnici zbog artritisa imali pomoć u kući ($r = 0,519$, $p < 0,001$).

Zaključak: Veća aktivnost bolesti bila je povezana sa izraženijim funkcionalnim ograničenjima. Umor i potreba za pomoći u kući izdvojili su se kao važni aspekti svakodnevnog života ispitanika.

Ključne reči: reumatoidni artritis; funkcionalni status; umor; radna produktivnost

UVOD

Reumatoidni artritis je sistemska autoimunska bolest koju karakteriše hronično zapaljenje sinovijalnih zglobova. Bol, otok i oštećenje zglobova mogu otežati hvatanje predmeta, oblačenje i kretanje. Sposobnost bolesnika da obavlja te zadatke važan je pokazatelj posledica bolesti (1).

U lečenju se, uz konvencionalne sintetske lekove, koriste biološki i ciljani sintetski lekovi koji menjaju tok bolesti. Poslednjoj grupi pripadaju inhibitori Janus kinaza, među kojima su baricitinib i tofacitinib (2). Čak i kada je aktivnost bolesti niska, klinički indeksi daju malo podataka o tome koliko se osoba zamara ili u kojoj joj je meri potrebna pomoć u domaćinstvu. Takvi podaci su značajni i za planiranje rehabilitacije (3).

Cilj je bio da se ispita povezanost aktivnosti bolesti sa funkcionalnim statusom, simptomima i teškoćama u obavljanju radnih i kućnih aktivnosti kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom lečenih biološkim ili ciljanim sintetskim lekovima.

MATERIJAL I METODE

Studija preseka sprovedena je u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad uz odobrenje etičkog odbora (odluka broj 14/2024-29). Uključeno je 85 punoletnih bolesnika oba pola sa dijagnozom reumatoidnog artritisa. U uzorku su bili zastupljeni bolesnici na biološkim i ciljanim sintetskim lekovima. Minimalno trajanje terapije bilo je šest meseci. Bila je dozvoljena istovremena primena konvencionalnih lekova koji menjaju tok bolesti i kortikosteroida u dozi do 10 mg dnevno. Bolesnici u IV anatomskom stadijumu prema Steinbrockeru bili su isključeni. Svi učesnici dali su pisani informisani pristanak.

Opštim upitnikom prikupljeni su podaci o trajanju bolesti, terapiji, obrazovanju i radnom statusu. Aktivnost bolesti procenjena je indeksima *DAS28* (*Disease Activity Score* za 28 zglobova) i *CDAI* (*Clinical Disease Activity Index*). Funkcionalna sposobnost procenjena je upitnikom *HAQ* (*Health Assessment Questionnaire*). Indeks obuhvata osam domena svakodnevnog funkcionisanja. Vrednosti su u rasponu od 0 do 3, a viša vrednost označava veća ograničenja.

Uticaj bolesti procenjen je upitnikom *RAID* (*Rheumatoid Arthritis Impact of Disease*). Bolesnici su ocenili bol, funkcionalna ograničenja, umor, teškoće sa spavanjem, fizičko i emocionalno blagostanje i suočavanje sa bolešću. Svaki domen ocenjuje se na skali od 0 do 10, pri čemu viša vrednost označava veće opterećenje (4).

Upitnik *WPS-RA* (*Work Productivity Survey*) obuhvata odsustvo sa posla, smanjenu produktivnost, teškoće u obavljanju kućnih i društvenih aktivnosti i potrebu za pomoći tokom prethodnog meseca (5). Depresivni simptomi procenjeni su upitnikom *PHQ-9* (*Patient Health Questionnaire*), koji obuhvata devet stavki o simptomima tokom prethodne dve nedelje. Za procenu opšteg zdravstvenog stanja korišćen je i *EQ-5D*.

Numeričke varijable prikazane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom (SD), a kategorijske brojem i procentom ispitanika. Povezanost je procenjena Pirsonovim koeficijentom korelacije. Za poređenje više terapijskih grupa korišćena je analiza varijanse. Prag statističke značajnosti bio je $p < 0,05$. Analize su sprovedene u programu *IBM SPSS Statistics* 25. Poređenja prema dužini lečenja prikazana su opisno. Broj dostupnih odgovora naveden je za svaki pokazatelj kada se razlikovao od ukupnog broja ispitanika.

REZULTATI

Od 85 ispitanika, 72 (84,7%) bile su žene, a 51 (60,0%) ispitanik imao je između 54 i 74 godine. Kod 42 ispitanika (49,4%) bolest je trajala duže od deset godina. Najzastupljeniji lek bio je tocilizumab (Actemra), koji su primala 32 ispitanika (37,6%). Baricitinib ili tofacitinib primalo je 19 ispitanika.

Karakteristika	Broj (%)	Karakteristika	Broj (%)
Pol: ženski	72 (84,7)	Pol: muški	13 (15,3)
Starost: 23–33 godine	2 (2,4)	Starost: 34–43 godine	7 (8,2)
Starost: 44–53 godine	25 (29,4)	Starost: 54–74 godine	51 (60,0)
Bolest: < 5 godina	10 (11,8)	Bolest: 5–10 godina	33 (38,8)
Bolest: > 10 godina	42 (49,4)	Kortikosteroidi: da	11 (12,9)
Terapija: < 5 godina	42 (49,4)	Terapija: 5–10 godina	43 (50,6)
Olumiant	18 (21,2)	Actemra	32 (37,6)
Simptomi	8 (9,4)	Hyrimoz	3 (3,5)
Xeljanz	1 (1,2)	Etanercept[1]	2 (2,4)
Enbrel[1]	11 (12,9)	Humira	8 (9,4)
MabThera	2 (2,4)	Konvencionalni lek: da	49 (57,6)
Metotreksat[2]	37 (77,1)	Leflunomid[2]	8 (16,7)
Sulfasalazin[2]	3 (6,3)	Zaposleni	51 (60,0)
Manuelni posao[3]	18 (35,3)	Nemanuelni posao[3]	17 (33,3)
Mešoviti posao[3]	16 (31,4)	Bez zaposlenja	34 (40,0)
U penziji[4]	27 (79,4)	Domaćice[4]	5 (14,7)
Radna nesposobnost zbog artritisa[4]	2 (5,9)	Bez kortikosteroida	74 (87,1)

Tabela br. 1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika
[1] Etanercept i Enbrel prikazani su odvojeno prema oznakama u izvornoj evidenciji.
[2] Vrsta konvencionalnog leka navedena je za 48 od 49 korisnika.
[3] Procenti među zaposlenima (n = 51).
[4] Procenti među ispitanicima bez zaposlenja (n = 34).

Pokazatelj	n	Minimum	Maksimum	Sredina	SD
DAS28	84	1,60	6,20	2,89	0,65
CDAI	82	1,00	25,00	9,18	5,46
HAQ	85	0,00	1,88	0,44	0,40

Tabela br. 2. Aktivnost bolesti i funkcionalni status

Prosečan *HAQ* indeks iznosio je 0,44, uz raspon od 0 do 1,88. Kod pojedinih bolesnika ograničenja su bila znatno izraženija nego što pokazuje prosek grupe.

Pokazatelj	n	Minimum	Maksimum	Sredina	SD
Bol	85	0,00	8,00	3,93	1,99
Funkcionalna ograničenja	85	0,00	10,00	3,76	2,15
Umor	85	0,00	10,00	4,51	2,37
Spavanje	85	0,00	10,00	3,87	2,69
Fizičko blagostanje	85	0,00	10,00	3,66	2,42
Emocionalno blagostanje	85	0,00	10,00	3,44	2,62
Suočavanje sa bolešću	85	0,00	10,00	2,78	2,51
Ukupan *RAID* skor	85	0,00	9,58	3,75	1,94

Tabela br. 3. Uticaj bolesti na svakodnevni život prema upitniku RAID

Umor je imao najviši prosečan skor (4,51 ± 2,37), a sledili su bol (3,93 ± 1,99) i teškoće sa spavanjem (3,87 ± 2,69).

Pokazatelj	n	Minimum	Maksimum	Sredina	SD
Bolovanje	52	0,00	30,00	0,81	4,29
Smanjena produktivnost na poslu	53	0,00	30,00	2,68	5,57
Uticaj bolesti na rad	53	0,00	10,00	2,57	2,50
Kućni poslovi	85	0,00	30,00	3,20	5,09
Smanjena produktivnost u kući	85	0,00	30,00	4,15	6,84
Društvene aktivnosti	85	0,00	30,00	1,14	4,11
Pomoć u kući	85	0,00	30,00	2,75	5,02
Uticaj bolesti na kućne poslove	85	0,00	10,00	3,25	2,33

Tabela br. 4. Radna i kućna produktivnost prema upitniku WPS-RA
Uticaj bolesti na rad i na kućne poslove ocenjen je na skali 0–10. Ostali pokazatelji izraženi su brojem dana tokom prethodnog meseca. Broj odgovora na stavke o plaćenom radu (52–53) premašuje broj osoba evidentiranih kao zaposlene (51).

Bolesnici su tokom prethodnog meseca u proseku prijavili 4,15 dana smanjene produktivnosti u kući i 2,75 dana kada su imali pomoć u domaćinstvu.

Kategorija simptoma	Broj	%
Minimalni	41	48,8
Blagi	22	26,2
Umereni	15	17,9
Umereno teški	2	2,4
Teški	4	4,8

Tabela br. 5. Izraženost depresivnih simptoma prema upitniku PHQ-9

Za 84 ispitanika bio je dostupan skor depresivnih simptoma. Prosečna vrednost iznosila je 6,36 ± 5,20 (raspon 0–25). Kod 21 ispitanika (25,0%) simptomi su bili najmanje umereno izraženi.

Pokazatelj	**Olumiant**	**Actemra**	**Simponi**	**Etanercept**	**Enbrel**	**Humira**	***p***
Bol	4,94 (2,01)	3,63 (1,88)	4,38 (1,6)	3 (1,41)	3,73 (2,24)	3,13 (2,23)	0,264
Funkcionalna ograničenja	5 (1,64)	3,38 (2,34)	4 (2,14)	4 (1,41)	3,55 (2,3)	3,13 (2,03)	0,187
Umor	5,94 (1,83)	3,91 (2,49)	4 (2)	5 (0)	4 (2,32)	4,38 (2,45)	0,153
Spavanje	5,22 (2,67)	3,31 (2,64)	3 (3,46)	3,5 (0,71)	3,27 (2,24)	4,25 (2,76)	0,304
Fizičko blagostanje	4,78 (1,96)	3,28 (2,32)	3,63 (2,83)	4,5 (0,71)	2,91 (3,27)	3,63 (2,5)	0,416
Emocionalno blagostanje	4,28 (2,16)	3,09 (2,62)	3,38 (3,16)	5 (0)	2,82 (3,34)	3,88 (2,9)	0,698
Suočavanje sa bolešću	3,83 (2,43)	2,44 (2,44)	3,25 (2,31)	1,5 (0,71)	2,36 (3,41)	2,5 (2,33)	0,438
Ukupan *RAID* skor	4,9 (1,57)	3,34 (2,08)	3,75 (2,21)	3,76 (0,61)	3,31 (1,65)	3,52 (2,12)	0,207
Bolovanje	2,67 (7,84)	0,13 (0,5)	0 (0)	0 (-)	0 (0)	0 (0)	0,703
Smanjena produktivnost na poslu	6,53 (8,32)	1,24 (3,65)	0 (0)	0 (-)	2,43 (3,82)	0,5 (0,84)	0,085
Uticaj bolesti na rad	4,6 (2,97)	1,76 (1,75)	1,8 (1,1)	2,00 (-)	2,43 (2,7)	0,83 (1,17)	0,011
Kućni poslovi	5,11 (5,11)	2,31 (4,43)	1,5 (2,39)	3,5 (2,12)	4,64 (8,91)	1,13 (2,1)	0,519
Smanjena produktivnost u kući	5,5 (6,96)	3,88 (5,81)	1,38 (2,88)	7,5 (10,61)	4,18 (9,06)	0,63 (1,77)	0,313
Društvene aktivnosti	0,39 (0,85)	1,22 (3,95)	1,13 (2,23)	0 (0)	2,91 (9,01)	0,25 (0,71)	0,854
Pomoć u kući	3,94 (5,46)	2,13 (3,22)	0,63 (1,77)	2,5 (3,54)	3,27 (8,99)	1,5 (3,51)	0,164
Uticaj bolesti na kućne poslove	3,94 (2,24)	3,19 (2,19)	2,5 (2,07)	3,5 (2,12)	3,18 (3,19)	2,13 (2,23)	0,682
PHQ-9	7,06 (3,58)	6,72 (5,68)	9 (9,29)	5,5 (0,71)	4,55 (3,64)	2,75 (1,83)	0,352

Tabela br. 6. Simptomi i produktivnost prema evidentiranom leku
Vrednosti su prikazane kao aritmetička sredina (SD). Crtica označava da SD nije prikazana. U tabelu je uključeno šest terapijskih grupa zastupljenih u izvornom poređenju.

Među prikazanim poređenjima, ocena uticaja bolesti na rad razlikovala se prema evidentiranom leku ($p = 0,011$). Ovaj rezultat zahteva oprez zbog brojnih poređenja i malog broja ispitanika u pojedinim grupama. Grupni test ne pokazuje koji se parovi lekova međusobno razlikuju.

Pokazatelj	**r sa *HAQ***	***p***
Bol	0,284	0,009
Funkcionalna ograničenja	0,374	< 0,001
Umor	0,296	0,006
Spavanje	0,359	0,001
Fizičko blagostanje	0,312	0,004
Emocionalno blagostanje	0,315	0,003
Suočavanje sa bolešću	0,136	0,215
Ukupan *RAID* skor	0,359	0,001
Bolovanje	0,248	0,076
Smanjena produktivnost na poslu	0,393	0,004
Uticaj bolesti na rad	0,269	0,051
Kućni poslovi	0,488	< 0,001
Smanjena produktivnost u kući	0,487	< 0,001
Društvene aktivnosti	0,499	< 0,001
Pomoć u kući	0,519	< 0,001
Uticaj bolesti na kućne poslove	0,483	< 0,001
PHQ-9	0,174	0,114

Tabela br. 7. Povezanost funkcionalnog statusa sa simptomima i produktivnošću

Veći stepen funkcionalnog ograničenja bio je povezan sa bolom, umorom, teškoćama sa spavanjem i smanjenom produktivnošću. Među pokazateljima kućnih aktivnosti najviši koeficijent korelacije sa *HAQ* indeksom zabeležen je za potrebu za pomoći u kući ($r = 0,519$, $p < 0,001$). Povezanost sa brojem dana bolovanja ($r = 0,248$, $p = 0,076$) i skorom depresivnih simptoma ($r = 0,174$, $p = 0,114$) nije dostigla statističku značajnost.

Pokazatelj	Manje od 5 godina	Od 5 do 10 godina
HAQ	0,41 (0,33)	0,46 (0,46)
Bol	4,24 (2,17)	3,63 (1,76)
Funkcionalna ograničenja	4,17 (2,38)	3,37 (1,84)
Umor	5,14 (2,39)	3,88 (2,21)
Spavanje	4,48 (2,76)	3,28 (2,52)
Fizičko blagostanje	4,24 (2,62)	3,09 (2,08)
Emocionalno blagostanje	4 (2,78)	2,88 (2,35)
Suočavanje sa bolešću	3,19 (2,88)	2,37 (2,04)
Ukupan *RAID* skor	4,24 (2,07)	3,28 (1,71)
Bolovanje	1,4 (5,61)	0 (0)
Smanjena produktivnost na poslu	3,53 (6,34)	1,57 (4,23)
Uticaj bolesti na rad	3 (2,86)	2 (1,83)
Kućni poslovi	3,67 (4,6)	2,74 (5,55)
Smanjena produktivnost u kući	4,14 (6,13)	4,16 (7,54)
Društvene aktivnosti	0,5 (1,11)	1,77 (5,64)
Pomoć u kući	2,79 (4,34)	2,72 (5,66)
Uticaj bolesti na kućne poslove	3,17 (2,49)	3,33 (2,2)
PHQ-9	5,95 (4,87)	6,74 (5,53)

Tabela br. 8. Funkcionalni status, simptomi i produktivnost prema dužini lečenja
Prikazane su aritmetičke sredine (SD). Poređenje je opisno. Statistička značajnost razlika prema trajanju lečenja nije predmet ovog prikaza.

U grupi lečenoj kraće od pet godina prosečan skor umora iznosio je 5,14, a u grupi lečenoj od pet do deset godina 3,88. Prosečan broj dana smanjene produktivnosti u kući bio je gotovo isti u ove dve grupe (4,14 i 4,16). Poređenje različitih bolesnika prema trajanju terapije ne daje podatak o tome kako se stanje pojedinca menjalo tokom lečenja.

Pokazatelj	***DAS28*: r**	***p***	***CDAI*: r**	***p***
HAQ	0,578	< 0,001	0,576	< 0,001
Bol	0,250	0,022	0,313	0,004
Funkcionalna ograničenja	0,264	0,015	0,329	0,003
Umor	0,271	0,013	0,378	< 0,001
Spavanje	0,289	0,008	0,448	< 0,001
Fizičko blagostanje	0,200	0,068	0,284	0,010
Emocionalno blagostanje	0,198	0,071	0,268	0,015
Suočavanje sa bolešću	0,087	0,432	0,103	0,358
Ukupan *RAID* skor	0,273	0,012	0,369	0,001
Bolovanje	–0,005	0,972	0,078	0,590
Smanjena produktivnost na poslu	0,186	0,187	0,258	0,067
Uticaj bolesti na rad	0,151	0,284	0,227	0,109
Kućni poslovi	0,283	0,009	0,316	0,004
Smanjena produktivnost u kući	0,220	0,045	0,275	0,012
Društvene aktivnosti	0,170	0,122	0,212	0,056
Pomoć u kući	0,205	0,062	0,273	0,013
Uticaj bolesti na kućne poslove	0,289	0,008	0,326	0,003
PHQ-9	0,085	0,446	0,135	0,231

Tabela br. 9. Povezanost aktivnosti bolesti sa funkcionalnim statusom, simptomima i produktivnošću

Više vrednosti oba indeksa aktivnosti bolesti bile su povezane sa višim *HAQ* indeksom, izraženijim bolom i umorom i većim teškoćama sa spavanjem. Među pokazateljima kućnog funkcionisanja, oba indeksa bila su povezana sa teškoćama u obavljanju kućnih poslova, smanjenom produktivnošću u kući i ocenom uticaja bolesti na domaćinstvo. Povezanost sa potrebom za pomoći u kući dostigla je statističku značajnost za *CDAI* ($r = 0,273$, $p = 0,013$).

DISKUSIJA

U ovoj grupi bolesnika viša aktivnost reumatoidnog artritisa bila je povezana sa većim funkcionalnim ograničenjima. Koeficijenti korelacije *HAQ* indeksa sa dva pokazatelja

aktivnosti bolesti bili su gotovo jednaki. Upitnici koje su popunjavali bolesnici pokazali su i teškoće koje zbirni indeksi aktivnosti bolesti ne opisuju neposredno, posebno umor i potrebu za pomoći u domaćinstvu.

Umor je bio izraženiji od ostalih domena upitnika *RAID*. Tharwat i saradnici takođe su izdvojili umor i funkcionalna ograničenja kao važne ishode kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (6). Prosečne vrednosti po domenima u našem istraživanju opisuju raspodelu tegoba u grupi. Kod pojedinačnog bolesnika, međutim, bol ili teškoće sa spavanjem mogu biti izraženiji od umora.

U svakodnevnom životu, funkcionalna ograničenja bila su posebno vidljiva u kućnim poslovima i potrebi za pomoći. Odsustvo sa posla obuhvata samo jedan deo opterećenja bolešću. U našem uzorku viši *HAQ* indeks bio je povezan sa smanjenom produktivnošću na poslu, dok povezanost sa brojem dana bolovanja nije dostigla statističku značajnost. Pitanja o kućnim obavezama omogućila su da se procene i teškoće ispitanika koji nisu bili zaposleni.

Četvrtina ispitanika za koje je bio dostupan *PHQ-9* skor imala je najmanje umereno izražene depresivne simptome. Rizaj i Kelmendi ispitivali su depresivne simptome i psihološko opterećenje kod bolesnika na biološkoj terapiji (7). U našem uzorku povezanost skora depresivnih simptoma sa *HAQ* indeksom nije dostigla prag statističke značajnosti. Rezultat upitnika predstavlja procenu simptoma, a ne kliničku dijagnozu depresije.

Ograničenja istraživanja

Reč je o studiji preseka iz jedne ustanove. Izostanak početnog merenja i kontrolne grupe onemogućava procenu promena izazvanih terapijom. Učestalost i intenzitet fizičke aktivnosti nisu posebno mereni, pa se ne može proceniti njihov odnos sa funkcionalnim statusom. Broj dostupnih odgovora razlikovao se između pokazatelja, naročito za radne aktivnosti. Pri tumačenju poređenja lekova treba uzeti u obzir veličinu grupa, broj statističkih testova i mogućnost da se grupe razlikuju po drugim karakteristikama.

ZAKLJUČCI

Kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom viša aktivnost bolesti bila je povezana sa većim funkcionalnim ograničenjima. Umor je imao najvišu prosečnu ocenu među tegobama koje su bolesnici prijavili. Bolesnicima sa većim funkcionalnim ograničenjima češće je bila potrebna pomoć u obavljanju kućnih poslova. Ovi nalazi daju osnov da se pri proceni svakodnevnog funkcionisanja, uz aktivnost bolesti, posebno razmotre umor i samostalnost u domaćinstvu.

LITERATURA

1. Alivernini, S., Firestein GS., & McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. Immunity. 2022;55(12):2255–2270. doi:10.1016/j.immuni.2022.11.009.
2. Smolen, JS., Landewé, RBM., Bergstra, SA., Kerschbaumer, A., Sepriano, A., Aletaha, D., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):3–18. doi:10.1136/ard-2022-223356.
3. Peter, WF., Swart, NM., Meerhoff, GA., Vliet, Vlieland TPM. Clinical practice guideline for physical therapist management of people with rheumatoid arthritis. Phys Ther. 2021;101(8):pzab127. doi:10.1093/ptj/pzab127.
4. Gossec, L., Dougados, M., Rincheval, N., Balanescu, A., Boumpas, DT., Canadelo, S., et al. Elaboration of the preliminary *Rheumatoid Arthritis Impact of Disease* (*RAID*) score: a EULAR initiative. Ann Rheum Dis. 2009;68(11):1680–1685. doi:10.1136/ard.2008.100271.

5. Osterhaus, JT., Purcaru, O., & Richard, L. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the rheumatoid arthritis-specific *Work Productivity Survey* (*WPS-RA*). Arthritis Res Ther. 2009;11(3):R73. doi:10.1186/ar2702.
6. Tharwat, S., Hamdy, F., Zahran, ES., Elsayed, AM., & Nassar, MK. Impact of biological therapy on fatigue, functional status, and health-related quality of life in rheumatoid arthritis patients: results from real-life practice. Saudi J Med Med Sci. 2025;13(3):189–196. doi:10.4103/sjmms.sjmms_747_24.
7. Rizaj, D., & Kelmendi, A. Quality of life, depression, and psychological distress among patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Cureus. 2024;16(10):e72384. doi:10.7759/cureus.72384.

FUNCTIONAL STATUS AND DAILY ACTIVITIES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Author: JOVANA STANOJEV
E-mail: jovanastanojev23@gmail.com
Mentor: Assist. Prof. Tanja Janković, MD, PhD
Special Hospital for Rheumatic Diseases, Novi Sad
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Disease activity and difficulty performing daily tasks reflect different aspects of the burden of rheumatoid arthritis.

Aim: To examine associations between disease activity, functional status, symptoms, and difficulties at work and at home in patients receiving biologic or targeted synthetic drugs.

Materials and Methods: This cross-sectional study included 85 adults at the Special Hospital for Rheumatic Diseases in Novi Sad. Disease activity was assessed with the DAS28 and CDAI, functional status with the HAQ, disease impact with the RAID, and work and household productivity with the WPS-RA. Associations were examined using Pearson correlation coefficients.

Results: The mean HAQ score was 0.44 ± 0.40. Higher DAS28 and CDAI scores were associated with greater functional limitations ($r = 0.578$ and $r = 0.576$, respectively, both $p < 0.001$). Fatigue had the highest mean RAID domain score (4.51 ± 2.37 on a scale of 0 to 10). Higher HAQ scores were associated with more days on which patients received help at home because of arthritis ($r = 0.519$, $p < 0.001$).

Conclusion: Higher disease activity was associated with greater functional limitations. Fatigue and the need for household help were prominent aspects of patients' daily lives.

Keywords: rheumatoid arthritis; functional status; fatigue; work productivity

https://doi.org/10.63356/stes.med.2026.003 УДК 616.34-006:582.991.15

NISKOENERGETSKE NANOEMULZIJE SA FERULINSKOM I KOFEINSKOM KISELINOM – FORMULACIONA ISTRAŽIVANJA I ANTIOKSIDATIVNI POTENCIJAL

Autor: NEVENA SIMOVIĆ
e-mail: nevena.s.0123@gmail.com
Mentor: prof. dr sc. Snežana Savić, dr sc Ana Gledović, naučni saradnik
Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Ferulinska i kofeinska kiselina, novije prirodne sirovine sa antioksidativnim efektom, dobri su kandidati za tretman oksidativnog stresa koji svakodnevno nastaje u koži pod dejstvom brojnih štetnih uticaja. Međutim, njihova upotreba je limitirana zbog loše rastvorljivosti, nestabilnosti i male bioraspoloživosti, te postoji realna potreba za inovatinim formulacijama.

Cilj rada: Razvoj niskoenergetskih nanoemulzija kao nosača za ferulinsku i kofeinsku kiselinu u kombinaciji sa novijim sastojcima sertifikovanim za prirodnu kozmetiku, uz analizu antioksidativne aktivnosti i procenu stabilnosti.

Materijal i metode: Nanoemulzije su izrađene niskoenergetskom metodom fazne inverzije na sobnoj termperaturi. Na osnovu dobijenih parametara konstruisan je pseudoternarni fazni dijagram radi grafičke potvrde opsega nastanka i stabilnosti optimalnih formulacija. Karakterizacija i procena stabilnosti nanoemulzija sprovedeni su merenjem veličine i raspodele veličina kapi, pH vrednosti i električne provodljivosti, procenta transparencije i mikroskopskom analizom. Antioksidativna aktivnost ispitivana je primenom DPPH i ABTS testa.

Rezultati: Konvencionalna smeša surfaktanata na bazi polisorbata 80 i sorbitan oleata bila je superiorniji izbor u odnosu na prirodne poliglicerilske estre. Novije sirovine sertifikovane za prirodnu kozmetiku – Emogreen L19 (emolijens) i Euxyl ECO (multifunkcionalni aditiv) – uspešno su zamenile sintetska ulja i aditive. Nanoemulzije sa ferulinskom i kofeinskom kiselinom imale su male veličine kapi (< 40 nm) i efikasno su inhibirale ABTS i DPPH slobodne radikale (≥ 85 %).

Zaključak: Nanoemulzija sa kofeinskom kiselinom i Euxyl-om ECO pokazala je najbolju stabilnost i antioksidativnu aktivnost te predstavlja formulaciju izbora. Uz adekvatnu optimizaciju sistema, formulacija nanoemulzije sa ferulinskom kiselinom i Euxyl-om PE zadržava značajan potencijal kao dodatni kandidat za buduća istraživanja.

Ključne reči: prirodna kozmetika; niskoenergetske nanoemulzije; kofeinska kiselina; ferulinska kiselina; antioksidativni potencijal

UVOD

U uslovima dinamičnog tržišta koje je podložno čestim promenama i novim zahtevima, savremena kozmetička industrija kontinuirano odgovara na brojne izazove u pogledu bezbednosti i efikasnosti, ali i povećane potražnje korisnika za prirodnim kozmetičkim proizvodima. Poznato je da je ljudsko telo svakodnevno izloženo štetnom dejstvu ultraljubičastog zračenja, zagađenja vazduha, ozona, dima cigareta, teških metala i stresora povezanih sa svakodnevnim stilom života [1]. U tom smislu, preporučuje se primena

multifunkcionalnih proizvoda za negu kože, u cilju njene zaštite, kao i podsticanja fizioloških, regenerativnih mehanizama koji revitalizuju kožu i omogućuju njenu funkciju. Iz pomenutih razloga, prirodne sirovine su u poslednje vreme u intenzivnom fokusu istraživača imajući u vidu brojne potencijalne pozitivne efekte na koži, ali i rastuću ekološku osvešćenost potrošača i povećanu zabrinutost usled neželjenog unosa sintetskih sastojaka prilikom svakodnevne upotrebe kozmetičkih proizvoda [2,3].

Kofeinska (3,4-dihidroksi cimetna kiselina) i ferulinska (4-hidroksi-3-metoksi cimetna kiselina) kiselina jesu fenolna jedinjenja široko rasprostranjena u povrću (paradajz, krompir, kupus, karfiol), voću (citrusi, jagode, jabuke, kruške), žitaricama (pšenica, ovas, ječam) i dobro su poznate po svom antioksidativnom delovanju. Zahvaljujući prisustvu fenolnog prstena i nezasićenog bočnog lanca (Slika br. 1 i 2) vrlo lako neutrališu slobodne kiseonične radikale i time vrše efikasnu zaštitu organizma od oksidativnog stresa [3]. Dokazano je da topikalna primena pomenutih fenolnih kiselina sprečava fotostarenje kože uzrokovano štetnim ultraljubičastim zracima i prevenira rano narušavanje integriteta kože koje se ogleda u pojavi bora, gubitku jedrosti, sjaja i nastanku hiperpigmentacija [4].

Ferulinska i kofeinska kiselina se mogu naći u kozmetičkim proizvodima namenjenim fotoprotekciji, zarastanju rana i posvetljivanju kože (dodatno, ferulinska kiselina podstiče angiogenezu i inhibira melanogenezu). Njihovu širu primenu u kozmetici ograničavaju problemi poput slabe rastvorljivosti u vodi, hemijske nestabilnosti (naročito pri baznom pH, povišenoj temperaturi i izlaganju svetlosti), kao i ograničena permeacija [4,5].

Prethodne publikacije koje su se bavile prevazilaženjem ovih problema uključuju inkorporiranje pomenutih kiselina u napredne nosače, poput nanoemulzija, lipidnih nanočestica, multiplih emulzija [3,6–9].

Kao jedan od posebno obećavajućih savremenih pristupa u poslednjih nekoliko decenija, predlaže se primena nanotehnologija, konkretno, nanoemulzija za izradu naprednih kozmetičkih proizvoda. Nanoemulzije predstavljaju koloidne, izotropne disperzne sisteme sastavljene od dve tečnosti koje se ne mešaju (ulje i voda) stabilizovane monoslojem jednog ili više surfaktanata, koji formiraju sferične kapi prečnika 20–200 nm. To su termodinamički nestabilni, ali kinetički stabilni sistemi, a zahvaljujući submikronskim dimenzijama kapi nanoemulzije generalno mogu imati duži rok trajanja u odnosu na klasične makroemulzije [10, 11]. Nanometarska veličina kapi determiniše i njihov karakterističan vizuelni izgled (polutransparentne ili mlečnobele sa specifičnim plavičastim odsjajem) i pogodna senzorna svojstva (visoka fluidnost i dobra razmazivost). Formiranjem homogenog i kompaktnog filma na površini kože, ovi sistemi omogućavaju efikasniju hidrataciju i pospešuju isporuku aktivnih supstanci u odnosu na tradicionalne emulzione sisteme [12,13].

Dodatni benefit predstavlja činjenica da se nanoemulzije mogu izraditi i niskoenergetskim metodama izrade, koje se zasnivaju na oslobađanju hemijske energije sistema tokom specifičnog mešanja odgovarajućih komponenti u određenom odnosu. Ove tehnike su ekonomski isplative, jednostavne za izvođenje i omogućavaju izradu manjih serija uzoraka uz minimalan utrošak materijala i energije. Pogodne su za inkorporiranje prirodnih i termolabilnih supstanci, jer omogućavaju izradu i na sobnoj temperaturi, bez izlaganja visokom temperaturnom ili mehaničkom stresu [14].

Detaljnom pretragom literature utvrđeno je da postoji svega nekoliko studija posvećenih nanoemulzijama sa ferulinskom kiselinom [13,15], dok je za inkorporiranje kofeinske kiseline dostupna jedna publikacija [6]. Uočeni nedostatak podataka bio je ključni motiv za koncipiranje i sprovođenje ovog istraživanja.

Prvi cilj ovog istraživanja bio je razvoj formulacija niskoenergetskih nanoemulzija kao nosača za pomenute prirodne kiseline u kombinaciji sa novijim sirovinama odobrenim za prirodnu kozmetiku. Shodno tome, u ovom istraživanju ispitivana je mogućnost zamene standardno korišćene smeše surfaktanata – polisorbat 80 i sorbitan oleat (S_{mix}) prirodnijom alternativom, tj. smešom poliglicerilskih estara (PG), koji su takođe pogodni

za izradu niskoenergetskih nanoemulzija [16]. Takođe je testirana potencijalna zamena konvencionalnog *Euxyl PE* aditiva novoodobrenim multifunkcionalnim aditivom *Euxyl ECO*, u skladu sa COSMOS / Ecocert standardima za prirodnu kozmetiku. Kao glavna komponenta masne faze ispitivani su noviji sertifikovani biorazgradivi alkani – *Emogreen L15* i *L19* za koje je nedavno pokazano da su moguća alternativa sintetskim mineralnih uljima pri izradi niskoenergetskih nanoemulzija [17].

Drugi cilj ovog istraživanja bio je da se analizira antioksidativni potencijal ferulinske i kofeinske kiseline pre i nakon inkorporiranja u nanoemulzije, kako bi se procenila njihova funkcionalnost i stabilnost u finalnim sistemima tipa kozmetičnih (niskoenergetskih) nanoemulzija. Dodatno, sprovedeno je praćenje preliminarne stabilnosti optimalnih formulacija tokom mesec dana čuvanja na sobnoj temperaturi.

MATERIJALI I METODE

Materijali

Za izradu nanoemulzija korišćeni su nejonski surfaktanti: polisorbat 80 – *INCI*: *Polysorbate 80 (Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH*, Nemačka) u kombinaciji sa sorbitan oleatom – *INCI: Sorbitan oleate (Fagron*, Italija) ili poliglicerilski estri: poligliceril-10 laurat – *INCI: Polyglyceryl-10 Laurate (Durosoft ®PG10L-SG, Stephenson*, Ujedinjeno Kraljevstvo) u kombinaciji sa smešom poligliceril-4 laurata i poligliceril-6 laurata – *INCI: Polyglyceryl-4 Laurate (and) Polyglyceryl-6 Laurate (PolyAquol™ LW, Innovacos*, Italija); emolijensi: *Emogreen® L15* i *Emogreen® L19*, oba sa istim *INCI* nazivom – *C15-19 Alkane (Seppic*, Francuska); kostabilizator: polietilenglikol 400 – *INCI: PEG-400 (Suzhou Greenway Biotech Co., Ltd,* Kina); multifunkcionalni aditivi (konzervansi): *Euxyl® PE9010 – INCI: Phenoxyethanol (and) Ethylhexylglycerin* i *Euxyl® ECO 910 – INCI: Benzyl Alcohol (and) Cymbopogon Flexuosus Leaf Oil (and) Tocopherol (Schülke GmbH*, Nemačka), a vodena faza nanoemulzije je bila visokoprečišćena voda – *INCI: Aqua (Water) (Maxlab Nature's laboratory*, Srbija). Kao model kozmetički aktivne supstance (KAS) ispitivane su ferulinska kiselina – *INCI: Ferulic acid (Inabata*, Francuska) i *kofeinska kiselina – INCI: Caffeic acid (Suzhou Greenway Biotech Co., Ltd,* Kina).

Za ispitivanje antioksidativne aktivnosti KAS pre i nakon inkorporiranja u odgovarajuće nanoemulzije, korišćene su sledeće hemikalije: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sulfonska kiselina) diamonijumova so (ABTS), kalijum persulfat, metanol (HPLC kvaliteta) proizvela je kompanija *Sigma-Aldrich, Laborchemikalien GmbH*, Nemačka, dok je etanol (96% v/v, p.a.) proizvela kompanija *Honeywell* (Nemačka).

Metode

Izrada niskoenergetskih nanoemulzija

Formulacije nanoemulzija izrađene su niskoenergetskom metodom fazne inverzije usled promene sastava (engl. *phase inversion composition – PIC*). Ova metoda je bazirana na promeni spontane zakrivljenosti surfaktanata od negativne ka pozitivnoj (formiranje ulje u vodi – U/V tipa nanoemulzija) ili obrnuto (nastanak voda u ulju – V/U nanoemulzija). Prilikom postepenog dodavanja vodene u smešu masne faze i surfaktanata, sistem prolazi kroz seriju karakterističnih faza: V/U mikroemulzije, bikontinuirani ili lamelarni tečno-kristalne strukture do nanoemulzija U/V tipa, kada udeo vode u sistemu pređe kritičnu koncentraciju [13,16].

Odmerene komponente (masna faza *Emogreen L19,* mešavina surfaktanata i kosurfaktanata – S_{mix}: polisorbat 80, sorbitan oleat, *Euxyl PE / Euxyl ECO,* kostabilizator PEG 400,

te ferulinska / kofeinska kiselina) su pomešane radi dobijanja homogenih smeša blanko i formulacija sa odabranim kiselinama. Pojedinačne smeše titrirane su visoko prečišćenom vodom uz postepeno povećanje udela vodene faze i konstantno mešanje staklenim štapićem na sobnoj temperaturi. Nakon smanjenja viskoziteta i formiranja tečnije strukture izrada je nastavljena na vorteks uređaju (brzina 1000 obrtaja / min). Nakon dodatka kompletne vodene faze, izvršena je završna homogenizacija u trajanju od dva minuta na istoj brzini. Finalne U/V nanoemulzije su identifikovane kao homogene polutransparentne tečne emulzije karakterističnog plavičastog odsjaja, sa prosečnom veličinom kapi < 100 nm (potvrđeno relevantnom metodom). Uzorci su čuvani na sobnoj temperaturi (25 ± 2°C), zaštićeno od svetlosti tokom mesec dana.

Konstrukcija pseudoternarnih faznih dijagrama

Izrada pseudoternarnih faznih dijagrama izvedena je metodom vodene titracije radi praćenja fizičko-hemijskih promena kroz koje sistem prolazi tokom postepenog razblaživanja. Temena trougla definisana su kao 100% udeo čiste vodene faze (gornje teme), uljane faze (levo teme) i S_{mix} sistema (desno teme). Stranice (ose) trougla jesu binarni granični sistemi, a unutrašnjost (površina) predstavlja trokomponentnu mešavinu gde svaka tačka definiše maseni udeo i sastav sistema. Eksperimentalne tačke na dijagramu dobijene su postepenim dodavanjem vodene faze u smešu masne faze sledećim tempom: 40 μL (10 ponavljanja), zatim 100 μL (10 ponavljanja), 200 μL (10 ponavljanja) i završno po 400 μL do potpunog utroška vodene faze uz konstantno mešanje i beleženje vizuelnih promena sistema nakon svakog koraka.

Grafički prikaz i matematička konstrukcija pseudoternarnih faznih dijagrama izvršeni su u programskom jeziku *Python* (verzija 3.x) unutar okruženja *Google Colaboratory (Google LLC, Mountain View, CA, USA)* uz korišćenje specijalizovane biblioteke za ternarnu analizu *python-ternary* i biblioteke za vizuelizaciju podataka *matplotlib*.

Analiza veličine kapi nanoemulzija

U cilju potvrde nanoveličina kapi dobijenih uzoraka nanoemulzija i praćenja njihove stabilnosti tokom čuvanja, korišćena je metoda bazirana na foton korelacionoj spektroskopiji, primenom uređaja *Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Instruments Ltd*., Velika Britanija). Kao ključni parametri određivani su: prosečna veličina kapi nanoemulzija (engl. *Z-average diameter, Z-ave*) i raspodela veličine kapi (indeks polidisperznosti – PDI). Naposredno pre analize uzorci su razblaženi visokoprečišćenom vodom (1:100, v/v), a merenja su sprovedena na temperaturi od 25°C u triplikatu [16].

Mikroskopska analiza

Optička mikroskopija korišćena je za ispitivanje znakova nestabilnosti nanoemulzija (npr. pojava agregata kapi ili kristala ferulinske / kofeinske kiseline). Analiza je vršena pri uveličanju od 40 do 100x pomoću polarizacionog mikroskopa *Olympus BX53P*, a dobijene slike su analizirane pomoću softvera *cellSens Entry*, verzija 1.14 (*Olympus*, Tokio, Japan).

Spektroskopska karakterizacija optičke bistrine (% transparencije)

Optička bistrina nanoemulzija (pripremljenih bez ili sa ferulinskom / kofeinskom kiselinom) određivana je spektroskopski pomoću *Evolution 300 UV-VIS* spektrofotometra (*Thermo Scientific*, Velika Britanija) merenjem procenta transparencije (%TP) uzoraka na 600 nm, pri čemu je visokoprečišćena voda bila slepa proba. Talasna dužina od 600 nm odabrana je u cilju izbegavanja apsorpscionih maksimuma ferulinske, kofeinske kiseline

i ispitivanih aditiva u UV regionu. Ovim korakom eliminisan je uticaj hemijske prirode komponenti na merenje, čime je osigurano da su promene u %TP direktna posledica rasejanja svetlosti na kapima nanoemulzija, tj. stvarne optičke bistrine sistema.

Merenje pH vrednosti i električne provodljivosti

Merenje pH vrednosti izvedeno je potenciometrijskom metodom direktnim uranjanjem staklene elektrode pH metra (*pH meter AD1000, Adwa*, Mađarska) u ispitivane uzorke nanoemulzija. Električna provodljivost merena je konduktometrijskom metodom na uređaju *sensION*^{TM}*+EC71 (HACH LANGE GmbH Ltd*, Nemačka) direktnim uranjanjem elektrode konduktometra u ispitivane uzorke. Sva merenja pH vrednosti i električne provodljivosti izvedena su u triplikatu, na sobnoj temperaturi (25 ± 2°C).

Stabilnost nanoemulzija

U cilju ispitivanja stabilnosti formulacija nakon mesec dana čuvanja na sobnoj temperaturi, sprovedene su prethodno navedene metode karakterizacije: merenje veličine i raspodele veličine kapi, pH vrednosti, električne provodljivosti, % transparencije i mikroskopska analiza.

***In vitro* ispitivanje antioksidativnog potencijala**

DPPH test

Pripada grupi antioksidativnih testova baziranih na prenosu vodonikovog atoma (engl. *hydrogen atomic transfer – HAT*) pri čemu antioksidansi prisutni u uzorku redukuju DPPH radikal do DPPH-H. Intenzitet obezbojenja ljubičastog DPPH radikala proporcionalan je koncentraciji antioksidanata u uzorku, pri čemu se vrednosti apsorbancije mere na 514–517 nm [18]. Test je izveden pripremom 0,04% m/v rastvora DPPH u metanolu, mešanjem različitih koncentracija ispitivanih uzoraka rastvora ferulinske (5–30 μg/mL) i kofeinske kiseline (1,25–15 μg/mL) sa konstantnom zapreminom rastvora DPPH (5 mL). Nanoemulzije su ispitivane na sličan način u koncentracijama 1–5 μL/mL (što odgovara 3–15 μg/mL kiselina u nanoemulziji). Uzorci su za vreme testa čuvani zaštićeno od svetlosti, a reakciono vreme iznosilo je 20 minuta. Rezultati su izraženi kao % inhibicije DPPH radikala koji je izračunat prema jednačini:

$$\% \text{ Inhibicije DPPH} = [(A_{DPPH} - A_{UZORKA}) / A_{DPPH}] \times 100$$

gde je A_{DPPH} apsorbancija slepe probe (5 mL metanola + 5 mL rastvora DPPH), a A_{UZORKA} apsorbancija uzorka nakon 20 min.

ABTS test

Pripada grupi antioksidativnih testova zasnovanih na prenosu jednog elektrona (engl. *single electrone transfer – SET*), gde antioksidansi prisutni u uzorku redukuju pre-generisani $ABTS^{\bullet+}$ katjonski radikal do ABTS. Intenzitet obezbojenja zeleno-plavog ABTS katjonskog radikala proporcionalan je koncentraciji antioksidanata u uzorku, pri čemu se vrednosti apsorbancije mere na 734 nm [19]. Pre samog testa, generisan je ABTS katjonski radikal mešanjem 10 mL ABTS (7 mM) u razblaženom 70% v/v etanolu i 176 μL 140 mM rastvora kalijum-persulfata (vodeni rastvor) – konačna koncentracija rastvora iznosi 2,45 mM. Smeša je aktivirana 16 sati na tamnom mestu i na sobnoj temperaturi, a potom je razblažena 70% v/v etanolom do apsorbancije oko 0,7 (radni rastvor ABTS-a).

Test je izveden mešanjem konstantne zapremine radnog rastvora ABTS radikala (9,9 mL) sa različitim koncentracijama ispitivanih uzoraka rastvora ferulinske (1 μg/mL – 6 μg/mL) i kofeinske kiseline (0,5–5 μg/mL). Nanoemulzije su ispitivane na sličan način u koncentracijama 0,2 – 3 μL/mL (što odgovara 0,6 – 9 μg/mL kiselina u nanoemulziji). Uzorci su za vreme testa čuvani zaštićeno od svetlosti, a reakciono vreme iznosilo je šest minuta. Rezultati su izraženi kao % inhibicije ABTS slobodnog radikala prema jednačini:

$$\% \text{ Inhibicije ABTS} = [(A_{ABTS} - A_{UZORKA}) / A_{ABTS}] \times 100$$

gde je A_{ABTS} apsorbancija slepe probe (100 μL 70% v/v etanola + 9,9 mL rastvora ABTS-a), a A_{UZORKA} apsorbancija uzorka (uzorak +70% v/v etanola do 100 μL + 9,9 mL rastvora ABTS-a nakon šest min).

Grafici zavisnosti antioksidativne aktivnosti od koncentracije testiranih uzoraka izrađeni su u programu *Origin Pro 8.5*, uz pomoć koga su očitane i IC_{50} vrednosti (koncentracija antioksidansa koja inhibira 50% slobodnog radikala) u cilju poređenja njihove aktivnosti.

Statistička analiza

Svi eksperimenti i merenja sprovedeni su u tri nezavisne serije (n = 3) u triplikatima. IC_{50} vrednosti za sve nanoemulzije preračunate su i izražene isključivo na osnovu ekvivalentne koncentracije inkorporirane aktivne komponente (ferulinske ili kofeinske kiseline) radi objektivnog i direktnog poređenja sa čistim kiselinama. Jednofaktorska ANOVA sa *Tukey post hoc* testom sprovedena je za tri i više normalno raspodeljenih grupa podataka (*Origin Pro 8.5*), pri čemu je nivo značajnosti bio podešen na $p < 0,05$.

REZULTATI

Razvoj formulacija niskoenergetskih nanoemulzija

Ispitivanje uticaja ključnih formulacionih parametara na formiranje blanko nanoemulzija

Prvi deo formulacionih istraživanja baziran je na određivanju minimalne ukupne koncentracije surfaktanata (engl. *Surfactant-to-Emulsion Ratio – SER*) neophodne za formiranje niskoenergetskih nanoemulzija i optimalni odnos surfaktanata prema masnoj fazi (engl. *Surfactant-to-Oil Ratio – SOR*). Utvrđeno je da je optimalna SER vrednost za formiranje oba tipa nanoemulzija iznosila 10–12%, pri čemu je SOR vrednost bila 0,8 do 1, a udeo vodene faze podešen na 70–80% m/m. Razvojem formulacija primećena je neophodnost prilagođavanja hidrofilno-lipofilne ravnoteže (HLB) smeše surfaktanata na oko 11, u cilju bolje kompatibilnosti sa testiranim emolijentnim uljima. Cilj je postignut kombinovanjem polisorbata 80 i sorbitan oleata (S_{mix}), u masenom odnosu 2:1, ili poliglyceril-10 laurata i poligliceril-4/-6 laurata (PG), u istom odnosu.

Dobijene S_{mix} (Slika br. 3) i PG (Slika br. 4) blanko nanoemulzije bile su polutransparentne do mlečnobele, sa karakterističnim plavičastim odsjajem usled formiranih kapi u nanometarskom opsegu (Tindalov efekat). Raspon izmerenih prosečnih veličina kapi (*Z*-ave) kretao se od 72,21 ± 0,02 nm (za formulaciju 12 S_{mix}) do 262,05 ± 2,47 nm (14 S_{mix}), uz relativno širu distribuciju veličina kapi (izraženo kao indeks polidisperznosti–PDI) od ~ 0,15 do 0,32, respektivno (Slika br. 3). U slučaju blanko nanoemulzija na bazi poliglicerilskih estara (PG NE) zapažene su nešto niže vrednosti: *Z*-ave od 63,17 ± 0,01 nm do 199,37 ± 2,55 nm, a PDI od 0,24 do 0,26, za uzorke 5 i 7, redom (Slika br. 4).

Poređenjem izrađenih formulacija sa dva različita emolijentna ulja, uočena je bolja

kompatibilnost *Emogreen L19* sa oba tipa surfaktanata u odnosu na *Emogreen L15*. Merenjem prosečne veličine kapi dobijenje su značajno manje (i do dva puta niže) vrednosti. Na osnovu ovog rezultata, *Emogreen L19* je odabran kao optimalna masna faza za sva dalja formulaciona istraživanja (Slika br. 5 i 6).

Poseban akcenat stavljen je na ispitivanje mogućnosti zamene aditiva *Euxyl PE* smešom konzervanasa sertifikovanih za prirodnu kozmetiku – *Euxyl ECO* (smeša benzil-alkohola, tokoferola i etarskog ulja limunove trave), s obzirom na to da pregledom literature nije istražena ova kombinacija u kontekstu niskoenergetskih nanoemulzija. Dobijeni rezultati potvrđuju kompatibilnost aditiva *Euxyl ECO* sa S_{mix} NE i PG NE formulacijama (u koncentraciji do 1% m/m). Formulisane nanoemulzije pokazuju uporedive karakteristike u pogledu veličine kapi i PDI u poređenju sa alternativama izrađenim sa *Euxyl PE* (Slika br. 6).

Optimizacija formulacija – dodatak ferulinske i kofeinske kiseline

Nakon uspešnog definisanja optimalnih parametara za izradu blanko nanoemulzija, ključni korak u daljem razvoju sistema predstavljao je inkorporacija kozmetički aktivnih supstanci sa izraženim antioksidativnim svojstvima. U nastavku je analizirana kompatibilnost ferulinske i kofeinske kiseline sa odabranim S_{mix} sistemima i multifunkcionalnim aditivima.

U S_{mix} nanoemulzije uspešno je inkorporirano od 0,1 do 0,5% m/m ferulinske i kofeinske kiseline, pri čemu je kao optimalna odabrana koncentracija od 0,3%. Rezultujuće optimizovane S_{mix} nanoemulzije sa ferulinskom i kofeinskom kiselinom bile su polutransparentne (Slika br. 7, Tabela br. 1), sa prosečnom inicijalnom veličinom Z-ave ≤ 38 nm i PDI ≤ 0,16, dok su odgovarajuće blanko formulacije imale nešto niže vrednosti Z-ave ≤ 33 nm, uz višu vrednost polidisperznosti (PDI ≤ 0,24).

Tokom jednomesečnog praćenja fizičko-hemijske stabilnosti optimizovanih S_{mix} nanoemulzija na sobnoj temperaturi, analizirane su promene procenta transparencije (%TP) na 600 nm u strogoj korelaciji sa rezultatima DLS analize (srednja veličina kapi, Z-ave i indeks polidisperznosti, PDI). Rezultati pokazuju da vrednosti %TP ne treba posmatrati izolovano, već kao optičku posledicu promena veličine kapi uljane faze. Kod blanko nanoemulzija i sistema sa *Euxyl ECO* aditivom, %TP i parametri veličine kapi ostaju stabilni tokom celog perioda posmatranja. Izuzetak jeste formulacija 22 (S_{mix} nanoemulzija sa ferulinskom kiselinom i aditivom *Euxyl ECO*) kod koje je zabeležen izražen pad procenta transparencije sa inicijalnih 19,63% na 7,23% nakon mesec dana čuvanja. Ovako naglašen pad optičke bistrine u potpunosti korelira sa DLS podacima (Slika br. 8, Tabela br. 2), koji za isti sistem registruju merljiv porast hidrodinamičkog prečnika kapi. Pomenute promene ukazuju na početne procese kinetičke destabilizacije i blagu tendenciju rasta kapljica usled sekundarnih interakcija između kiseline i fenoksietanola u aditivu. Suprotno tome, ekvivalentna formulacija sa multifunkcionalnim aditivom *Euxyl ECO,* ali sada kofeinskom kiselinom (formulacija 23) pokazuje znatno veću stabilnost sistema i manja odstupanja u dimenzijama kapi. Sve testirane formulacije imale su pH vrednosti u fiziološkom opsegu pogodnom za primenu na koži (4,5–6,5) i bez značajnih promena nakon mesec dana. Vrednosti električne provodljivosti kretale su se od 118,5 do 143,3 μS/cm, čime je dodatno potvrđeno da je reč o nanoemulzijama U/V tipa i odsustvu jonske destabilizacije. Mikroskopskom analizom potvrđeno je odsustvo agregata uljanih kapljica, kao i odsustvo kristala nesolubilisane FK / KK u uzorcima aktivnih S_{mix} nanoemulzija. Nanoemulzije na bazi poliglicerilskih estara (PG NE) pokazale su izrazitu inkompatibilnost već sa minimalnom koncentracijom obe kiseline, pri čemu je neposredno tokom izrade dolazilo do narušavanja strukture i raslojavanja sistema. Prema tome, za dalja ispitivanja antioksidativnog potencijala odabrane su optimizovane nanoemulzije na bazi smeše poli-

sorbata 80 i sorbitan oleata (S_{mix} NE).

Antioksidativni potencijal ferulinske i kofeinske kiseline pre i nakon inkorporiranja u nanoemulzije

Rezultati ispitivanja antioksidativne aktivnosti čistih rastvora ferulinske i kofeinske kiseline prikazani u Tabeli br. 3 potvrđuju njihov visoki antioksidativni kapacitet, pri čemu je ferulinska kiselina pokazala veći afinitet prema $ABTS^{\bullet+}$ katjonskom radikalu, a kofeinska prema DPPH radikalu. Poređenje IC_{50} vrednosti čistih kiselina i odgovarajućih nanoemulzija izvršeno je na istoj koncentracionoj osnovi kozmetički aktivne supstance, uz primenu statističke obrade podataka iz tri nezavisne serije ($p < 0,05$).

Sve testirane S_{mix} nanoemulzije sa inkorporiranom ferulinskom i kofeinskom kiselinom zadržale su visoku antioksidativnu aktivnost i nakon mesec dana čuvanja na sobnoj temperaturi. Kao što je prikazano na Slikama br. 9 i 10, najviše vrednosti procenta inhibicije oba testirana slobodna radikala zabeležene su u slučaju formulacije 23 NE KK + *ECO* – sa kofeinskom kiselinom i aditivom *Euxyl ECO* (~ 91,83% INH_{DPPH} i ~ 95,69% INH_{ABTS}).

U slučaju odgovarajućih blanko formulacija, maksimalna izmerena aktivnost iznosila je tek ~ 3 % INH_{ABTS} i ~ 1% INH_{DPPH} (za 21 NE + *Euxyl ECO*).

DISKUSIJA

Uloga *Euxyl PE* i PEG 400

Značajno smanjenje veličine kapi omogućeno je uključivanjem aditiva *Euxyl PE* u pomenute formulacije (komercijalno dostupna smeša fenoksietanola i etilheksilglicerina) u koncentraciji od 0,5 do 1% m/m. Takav rezultat je u skladu sa prethodnim studijama u kojima je dokazano da ovaj aditiv (pored uloge konzervansa) može da vrši i funkciju kosurfaktanta / kostabilizatora u niskoenergetskim nanoemulzijama [16]. Kao dodatni kostabilizator i kosolvens primenjen je PEG 400, koji je značajno povećao rastvorljivost ferulinske i kofeinske kiseline u smeši surfaktanata i masne faze.

Tumačenje pseudoternarnih faznih dijagrama optimalnih nanoemulzionih sistema

Karakteristike nanoemulzione oblasti i mehanizam faznih prelaza

Pseudoternarni fazni dijagrami odabranih optimalnih formulacija omogućavaju identifikaciju oblasti formiranja nanoemulzije i definisanje optimalnog odnosa komponenata (S_{mix}, uljane i vodene faze) neophodnih za obrazovanje nanoemulzija sa minimalnim sadržajem surfaktanata. Titracijom vodenom fazom prate se fizičko-hemijske promene kroz koje sistem prolazi tokom postepenog razblaživanja.

Na osnovu analiziranih eksperimentalnih tačaka i njihovog unosa u programski model, na pseudoternarnim faznim dijagramima (Slika br. 11 i Slika br. 12) jasnije su izdvojene tri fazne oblasti prikazane u legendi: (1) oblast početnih smeša titracije, (2) centralna zona visoko-viskoznih tečno-kristalnih i gel struktura i (3) prostrana oblast polutransparentnih nanoemulzija. Kriterijum za određivanje granica nanoemulzione oblasti sastojao se u uočavanju jasnih vizuelnih granica između bistrih ili blago opalescentnih tečnih sistema (koji zadovoljavaju kriterijum veličine kapi < 100 nm) i zamućenih, dvofaznih ili gelastih sistema koji ne grade nanoemulzije.

Analizom dobijenih dijagrama može se zaključiti da ispitivani S_{mix} sistemi formiraju jasno definisanu i prostranu nanoemulzionu oblast pri primeni niskoenergetske PIC metode.

Na dijagramima se jasno uočava karakterističan put faznih transformacija tokom

postepenog dodavanja vodene faze u smešu masne faze i surfaktanata. U početnoj fazi, pri niskim udelima vode (0–16,7%), sistem se inicijalno nalazi u oblasti obrnutih micela ili V/U mikroemulzija, gde je mala količina vode zarobljena unutar kontinuirane masne faze. Postepenim dodavanjem vodene faze (16,7–41,2%) dolazi do intenzivne hidratacije hidrofilnih glava polisorbata 80, što menja spontanu zakrivljenost međupovršinskog sloja surfaktanata. U ovoj tranzicionoj zoni sistem prolazi kroz bikontinualnu ili tečno-kristalnu fazu, pri čemu se međupovršinski napon drastično smanjuje i dostiže ultraniske vrednosti. Pri sadržaju vode od 47,4%, sistem prolazi kroz tačku nulte zakrivljenosti međupovršinskog sloja i u tom trenutku dolazi do rastečnjavanja gel faze i inverzije iz V/U u U/V. Nastavkom dodavanja vode (56,5–80%) prelazi se tačka inverzije faza (engl. *Phase Inversion Point*), što uzrokuje spontano deljenje masne faze i njeno zarobljavanje u vidu nanokapljica obavijenih stabilizacionim monoslojem surfaktanata, čime konačno nastaje U/V nanoemulzija. [22]

Dobijanje široke nanoemulzione oblasti pri nižim udelima surfaktanata (SER 10–12%) potvrdilo je da je hidrofilno-lipofilna ravnoteža izabranog sistema adekvatno podešena. Sinergija polisorbata 80 i sorbitan oleata omogućila je optimalno pakovanje molekula na međupovršini ulje/voda, što je pogodovalo spontanom formiranju nanokapljica bez potrebe za dodatnom mehaničkom energijom.

Poređenjem dobijenih pseudoternarnih faznih dijagrama primećuje se da je putanja faznih transformacija gotovo identična kod oba ispitivana sistema, bez obzira na to koja je fenolna kiselina ili konzervans korišćen. Sistemi u oba slučaja prolaze kroz tečno-kristalnu (gel) fazu pri udelu vode od oko 33,3%, da bi pri 80% vode formirali U/V nanoemulziju. Ova podudarnost u faznom ponašanju ukazuje na visoku robusnost našeg S_{mix} sistema. Praktično, izabrana kombinacija i odnos surfaktanata (polisorbat 80 i sorbitan oleat) i kosurfaktanta (PEG 400) ima dominantnu ulogu na međupovršini i uspešno održava stabilnost sistema, čineći ga otpornim na male razlike u strukturi i lipofilnosti između kofeinske i ferulinske kiseline. Ovakva robusnost formulacije je izuzetno važna jer nam govori da je sistem pouzdan i primenljiv za inkorporaciju različitih prirodnih antioksidanasa.

Uticaj strukture kiselina na fazno ponašanje

Iako su obe fenolne kiseline uspešno inkorporirane unutar nanoemulzionog regiona, mogu se uočiti pojedine razlike u njihovom uticaju na međupovršinski sloj, što direktno proizilazi iz njihovih strukturnih karakteristika.

Usled prisustva dve susedne (kateholne) hidroksilne grupe u svojoj strukturi, kofeinska kiselina je polarnija (logP ~ 1,15) i zahvaljujući njima ostvaruje jake intermolekulske vodonične veze sa hidriranim polioksietilenskim sferama polisorbata 80. Time pokazuje veći afinitet prema hidriranoj zoni međupovršinskog sloja. [23, 24] Na faznom dijagramu se to ogleda u vrlo stabilnim granicama nanoemulzione oblasti. Formulacija 23 NE KK + *ECO*, koja se ranije izdvojila po najvišoj kinetičkoj stabilnosti i najvećem antioksidativnom potencijalu, pozicionirana je duboko unutar najstabilnijeg dela ovog regiona, što grafički opravdava njen status najoptimalnije formulacije.

Za razliku od kofeinske kiseline, ferulinska kiselina poseduje metoksi ($-OCH_3$) grupu na aromatičnom prstenu, što joj daje blago izraženiji lipofilni karakter (logP ~ 1,50). [25] Ovo dovodi do drugačije raspodele kiseline unutar kapljice, bliže samom uljanom jezgru ili dublje u lipofilnom delu međupovršinskog sloja. [24, 25] Uočeno ponašanje na faznom dijagramu manifestuje se blagom promenom osetljivosti granice NE regiona, gde je potrebna pažljiva optimizacija udela kosurfaktanta kako bi se očuvala relativna transparentnost i kinetička stabilnost sistema.

Mehanizam antioksidativnog delovanja i razlike kiselina

Poznato je da ferulinska i kofeinska kiselina ispoljavaju značajnu antioksidativnu aktivnost zahvaljujući prisustvu fenolnih hidroksilnih (–OH) grupa u svojoj hemijskoj strukturi, koje mogu lako donirati atom vodonika slobodnim radikalima. Ovaj proces dovodi do formiranja rezonantno stabilizovanog fenoksi radikala, čime se efikasno prekidaju lančane radikalske reakcije i smanjuje oksidativni stres. Takođe, obe kiseline poseduju konjugovani sistem dvostrukih veza u bočnom lancu, što omogućava delokalizaciju elektrona kao sekundarni mehanizam stabilizacije slobodnih radikala [20].

Radi objektivnog poređenja antioksidativnog potencijala čistih kiselina i inkorporiranih oblika, IC_{50} vrednosti za nanoemulzije preračunate su i izražene u odnosu na koncentraciju same aktivne supstance (μg kiseline/mL), a ne na ukupnu zapreminu nanoemulzije. Na osnovu dobijenih rezultata prikazanih u Tabeli br. 3, uviđamo da je kofeinska kiselina pokazala nešto jači antioksidativni efekat, što se pripisuje prisustvu dve kateholne -OH grupe u njenoj strukturi (u poređenju sa jednom -OH i jednom $-OCH_3$ grupom kod ferulinske kiseline), što je u potpunosti u skladu sa dostupnim literaturnim podacima [21]. Poređenjem ovih vrednosti uočava se da inkorporacija ferulinske i kofeinske kiseline u S_{mix} nanoemulzije ne smanjuje njihov antioksidativni kapacitet. Štaviše, IC_{50} vrednosti inkorporiranih kiselina pokazuju očuvanu, a u pojedinim slučajevima i blago poboljšanu efikasnost u poređenju sa slobodnim kiselinama (npr. za ferulinsku kiselinu u formulaciji 19 iznosi 1,22 μg/mL u poređenju sa 1,34 μg/mL za čistu ferulinsku kiselinu u ABTS testu), što se može pripisati dobroj solubilizaciji i nanodisperziji aktivnih supstanci unutar nanokapljica. Ovo jasno potvrđuje da izmereni antioksidativni potencijal dominantno potiče od inkorporiranih prirodnih kiselina, pri čemu prisustvo aditiva *Euxyl ECO* (koji u svom sastavu sadrži tokoferol i etarsko ulje limunove trave) blago doprinosi ukupnom antioksidativnom kapacitetu i stabilnosti sistema.

Značaj očuvanja formulacije sa ferulinskom kiselinom (FK + *Euxyl PE*)

Iako se sistem sa kofeinskom kiselinom pokazao kao najoptimalniji, analiza dijagrama ukazuje na to da formulaciju zasnovanu na ferulinskoj kiselini uz prisustvo aditiva *Euxyl PE* ne treba smatrati neuspešnom. Uočeno je da kombinacija ferulinske kiseline i *Euxyl PE* ne dovodi do narušavanja nanoemulzione oblasti. Naprotiv, sistem i dalje ostaje unutar regiona nanoemulzija, bez pojave makroskopskog raslojavanja, sedimentacije ili kremiranja. Blagi porast veličine kapi, koji je zabeležen tokom mesec dana praćenja, ukazuje pretežno na sekundarne interakcije između kiseline i fenoksietanola prisutnog u aditivu, a ne na potpunu inkompatibilnost sa osnovnim surfaktantima. Za razliku od blagog porasta veličine kapi, posebno je izražen pad transparencije (u toku mesec dana čuvanja vrednost je sa 46,0,1% pala na 30,81%) navedene formulacije. Uočen pad optičke bistrine direktno je povezan sa progresivnim povećanjem prosečnog prečnika nanokapljica i PDI tokom vremena. Prema principima Rejlijevog rasejanja svetlosti, intenzitet rasejanja srazmeran je šestom stepenu prečnika kapljica, što znači da i minimalni porasti dimenzija nanokapljica izaziva srazmerno drastičan pad prolaska svetlosti [10]. Prisustvo fenoksietanola u *Euxyl PE* aditivu, usled njegovog delimičnog raspoređivanja u međupovršinski sloj surfaktanta može blago narušiti gustinu pakovanja i elastičnost monosloja, favorizujući blago uvećanje kapi i pad transparencije, uprkos tome što sistem zadržava strukturnu celovitost unutar nanoemulzione oblasti.

ZAKLJUČCI

Na osnovu sprovedenih formulacionih istraživanja i analize faznog ponašanja, može se zaključiti da emolijentno ulje *Emogreen L19*, sertifikovano za prirodnu kozmetiku, predstavlja adekvatnu zamenu za sintetska ulja u razvoju niskoenergetskih nanoemulzija. Kompatibilnost analiziranog ulja potvrđena je u kombinaciji sa obe ispitivane smeše surfaktanata (na bazi polisorbata 80 i poliglicerilskih estara). Multifunkcionalni aditiv *Euxyl ECO* može zameniti konvencionalni *Euxyl PE* u ispitivanim formulacijama, pri čemu su u oba slučaja dobijene preliminarno stabilne blanko nanoemulzije sa prosečnom veličinom kapi manjom od 40 nm i uskom distribucijom veličina kapi (PDI < 0,15). Konstrukcijom pseudoternarnih faznih dijagrama pri primeni niskoenergetske PIC metode potvrđeno je formiranje nanoemulzione oblasti U/V tipa prolaskom kroz karakteristične bikontinualne fazne prelaze vizuelno detektovano. Prisustvo PEG 400 doprinosi stabilizaciji nanoemulzija sa ferulinskom i kofeinskom kiselinom isključivo u slučaju S_{mix} sistema. U okviru ispitivanih sistema, primenjeni poliglicerilski estri (poligliceril-10 laurat u kombinaciji sa smešom poligliceril-4 laurata i poligliceril-6 laurata) pokazali su inkompatibilnost sa ferulinskom i kofeinskom kiselinom, te pod ovim eksperimentalnim uslovima ne mogu biti zamena za konvencionalnu smešu polisorbata. Najveći stepen fizičko-hemijske stabilnosti i najizraženiju antioksidativnu aktivnost među ispitivanim sistemima pokazuje S_{mix} nanoemulzija sa kofeinskom kiselinom i aditivom *Euxyl ECO* tokom jednomesečnog praćenja stabilnosti na sobnoj temperaturi. Pomenuti sistem predstavlja perspektivnog kandidata za dalji razvoj u formulaciji kozmetičkog proizvoda sa antioksidativnim delovanjem, što zahteva dalja tehnološka i biološka ispitivanja. Analizom pseudoternarnog faznog dijagrama utvrđeno je da formulacija sa ferulinskom kiselinom i aditivom *Euxyl PE* zadržava integritet nanoemulzione oblasti i odsustvo makroskopskog raslojavanja. Odgovarajućom optimizacijom može se kvalifikovati kao kandidat za dalja istraživanja.

LITERATURA

Budzianowska A, Banaś K, Budzianowski J, Kikowska M. Antioxidants to defend healthy and youthful skin—current trends and future directions in cosmetology. Appl Sci. 2025;15(1): 1–22.

Harasim E, Kwiatkowski CA, Kujawska J, Nnolim A. Sustainable utilization of natural plant resources in eco-friendly cosmetic production. J Ecol Eng. 2026;27(1): 53–68.

Mancuso A, Cristiano MC, Pandolfo R, Greco M, Fresta M, Paolino D. Improvement of ferulic acid antioxidant activity by multiple emulsions: In vitro and in vivo evaluation. Nanomaterials. 2021;11(2):425.

Jesus A, Ratanji S, Cidade H, Sousa E, Cruz MT, Oliveira R, et al. Phenolics as active ingredients in skincare products: A myth or reality? Molecules. 2025;30(6):1423.

Das S, Wong AB. Stabilization of ferulic acid in topical gel formulation via nanoencapsulation and pH optimization. Sci Rep. 2020;10(1):12288.

de Almeida TM, de Almeida JM, Kudrna KB, Emanuelli T, Leite DC, Frizzo CP, et al. Photostable ferulic acid-loaded nanoemulsion for anti-inflammatory skin application. ACS Appl Nano Mater. 2023;6(24):22807–17.

Garg S, Goyal PK, Jain S. Formulation and evaluation of O/W nanoemulsions of caffeic acid. Int J Innov Res Eng Multidiscip Phys Sci. 2023;11(1):1–7.

Harwansh RK, Mukherjee PK, Bahadur S, Biswas R. Enhanced permeability of ferulic acid loaded nanoemulsion based gel through skin against UVA mediated oxidative stress. Life Sci. 2015;141:202–11.

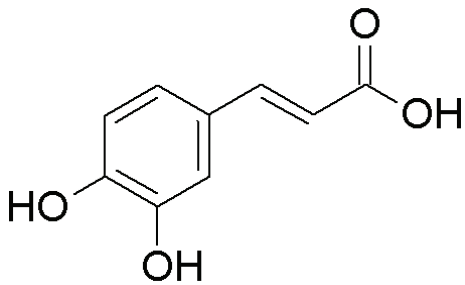
Gupta KM, Das S, Chow PS, Macbeath C. Encapsulation of ferulic acid in lipid nanoparticles as antioxidant for skin: Mechanistic understanding through experiment and molecular simulation. ACS Appl Nano Mater. 2020;3(6):5351–61.

Anton N, Vandamme TF. Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. Pharm Res. 2011;28(5):978–85.

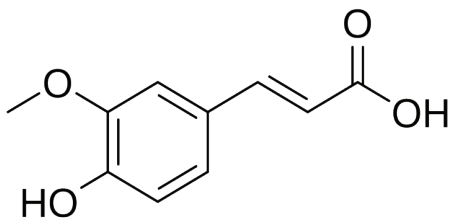
Kumar R, Sinha VR. Preparation and optimization of ferulic acid nanoemulsion for topical delivery. J Mol Liq. 2017;240:259–65.

de Souza AC, Sipoli CC, Aranha ACR, Samulewski RB, da Silva GN, Defendi RO, et al. Applicability of nanoemulsions for the incorporation of bioactive compounds in cosmetics: A review. ACS Omega. 2026;11(4):4818–42.
Yukuyama MN, Ghisleni DDM, Pinto TJA, Bou-Chacra NA. Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics – a review. Int J Cosmet Sci. 2016;38(1):13–24.
Solans C, Solé I. Nano-emulsions: Formation by low-energy methods. Curr Opin Colloid Interface Sci. 2012;17(5):246–54.
Sharma A, Gupta V, Pathak K. Nanoemulsion based delivery system for enhanced transdermal delivery of ferulic acid. J Drug Deliv Sci Technol. 2015;27:8–16.
Gledovic A, Janosevic Lezaic A, Nikolic I, Tasic-Kostov M, Antic-Stankovic J, Krstonosic V, et al. Polyglycerol ester-based low energy nanoemulsions with red raspberry seed oil and fruit extracts: Formulation development toward effective in vitro/in vivo bioperformance. Nanomaterials. 2021;11(1):217.
Hiranchansook M, Trongsiriwat N, Simasatitkul L, Pranee S, Seeyangnok S. The evaluation of stability and bioactivity of xanthone nanoemulsion. J Dispers Sci Technol. 2024;45(9):1746–54.
Rebolleda S, Sanz MT, Benito JM, Beltrán S, Escudero I, González San-José ML. Formulation and characterisation of wheat bran oil-in-water nanoemulsions. Food Chem. 2015;167:16–23.
Aarabi A, Honarvar M, Mizani M, Faghihian H, Gerami A. Extraction and purification of ferulic acid as an antioxidant from sugar beet pulp by alkaline hydrolysis. Ital J Food Sci. 2016;28(3):362–75.
Natella F, Nardini M, Di Felice M, Scaccini C. Benzoic and cinnamic acid derivatives as antioxidants: structure-activity relation. J Agric Food Chem. 1999;47(4):1453–9.
Shahidi F, Chandrasekara A. Hydroxycinnamates and their in vitro and in vivo antioxidant activities. Phytochem Rev. 2010;9(1):147–70.
Forgiarini A, Esquena J, González C, Solans C. Formation of nano-emulsions by low-energy emulsification methods. Langmuir. 2001;17(7):2076–83.
Dudomé M, Vitrac X, Coutière P, Woillez M, Mérillon JM. Partitioning and antioxidant efficiency of caffeic and ferulic acids in surfactant-based nanoemulsions. Food Chem. 2012;132(1):120–7.
Shahidi F, Zhong Y. Revisiting the polar paradox: Ionization, partitioning, and antioxidant efficacy of phenolics in lipid systems. J Agric Food Chem. 2011;59(8):3499–504.
Poquet L, Clifford MN, Williamson G. Effect of chemical structure and logP on the interfacial behavior of hydroxycinnamic acids in O/W systems. J Agric Food Chem. 2008;56(14):5645–52.

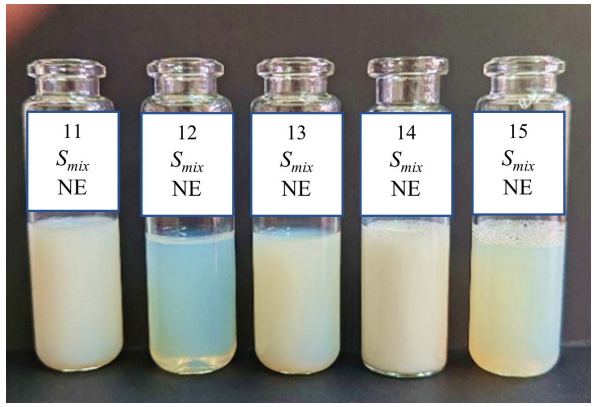
PRILOZI



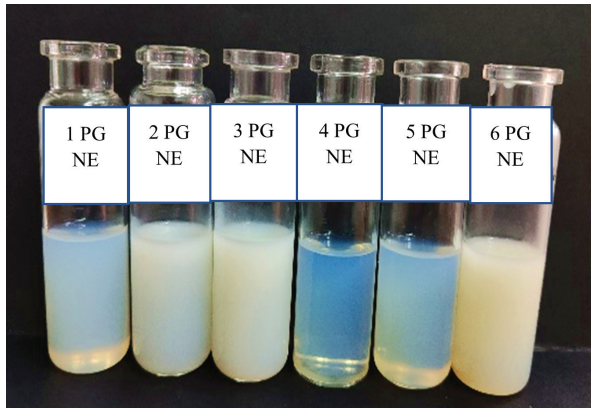
Slika br. 1 Strukturna formula kofeinske kiseline 11



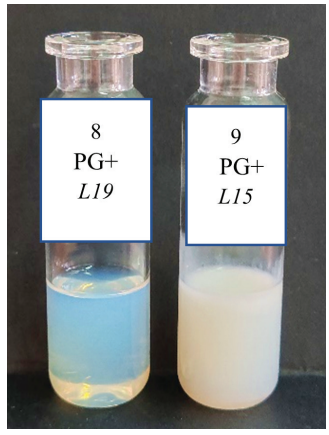
Slika br. 2 Strukturna formula ferulinske kiseline



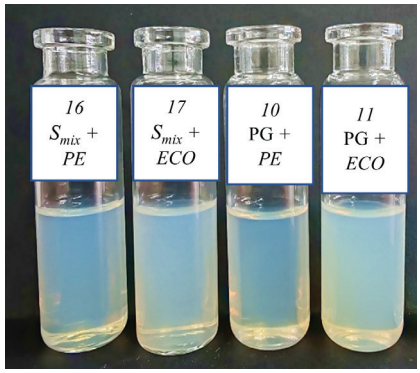
Slika br. 3 Blanko nanoemulzije na bazi polisorbata 80 i sorbitan oleata (S_{mix} NE)



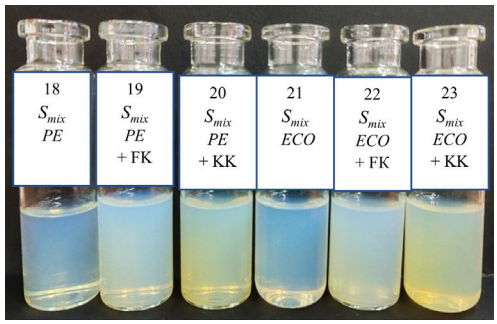
Slika br. 4 Blanko nanoemulzije na bazi smeše poliglicerilskih estara (PG NE) neposredno nakon izrade



Slika br. 5 Vizuelni izgled PG nanoemulzije izrađene sa *Emogreen L19* (stabilna) i *Emogreen L15* (nestabilna – kremiranje)



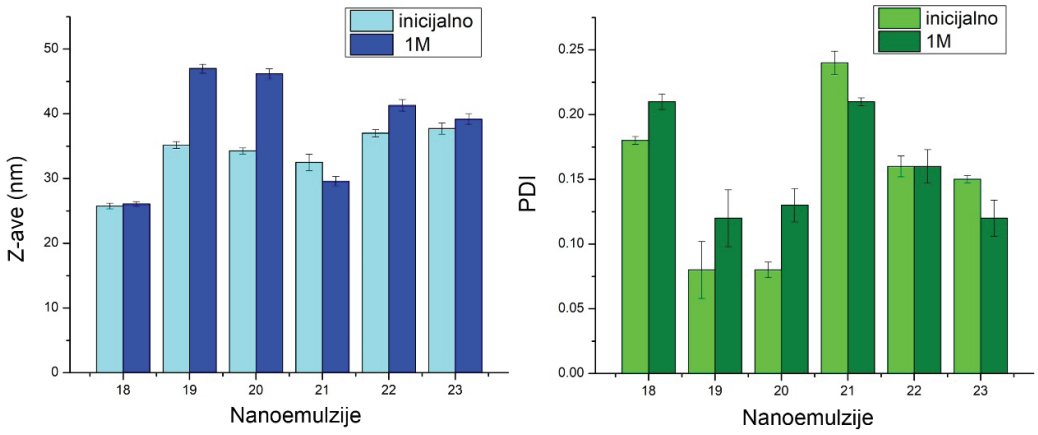
Slika br. 6 Vizuelni izgled stabilnih S_{mix} i PG nanoemulzija izrađenih sa *Emogreen L19* i različitim multifuncionalnim aditivima – *Euxyl PE* i *Euxyl ECO*



Slika br. 7 Optimalne niskoenergetske nanoemulzije (NE) na bazi S_{mix} smeše surfaktanata sa multifuncionalnim aditivom *Euxyl PE* (18 – blanko NE, 19 – NE sa 0,3% FK, 20 – NE sa 0,3% KK) odnosno *Euxyl ECO* (21 – blanko NE, 22 – NE sa 0,3% FK, 23 – NE sa 0,3% KK) i 80% vode, nakon mesec dana čuvanja na sobnoj temperaturi

Sastojci formulacije (% m/m)	**18 S_{mix} NE**	**19 S_{mix} NE**	**20 S_{mix} NE**	**21 S_{mix} NE**	**22 S_{mix} NE**	**23 S_{mix} NE**
Masna faza						
Emogreen L19	8	7,7	7,7	8	7,7	7,7
Polisorbat 80	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
Sorbitan oleat	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
PEG 400	1	1	1	1	1	1
Euxyl PE	1	1	1	/	/	/
Euxyl ECO	/	/	/	1	1	1
Ferulinska kiselina	/	0,3	/	/	0,3	/
Kofeinska kiselina	/	/	0,3	/	/	0,3
Vodena faza						
Visoko prečišćena voda	80	80	80	80	80	80

Tabela br. 1 Sastav odabranih optimalnih formulacija niskoenergetskih nanoemulzija na bazi polisorbata 80 (Smix NE), sa i bez ferulinske / kofeinske kiseline



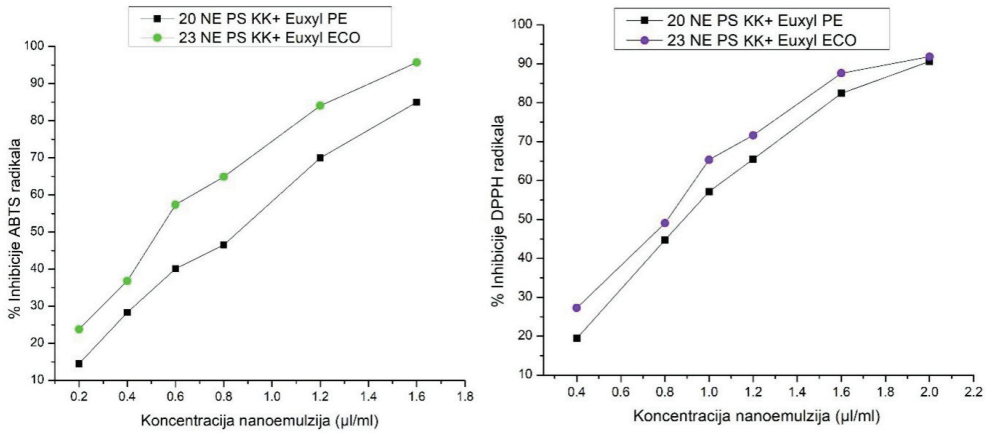
Slika br. 8 Levo: Pregled promene prosečne veličine kapi (Z-ave) optimizovanih formulacija S_{mix} NE tokom mesec dana čuvanja na sobnoj temperaturi. Desno: Pregled promene indeksa polidisperznosti (PDI) optimizovanih formulacija Smix NE tokom mesec dana čuvanja na sobnoj temperaturi

Nanoemulzije	% transparencije		pH vrednost		El. provodljivost (µS/cm)	
	Inic.	1M	Inic.	1M	Inic.	1M
18 S_{mix} NE *Euxyl PE*	82,17 ± 2,74	81,74 ± 0,03	6,53 ± 0,04	6,50 ± 0,02	118,47± 0,81	118,37 ± 0,23
19 S_{mix} NE FK+*Euxyl PE*	46,01 ± 0,04	30,81 ± 0,01	4,55 ± 0,02	4,41 ± 0,02	136,20 ± 0,40	134,83 ± 0,46
20 S_{mix} NE KK+*Euxyl PE*	52,26 ± 0,04	32,13 ± 0,05	4,66 ± 0,02	4,58 ± 0,04	134,33 ± 0,93	134,17 ± 0,46
21 S_{mix} NE *Euxyl ECO*	58,77 ± 0,04	61,59 ± 0,03	6,47 ± 0,04	6,25 ± 0,032	125,27 ± 0,86	127,30 ± 0,36
22 S_{mix} NE FK+*Euxyl ECO*	19,63 ± 0,01	7,23 ± 0,01	4,60 ± 0,02	4,57 ± 0,05	132,50 ± 0,82	134,37 ± 0,32
23 S_{mix} NE KK+*Euxyl ECO*	39,26 ± 0,03	35,45 ± 0,02	4,59 ± 0,06	4,47 ± 0,09	141,03 ± 0,76	143,30 ± 0,50

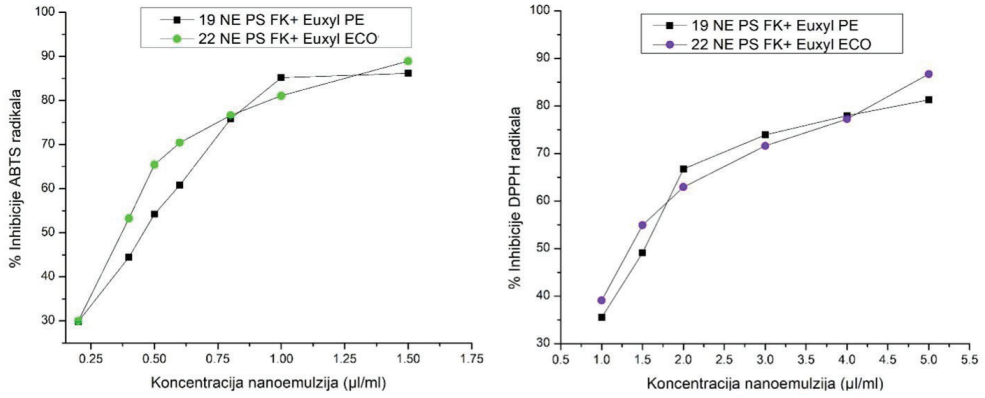
Tabela br. 2 Praćenje odabranih parametara stabilnosti tokom mesec dana čuvanja optimizovanih S_{mix} nanoemulzija

Čiste kiseline (K):	ABTS test (IC_{50} - µg K / mL)	DPPH test (IC_{50} - µg K / mL)
Ferulinska kiselina (FK)	1,34	3,47
Kofeinska kiselina (KK)	2,18	1,42
Nanoemulzije sa FK/KK:	µL NE / mL = µg K/mL	µL NE / mL = µg K/mL
19 S_{mix} NE+FK+*Euxyl PE*	0,37 / 1,22	1,36 / 4,08
22 S_{mix} NE+FK+ *Euxyl ECO*	0,46 / 1,39	1,54 / 4,62
20 S_{mix} NE+KK+*Euxyl PE*	0,87 / 2,61	0,89 / 2,67
23 S_{mix} NE+KK+*Euxyl ECO*	0,53 / 1,59	0,81 / 2,43

Tabela br. 3 Uporedna analiza antioksidativne aktivnosti ferulinske i kofeinske kiseline pre i nakon inkorporiranja u nanoemulzije na bazi polisorbata 80 i sorbitan oleata (PS NE) izrađenih sa različitim multifunkcionalnim aditivima (*Euxyl PE* i *Euxyl ECO*)

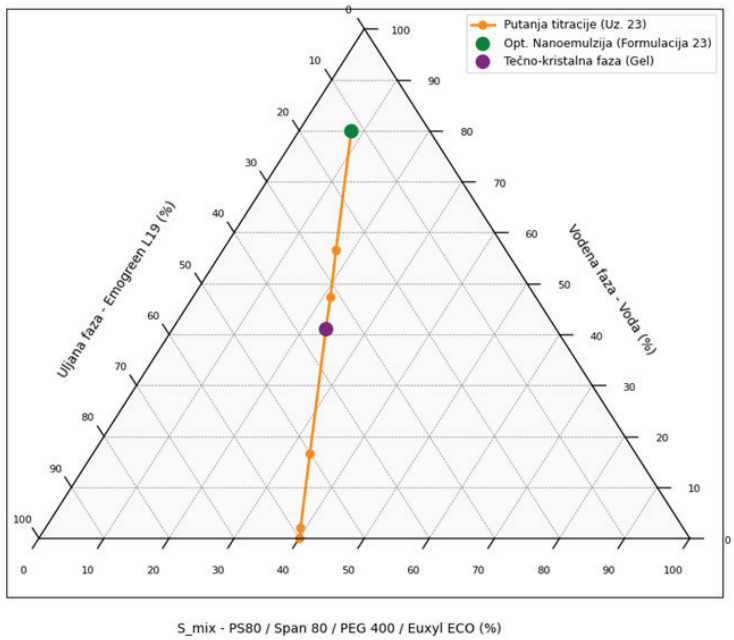


Slika br. 9 Antioksidativna aktivnost izražena kao % inhibicije ABTS i DPPH slobodnih radikala u zavisnosti od koncentracije nanoemulzija sa kofeinskom kiselinom.



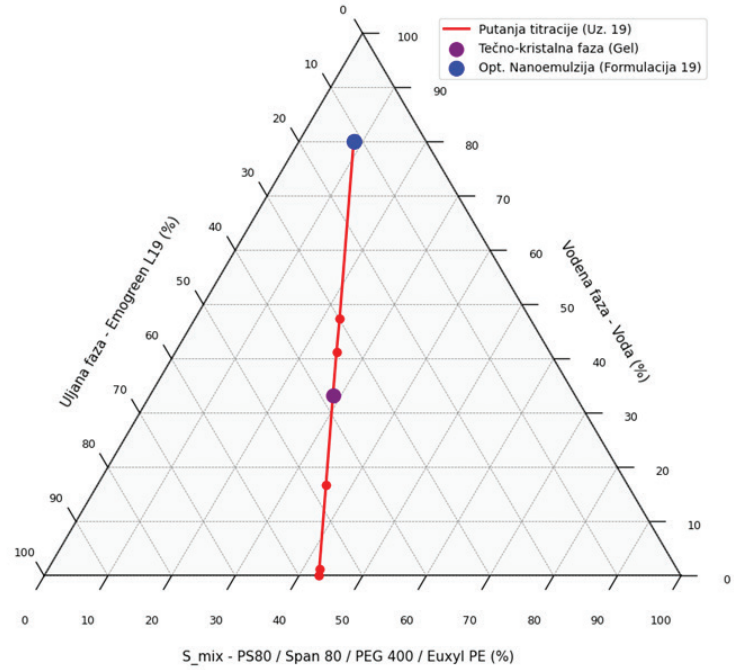
Slika br. 10 Antioksidativna aktivnost izražena kao % inhibicije ABTS i DPPH slobodnih radikala u zavisnosti od koncentracije nanoemulzija sa ferulinskom kiselinom

Pseudoternarni fazni dijagram (Kofeinska kiselina + Euxyl ECO)



Slika br. 11 Pseudoternarni fazni dijagram S_{mix} sistema sa kofeinskom kiselinom *Euxyl ECO*-om; putanja titracije za optimalnu formulaciju 23

Pseudoternarni fazni dijagram (Ferulinska kiselina + Euxyl PE)



Slika br. 12 Pseudoternarni fazni dijagram S_{mix} sistema sa ferulinskom kiselinom *Euxyl PE*-om; putanja titracije za potencijalno optimalnu formulaciju 19

LOW-ENERGY NANOEMULSIONS WITH FERULIC AND CAFFEIC ACID – FORMULATION STUDIES AND ANTIOXIDANT POTENTIAL

Author: NEVENA SIMOVIĆ
E-mail: nevena.s.0123@gmail.com
Mentors: Full Prof. Snežana Savić, PhD; Research Associate Ana Gledović, PhD
Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade

Introduction: Ferulic and caffeic acids, emerging natural raw materials with antioxidant properties, are promising candidates for treating oxidative stress that occurs daily in the skin due to various harmful factors. However, their use is limited by poor solubility, instability, and low bioavailability, highlighting the need for innovative formulations.

Aim: Development of low-energy nanoemulsions as carriers for ferulic and caffeic acids, combined with new ingredients certified for natural cosmetics, and assessment of antioxidant potential and nanoemulsion stability.

Materials and Methods: Nanoemulsions were prepared using a low-energy phase inversion method at room temperature. Based on the obtained parameters, a pseudoternary phase diagram was constructed to graphically confirm the formation range and stability of the optimal nanoemulsions. Characterization and stability assessment of the nanoemulsions were performed by measuring droplet size and size distribution, pH value, electrical conductivity, transparency percentage, and by conducting microscopic analysis. Antioxidant activity was evaluated using DPPH and ABTS assays.

Results: A conventional surfactant mixture based on polysorbate 80 and sorbitan oleate was a superior choice compared to natural polyglyceryl esters. New raw materials certified for natural cosmetics—Emogreen L19 (emollient) and Euxyl ECO (multifunctional additive)—successfully replaced synthetic oils and additives. Optimal nanoemulsions with ferulic and caffeic acids had small droplet sizes below 40 nm, a narrow droplet size distribution, and efficiently inhibited ABTS and DPPH free radicals (≥ 85%).

Conclusion: The nanoemulsion containing caffeic acid and Euxyl ECO demonstrated the best stability and antioxidant activity and is the preferred formulation for further investigation. With adequate system optimization, the nanoemulsion formulation containing ferulic acid and Euxyl PE retains significant potential as an additional candidate for future research.

Keywords: natural cosmetics; low-energy nanoemulsions; caffeic acid; ferulic acid; antioxidant potential

https://doi.org/10.63356/stes.med.2026.004 УДК 613.86:[582.991.15:616.34-006

STRUKTURNE MODIFIKACIJE PSIHODELIKA U CILJU RAZVOJA NEHALUCINOGENIH ANALOGA SA ANTIDEPRESIVNIM POTENCIJALOM

Autor: HELENA KUZMANOVIĆ
e-mail: helenakuzmanovic03@gmail.com
Mentor: prof. dr Nataša Milić
Katedra za farmaciju
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Konvencionalni antidepresivi (SSRI, SNRI), iako efikasni u liječenju klasičnog oblika depresije, pokazuju ograničenja u pogledu sporog nastupa djelovanja i nedovoljne efikasnosti kod pacijenata oboljelih od depresije otporne na terapiju (TRD). Klasični psihodelici ispoljavaju brz i dugotrajan efekat stimulišući neuroplastičnost preko 5-HT2A receptora. Ipak, njihova primjena je ograničena izraženim halucinogenim efektima.

Cilj: Pregled i sistematizacija savremenih naučnih saznanja o mehanizmima djelovanja klasičnih psihodelika, kao i analiza strategija strukturnih modifikacija usmjerenih ka razvoju nehalucinogenih analoga sa potencijalnim antidepresivnim djelovanjem i poboljšanim bezbjednosnim profilom.

Materijal i metode: Izvršena je pretraga naučnih baza podataka – PubMed, MEDLINE i Google Scholar za period od 2016. do 2026. godine primjenom ključnih riječi. Analizirani su naučni radovi koji proučavaju psihodelike, neuroplastičnost, 5-HT2A receptore i strukturne modifikacije.

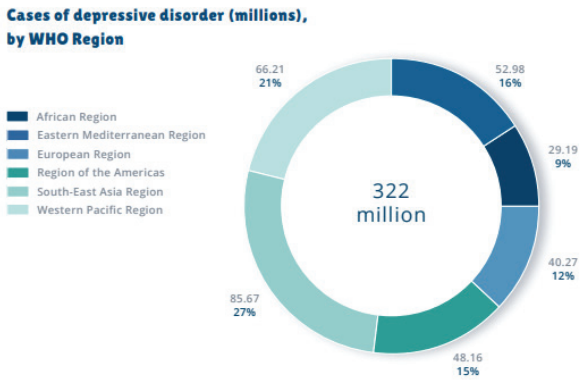
Rezultati: Određenim strukturnim modifikacijama sintetisani su analozi sa smanjenim ili potpuno eliminisanim halucinogenim potencijalom uz očuvanu stimulaciju neuroplastičnosti i ekspresije BDNF-a. Kod triptamina, uvođenjem glomazne supstitucije na psilocin sintetisan je analog AAZ-A-154. U ergolinskoj klasi, bromovan je LSD na C2 položaju i time sintetisan BOL-148 (2-bromo-LSD). Kod feniletilamina, modifikacijom 25C-NBOMe (uvođenjem cijano grupe i hidroksilacijom) razvijen je analog 25CN-NBOH. Kod ibogainskih alkaloida pojednostavljen je skelet i pomjerena metoksi grupa čime je sintetisan tabernanthalog (TBG) čime su eliminisani halucinogeni efekti i kardiotoksičnost.

Zaključak: Dizajn i strukturna modifikacija klasičnih psihodelika omogućavaju uspješno razdvajanje antidepresivnog od halucinogenog efekta. Novosintetisani nehalucinogeni psihoplastogeni predstavljaju izuzetno perspektivnu klasu budućih terapeutika koji bi mogli omogućiti bezbjedniju, jednostavniju i šire dostupnu primjenu u liječenju depresivnih poremećaja.

Ključne riječi: depresija; psihoplastogeni; 5-HT2A receptori; strukturna modifikacija; nehalucinogeni psihoplastogeni; neuroplastičnost; antidepresivni efekat; halucinacije

UVOD

Depresija predstavlja jedan od najznačajnijih i najsloženijih zdravstvenih izazova savremenog društva. Karakterišu je trajno sniženo raspoloženje, gubitak interesovanja i zadovoljstva, smanjena energija, kao i poremećaji sna, apetita i kognitivnih funkcija. U težim slučajevima može značajno narušiti kvalitet života i biti povezana sa povećanim rizikom od suicidalnog ponašanja.



Slika br. 1. Ukupan broj oboljelih od depresije u svijetu (u milionima) i procentualni udjeli po regionima (World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: WHO)

U terapiji depresivnih poremećaja danas se najčešće primjenjuju selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI). Iako predstavljaju značajan napredak u liječenju depresije, njihova efikasnost je ograničena sporim nastupom terapijskog efekta, potrebom za dugotrajnom primjenom i pojavom neželjenih dejstava. [1] Pored toga, značajan broj pacijenata, naročito oboljelih od depresije rezistentne na terapiju (engl. *treatment-resistant depression*, TRD), ne postiže zadovoljavajući terapijski odgovor. [2]

Klasični antidepresivi primarno djeluju modulacijom monoaminskog sistema, ali se njihovi puni terapijski efekti ne objašnjavaju samo povećanjem koncentracije neurotransmitera. Smatra se da dugotrajna primjena dovodi do složenijih adaptivnih promjena u centralnom nervnom sistemu, uključujući regulaciju faktora neuroplastičnosti, sinaptičku remodelaciju i obnovu funkcionalne povezanosti neuronskih mreža povezanih sa regulacijom raspoloženja. Ovi procesi zahtijevaju vrijeme, što predstavlja jedan od glavnih nedostataka tradicionalne antidepresivne terapije.

Zbog ograničenja postojećih terapijskih pristupa, posljednjih godina intenzivno se istražuju novi modaliteti liječenja depresije, među kojima posebno mjesto zauzimaju psihodelici. Psihodelici predstavljaju grupu psihoaktivnih supstanci koje primarno djeluju preko serotonergičkog sistema, naročito putem receptora 5-HT_2A, izazivajući promjene percepcije, kognitivnih procesa i emocionalnog doživljaja. [3]

Rezultati brojnih pretkliničkih i kliničkih istraživanja ukazuju na potencijal pojedinih psihodelika, kao što su psilocibin i lizerginska dietilamidna kiselina (LSD), u liječenju depresivnih poremećaja. Njihova posebna vrijednost ogleda se u brzom nastupu djelovanja i dugotrajnom terapijskom efektu nakon ograničenog broja primjena [4–6]. Ovakav efekat povezuje se sa njihovim svojstvom psihoplastogena, odnosno sposobnošću da podstaknu procese neuroplastičnosti, uključujući povećanje sinaptogeneze i funkcionalnu reorganizaciju neuronskih mreža [7,8].

Ipak, primjena klasičnih psihodelika u terapijske svrhe ograničena je pojavom izraženih subjektivnih efekata, uključujući promjene percepcije i halucinacije. Ovakva svojstva zahtijevaju strogo kontrolisane terapijske uslove i nadzor zdravstvenih radnika, što predstavlja značajno ograničenje njihove šire kliničke primjene [9,10].

Zbog toga se savremena istraživanja usmjeravaju ka razvoju novih molekula koji bi zadržali antidepresivni i neuroplastični potencijal psihodelika, ali bez izazivanja halucinogenog iskustva. Jedna od strategija jeste strukturna modifikacija postojećih psihodeličkih

molekula, kojom se mijenja njihova interakcija sa serotonergičkim receptorima i signalnim putevima uključenim u terapijski i psihodelički efekat [9].

Dobijeni analozi, poznati kao **nehalucinogeni psihoplastogeni**, predstavljaju novu generaciju potencijalnih antidepresiva. Njihov razvoj zasniva se na pretpostavci da je moguće selektivno aktivirati molekularne mehanizme odgovorne za neuroplastičnost i antidepresivno djelovanje, uz istovremeno smanjenje ili odsustvo halucinogenih efekata [11].

CILJ RADA

Cilj ovog rada je pregled i sistematizacija savremenih naučnih saznanja o mehanizmima djelovanja klasičnih psihodelika, kao i analiza strategija strukturnih modifikacija usmjerenih ka razvoju nehalucinogenih analoga sa potencijalnim antidepresivnim djelovanjem i poboljšanim bezbjednosnim profilom.

MATERIJAL I METODE

Za izradu rada izvršena je pretraga elektronskih baza podataka PubMed, MEDLINE i Google Scholar. Korišćene su ključne riječi na engleskom i maternjem jeziku, uključujući: *depression, antidepressants, psychedelics, non-hallucinogenic psychedelics, psychoplastogens, 5-HT_{2_A} receptor, neuroplasticity, antidepressant activity, structural modification*.

Analizirani su originalni naučni radovi, pregledni članci i kliničke studije objavljene u periodu od 2016. do 2026. godine. Uključene su studije koje su ispitivale mehanizme djelovanja klasičnih psihodelika, razvoj nehalucinogenih analoga, procese neuroplastičnosti i potencijalnu primjenu psihoplastogena u liječenju depresije. Isključene su studije usmjerene prvenstveno na zloupotrebu psihodelika, trovanja, radovi bez dostupnih relevantnih podataka i publikacije koje nisu prošle proces recenzije.

REZULTATI I DISKUSIJA

1. OPŠTE

Depresija otporna na terapiju (engl. treatment-resistant depression, TRD) predstavlja teži oblik depresivnog poremećaja koji se dijagnostikuje kada se nakon primjene najmanje dva antidepresiva različitih farmakoloških grupa, u adekvatnim dozama i tokom odgovarajućeg vremenskog perioda (6–8 sedmica), ne postigne zadovoljavajući terapijski odgovor [1]. Klinička slika TRD slična je tipičnoj depresiji, ali je karakterišu dugotrajnije depresivne epizode, izraženiji intenzitet simptoma, visok stepen anksioznosti i povećan rizik od suicidalnog ponašanja.

Savremena istraživanja pokazuju da depresija nije isključivo posljedica poremećaja monoaminske neurotransmisije, već je povezana i sa promjenama u neuroplastičnosti, smanjenjem sinaptičke gustine i poremećajem funkcionalne povezanosti neuronskih mreža odgovornih za regulaciju raspoloženja. Kod pacijenata sa TRD ove promjene su često izraženije, zbog čega terapijski odgovor na konvencionalne antidepresive može biti spor ili potpuno izostati. Iz tog razloga raste interesovanje za lijekove koji mogu brzo pokrenuti procese neuroplastičnosti i obnovu funkcionalnih neuronskih veza, kakvu su sposobnost pokazali klasični psihodelici [7,11].

Neuroplastičnost predstavlja sposobnost nervnog sistema da mijenja svoju strukturu i funkciju kao odgovor na spoljašnje ili unutrašnje stimuluse. Ovaj proces obuhvata stvaranje novih sinapsi, remodelovanje postojećih neuronskih mreža i prilagođavanje neuronskih

veza novim funkcionalnim zahtjevima. Hronični stres i dugotrajno povišeni nivoi kortizola dovode do smanjene ekspresije moždanog neurotrofnog faktora (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), koji ima ključnu ulogu u preživljavanju neurona, sinaptičkoj plastičnosti i održavanju normalne funkcije centralnog nervnog sistema. Posljedica ovih promjena jeste narušena neuroplastičnost, koja se smatra jednim od važnih mehanizama u nastanku i održavanju depresivnih poremećaja [2].

Psihodelici predstavljaju grupu psihoaktivnih supstanci koje prvenstveno djeluju kao agonisti serotoninskih 5-HT_{2A} receptora. Naziv potiče od grčkih riječi *psyche* (duša, um) i *deloun* (otkriti, učiniti vidljivim), a odnosi se na sposobnost ovih supstanci da mijenjaju percepciju, emocionalni doživljaj i kognitivne procese [12,13]. Njihovo dejstvo karakterišu promjene percepcije vremena i prostora, intenzivnije senzorne percepcije i pojava halucinacija, zbog čega se ubrajaju u serotonergičke halucinogene.

Posljednjih godina klasični psihodelici privukli su veliku pažnju kao potencijalni lijekovi za liječenje depresije, naročito depresije otporne na terapiju. Za razliku od konvencionalnih antidepresiva, kod kojih je za postizanje terapijskog efekta često potrebno više sedmica, psihodelici mogu izazvati brzo i dugotrajno poboljšanje simptoma nakon jedne ili nekoliko primjena. Ovakav efekat povezuje se sa njihovom sposobnošću da podstaknu procese neuroplastičnosti, uključujući povećanje sinaptogeneze i funkcionalnu reorganizaciju neuronskih mreža [7,11].

Međutim, uprkos značajnom terapijskom potencijalu, klinička primjena klasičnih psihodelika ograničena je izraženim halucinogenim efektima, zbog kojih je terapiju neophodno sprovoditi u strogo kontrolisanim uslovima uz nadzor stručnog medicinskog osoblja. Zbog toga su savremena istraživanja usmjerena ka razvoju novih analoga koji će zadržati sposobnost podsticanja neuroplastičnosti i antidepresivnog djelovanja, uz istovremeno smanjenje ili eliminaciju halucinogenih efekata. Upravo razvoj ovakvih **nehalucinogenih psihoplastogena** predstavlja jedan od najperspektivnijih pravaca savremene medicinske hemije [3,9].

Tabela br. 1. Prednosti i ograničenja klasičnih psihodelika u liječenju depresije

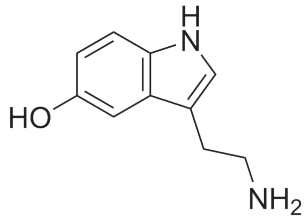
PREDNOSTI	**OGRANIČENJA**
Brz nastup antidepresivnog dejstva – terapijski efekat može se javiti već nekoliko sati nakon jedne primjene.	**Halucinogeni efekti** – izražene promjene percepcije, mišljenja i emocionalnog doživljaja zahtijevaju primjenu u kontrolisanim uslovima.
Dugotrajan terapijski efekat – poboljšanje simptoma može trajati sedmicama ili mjesecima nakon jedne ili nekoliko primjena.	**Potreba za stručnim nadzorom** – terapija zahtijeva prisustvo obučenog medicinskog osoblja i odgovarajuće kliničko okruženje, što povećava troškove liječenja.
Podsticanje neuroplastičnosti – povećavaju ekspresiju BDNF-a i stimulišu sinaptičku plastičnost i funkcionalnu reorganizaciju neuronskih mreža.	**Ograničena primjena kod određenih pacijenata** – kontraindikovani su ili zahtijevaju poseban oprez kod osoba sa psihozama, shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem zbog mogućnosti pogoršanja psihotičnih ili maničnih simptoma.

Analiza podataka prikazanih u Tabeli br. 1 pokazuje da klasični psihodelici posjeduju značajan terapijski potencijal, prvenstveno zahvaljujući brzom nastupu antidepresivnog dejstva, dugotrajnom terapijskom efektu i sposobnosti podsticanja neuroplastičnosti. Međutim, njihovu širu kliničku primjenu ograničavaju izraženi halucinogeni efekti, potreba za primjenom u kontrolisanim uslovima i kontraindikacije kod pojedinih grupa pacijenata. Upravo ova ograničenja predstavljaju osnovni razlog za razvoj novih nehalucinogenih psihoplastogena sa povoljnijim bezbjednosnim profilom.

2. SEROTONINSKI SISTEM

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je jedan od najvažnijih neurotransmitera centralnog nervnog sistema koji učestvuje u regulaciji raspoloženja, emocija, sna, apetita, učenja i kognitivnih funkcija. Svoje efekte ostvaruje vezivanjem za serotoninske receptore, kojih je do danas identifikovano sedam glavnih familija (5-HT_1 – 5-HT_7) sa najmanje 14 podtipova receptora [3].

Za farmakološko dejstvo psihodelika najznačajniji su receptori familije 5-HT_2, naročito podtipovi 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}. Aktivacija 5-HT_{2A} receptora smatra se ključnim molekularnim događajem odgovornim za psihodelične efekte, ali istovremeno učestvuje i u signalnim putevima koji regulišu neuroplastičnost i antidepresivno dejstvo. Zbog toga 5-HT_{2A} receptor predstavlja jednu od najznačajnijih terapijskih meta u razvoju novih psihoplastogena [3].



Slika br. 2. Struktura serotonina (5-hidroksitriptamina, 5-HT)

3. HALUCINACIJE – NASTANAK I KLINIČKA SLIKA

Klasični psihodelici svoje dejstvo ostvaruju prvenstveno vezivanjem za 5-HT_{2A} receptore u kori velikog mozga. Aktivacija ovih receptora dovodi do pokretanja više unutarćelijskih signalnih puteva, među kojima je najznačajniji Gq/PLC/IP_3/DAG signalni put. Aktivacijom fosfolipaze C nastaju sekundarni glasnici inozitol-trifosfat (IP3) i diacilglicerol (DAG), koji povećavaju koncentraciju intracelularnog kalcijuma i aktiviraju protein kinazu C. Ove promjene dovode do povećane ekscitabilnosti neurona i modulacije glutamatergičke neurotransmisije [14,15].

Savremena istraživanja pokazuju da psihodelici izazivaju složene promjene u funkcionalnoj povezanosti različitih moždanih regija, posebno kortikalnih mreža odgovornih za obradu senzornih informacija, pažnju i samopercepciju. Kao posljedica promijenjene integracije ovih signala nastaju karakteristične promjene percepcije, mišljenja i svijesti koje predstavljaju osnovu psihodeličnog iskustva [16].

Klinička manifestacija psihodeličnog dejstva razlikuje se među pojedincima i zavisi od primijenjene supstance, doze, psihičkog stanja pacijenta i okruženja u kojem se lijek primjenjuje. Najčešće se ispoljavaju promjene percepcije vremena i prostora, intenzivniji doživljaj boja i zvukova, izmijenjena emocionalna stanja i promjene u obrascima mišljenja. Mogu se javiti i vegetativni simptomi, uključujući midrijazu, tahikardiju, povišen arterijski pritisak, znojenje i mučninu [12,13].

Kod predisponiranih osoba psihodelici mogu izazvati ozbiljne neželjene psihijatrijske reakcije ili pogoršati postojeće psihotične poremećaje, zbog čega njihova primjena zahtijeva pažljiv odabir pacijenata i sprovođenje terapije u kontrolisanim uslovima [13].

4. STRUKTURNA MODIFIKACIJA PSIHODELIKA

Savremena medicinska hemija usmjerena je ka razvoju novih analoga klasičnih psihodelika koji će zadržati sposobnost podsticanja neuroplastičnosti i antidepresivnog dejstva,

uz istovremeno smanjenje ili eliminaciju halucinogenih efekata. Prema hemijskoj strukturi, psihodelici se najčešće dijele u tri glavne grupe: triptamine, ergoline i feniletilamine [3]. Strukturnim modifikacijama njihovih molekula moguće je promijeniti način interakcije sa 5-HT_{2A} receptorom i uticati na aktivaciju pojedinih signalnih puteva, čime se otvara mogućnost razvoja novih nehalucinogenih psihoplastogena [8,11].

4.1. Funkcionalna selektivnost (*biased agonism)*

Jedan od najznačajnijih koncepata savremene farmakologije receptora jeste **funkcionalna selektivnost (engl. *biased agonism*)**. Ovaj fenomen podrazumijeva da različiti ligandi, iako se vezuju za isti receptor, mogu stabilizovati različite konformacije receptora i time selektivno aktivirati pojedine signalne puteve [18].

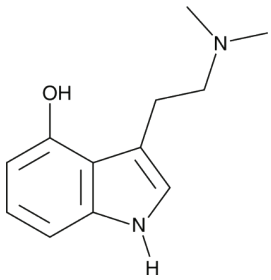
Kod 5-HT_{2A} receptora najviše su proučavani Gq-zavisni i β-arrestinski signalni putevi. Smatra se da različiti obrasci njihove aktivacije mogu doprinositi razlikama između terapijskih i psihodeličnih efekata pojedinih liganada, iako tačni molekularni mehanizmi još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni [18,19]. Beta arestini predstavljaju regulatorne proteine koji učestvuju u desenzitizaciji receptora, njihovoj internalizaciji i pokretanju alternativnih signalnih puteva. Nakon aktivacije receptora mogu se vezati za njegov intracelularni dio i usmjeriti signalizaciju ka putevima različitim od klasične G-proteinske signalizacije [14,18].

Na osnovu ovih saznanja razvijena je strategija racionalnog dizajna novih psihodelika čiji je cilj sinteza molekula koji će selektivno aktivirati signalne puteve povezane sa neuroplastičnošću, uz istovremeno smanjenje aktivacije puteva za koje se smatra da doprinose nastanku psihodeličnih efekata. Ovakav pristup predstavlja osnovu razvoja **nehalucinogenih psihoplastogena** sa povoljnijim bezbjednosnim profilom [9].

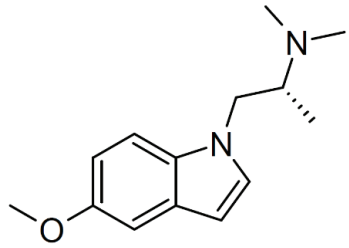
4.2. Strukturna modifikacija psihodelika triptaminske klase

Triptamini predstavljaju najjednostavniju strukturnu grupu psihodelika. Karakteriše ih indolni prsten povezan sa etilaminskim bočnim lancem, a najpoznatiji predstavnici su dimetiltriptamin (DMT), psilocibin i njegov aktivni metabolit psilocin [3,9].

Savremena istraživanja pokazala su da modifikacije bočnog lanca i supstituenata na indolnom jezgru mogu značajno promijeniti način vezivanja ovih jedinjenja za 5-HT_{2A} receptor. Primjenom racionalnog dizajna sintetisan je analog AAZ-A-154, kod kojeg su izvršene strukturne modifikacije usmjerene ka promjeni konformacije liganda i njegove interakcije sa receptorom [19]. Pretklinička ispitivanja pokazala su da AAZ-A-154 zadržava sposobnost podsticanja neuroplastičnosti i ispoljava antidepresivno dejstvo u eksperimentalnim modelima, uz značajno smanjen ili odsutan halucinogeni potencijal. Smatra se da su ovakva svojstva posljedica funkcionalne selektivnosti (biased agonism), odnosno promijenjenog obrasca aktivacije signalnih puteva nakon vezivanja za 5-HT_{2A} receptor [19].



Slika br. 3. Psilocin

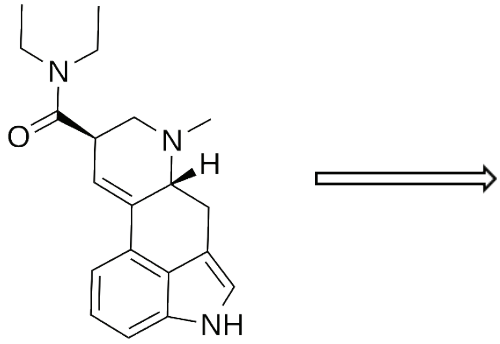


Slika br. 4. AAZ-A-154

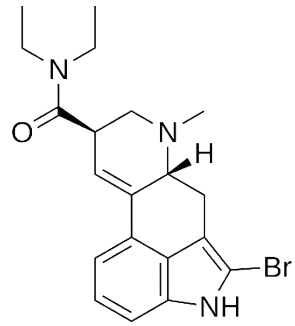
4.3. Strukturna modifikacija psihodelika ergolinske klase

Ergolini predstavljaju kompleksnu grupu tetracikličnih jedinjenja nastalih iz alkaloida gljive *Claviceps purpurea*. Njihov najpoznatiji predstavnik je LSD (dietilamid lizerginske kiseline), jedan od najpotentnijih serotonergičkih psihodelika [3].

Zbog izrazitog afiniteta prema 5-HT_{2A} receptorima, LSD izaziva snažno i dugotrajno psihodelično dejstvo. Zbog toga su razvijeni brojni ergolinski analozi sa ciljem promjene načina interakcije sa receptorom i smanjenja halucinogenog potencijala. Među njima se posebno izdvaja 2-bromo-LSD (BOL-148), kod kojeg uvođenje atoma broma u položaj C2 značajno mijenja farmakološki profil jedinjenja [21,22]. Pretklinička i klinička istraživanja pokazala su da 2-bromo-LSD ne izaziva karakteristične psihodelične efekte, dok istovremeno zadržava dio bioloških aktivnosti povezanih sa aktivacijom serotoninskog sistema. Smatra se da su ove promjene posljedica izmijenjene interakcije sa 5-HT_{2A} receptorom i drugačijeg obrasca signalizacije u odnosu na LSD [21,22].



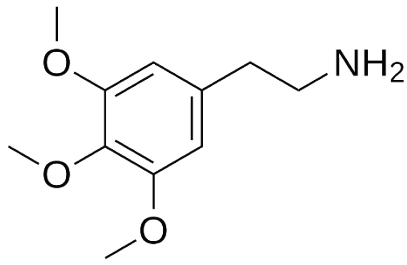
Slika br. 5. LSD (Lisergid)



Slika br. 6. 2-bromo-LSD (BOL-148)

4.4. Strukturna modifikacija psihodelika feniletilaminske klase

Feniletilamini predstavljaju grupu jedinjenja koja sadrže benzenski prsten povezan sa amino grupom preko etilnog lanca. Najpoznatiji prirodni predstavnik ove grupe je meskalin [3].



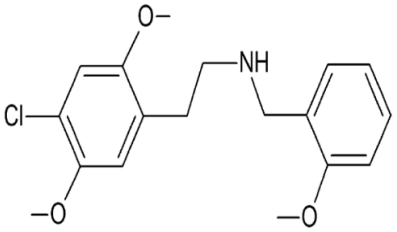
Slika br. 7. Meskalin

Pored efekata na centralni nervni sistem, pojedini feniletilamini mogu ispoljiti izraženije periferne simpatomimetičke efekte, uključujući povećanje srčane frekvencije i arterijskog pritiska [3].

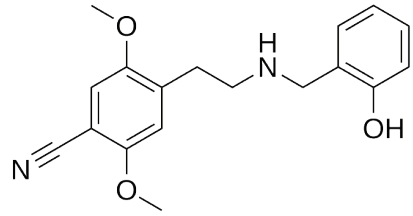
Jedan od proučavanih sintetičkih psihodelika ove grupe jeste 25C-NBOMe, čijom su strukturnom modifikacijom dobijeni novi analozi, među kojima se izdvaja 25CN-NBOH. Zamjena pojedinih supstituenata (umjesto hlora, na lijevi prsten dodata je cijano grupa,

na desnom prstenu, metoksi grupa zamijenjena je hidroksilnom (metil grupa je zamijenjena vodonikovim atomom) na aromatičnim prstenovima) dovela je do promjene načina vezivanja za 5-HT_{2A} receptor i izmijenjenog signalnog profila.

Pretklinička ispitivanja ukazuju da 25CN-NBOH zadržava pojedine farmakološke osobine karakteristične za psihoplastogene, uz značajno smanjen halucinogeni potencijal u poređenju sa polaznim jedinjenjem. [23]



Slika br. 8. 25C-NBOMe



Slika br. 9. 25CN-NB

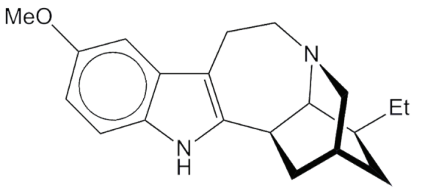
4.5. Sinteza tabernanthaloga (TBG)

Ibogain je prirodni indolni alkaloid poznat po izraženoj sposobnosti podsticanja neuroplastičnosti i potencijalnom antidepresivnom dejstvu. Međutim, njegova klinička primjena ograničena je izraženim halucinogenim efektima i kardiotoksičnošću [25,26].

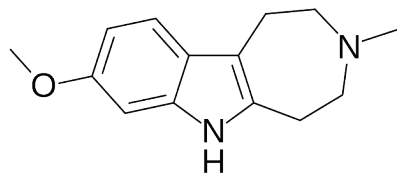
Primjenom racionalnog dizajna izvršene su strukturne modifikacije molekula ibogaina kojima je pojednostavljen njegov policiklični skelet i promijenjen raspored pojedinih funkcionalnih grupa. Kao rezultat ovih modifikacija sintetisan je tabernanthalog (TBG) [25]. Molekul ibogaina je izmijenjen u nekoliko koraka – izoajmalicinski prsten ibogaina koji na sebi nosi i etil grupu je zamijenjen sedmočlanim prstenom koji u sebi ima azot vezan za metil grupu kao što je i metoksi grupa je pomjerena sa položaja C12 ibogaina na položaj C10.

Pretklinička istraživanja pokazala su da TBG zadržava sposobnost podsticanja neuroplastičnosti, povećava ekspresiju BDNF-a i stimuliše sinaptičku reorganizaciju, pri čemu ne ispoljava halucinogeni potencijal niti izraženu kardiotoksičnost karakterističnu za ibogain. Smatra se da ovakav farmakološki profil predstavlja posljedicu izmijenjene interakcije sa serotoninskim receptorima i drugih molekularnih meta uključenih u regulaciju neuroplastičnosti [25,26].

Smatra se da ovaj analog isključuje β-arrestinski put i ne blokira jonske kanale, te su isključene i halucinacije i kardiotoksičnost, dok sa druge strane podstiče oporavak sinapsi i time pokazuje povoljne efekte u liječenju depresije. [1]



Slika br. 10. Ibogain



Slika br. 11. Tabernanthalog (TBG)

Tabela br. 2. Sistematični prikaz polaznih jedinjenja, njihovih modifikacija, nastalih analoga i kliničkih ishoda upotrebe analoga

Klasa jedinjenja	Polazno jedinjenje	Strukturna modifikacija	Nastali analog	Klinički ishod
Triptamini	Psilocin	Uvođenje glomazne fenilne grupe na indolni prsten	AAZ-A-154	Antidepresivni efekat, smanjen halucinogeni efekat
Ergolini	LSD	Uvođenje broma na C2 položaj indolnog prstena	2-bromo-LSD	Izmijenjen signalni profil
Feniletilamini	25C-NBOMe	Uvođenje cijano grupe, promjena aromatičnih supstituenata	25CN-NBOH	Antidepresivni efekat, smanjen halucinogeni efekat
Ibogainski alkaloidi	Ibogain	Pojednostavljenje skeleta – uklanjanje izoajmalicinskog prstena i pomjeranje metoksi grupe sa C12 na C10	Tabernanthalog (TBG)	Antidepresivni efekat, očuvana neuroplastičnost uz bolju bezbjednost

Analiza podataka prikazanih u Tabeli br. 2 pokazuje da su za različite klase psihodelika primijenjene različite strategije strukturne modifikacije polaznih molekula. Dok su kod pojedinih jedinjenja uvedene nove funkcionalne grupe, kod drugih su izvršene promjene u rasporedu supstituenata ili modifikacije osnovnog molekulskog skeleta. Uprkos različitim hemijskim pristupima, zajednički cilj svih modifikacija bio je promjena načina interakcije liganda sa 5-HT_{2A} receptorom i postizanje funkcionalne selektivnosti (*biased agonism*). Ovakve modifikacije omogućile su očuvanje mehanizama povezanih sa neuroplastičnošću i antidepresivnim dejstvom, uz istovremeno značajno smanjenje ili odsustvo halucinogenog potencijala u pretkliničkim ispitivanjima.

ZAKLJUČAK

Rezultati analiziranih istraživanja ukazuju da racionalna strukturna modifikacija klasičnih psihodelika predstavlja jedan od najperspektivnijih pravaca razvoja novih antidepresiva. Prikazani analozi – AAZ-A-154, 2-bromo-LSD (BOL-148), 25CN-NBOH i tabernanthalog (TBG) – pokazuju da se ciljanim izmjenama hemijske strukture može značajno promijeniti farmakološki profil molekula, uz očuvanje psihoplastogenog i antidepresivnog potencijala i poboljšanje bezbjednosnog profila. Iako su za konačnu potvrdu njihove efikasnosti i bezbjednosti neophodna dodatna pretklinička i klinička ispitivanja, dosadašnji rezultati ukazuju da nehalucinogeni psihoplastogeni predstavljaju obećavajuću osnovu za razvoj nove generacije antidepresiva koji bi mogli omogućiti jednostavniju, bezbjedniju i pristupačniju primjenu u kliničkoj praksi.

Na taj način racionalni dizajn i strukturna modifikacija psihodelika predstavljaju savremenu strategiju razvoja molekula kod kojih se nastoji zadržati antidepresivni potencijal, uz istovremeno smanjenje ili eliminaciju halucinogenih efekata, čime se otvaraju nove mogućnosti za efikasnije i bezbjednije liječenje depresivnih poremećaja.

LITERATURA

[1] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder:

a systematic review and network meta-analysis, The Lancet, 2018, 391, 1357–1366, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
[2] Castrén E, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action, Biological Psychiatry, 2021, 90, 128–136, doi: 10.1016/j.biopsych.2021.05.008.
[3] Nichols DE. Psychedelics, Pharmacological Reviews, 2016, 68, 264–355, doi: 10.1124/pr.115.011478.
[4] Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression, New England Journal of Medicine, 2021, 384, 1402–1411, doi: 10.1056/NEJMoa2032994.
[5] Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Jarnall JR, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial, JAMA Psychiatry, 2021, 78, 481–489, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285.
[6] Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Murphy-Beiner A, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up, Journal of Psychopharmacology, 2022, 36, 151–158, doi: 10.1177/02698811211073759.
[7] Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity, Cell Reports, 2018, 23, 3170–3182, doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.022.
[8] Olson DE. Psychoplastogens: A promising class of therapeutics for analyzing and treating neuropsychiatric diseases, Synapse, 2018, 72, e22057, doi: 10.1002/syn.22057.
[9] Cao D, Yu J, Wang H, Luo Z, Liu X, He L, et al. Structural basis of ketamine and psychedelic action on human 5-HT receptors, Science, 2022, 375, 543–551, doi: 10.1126/science.abl8615.
[10] Nutt D, Erritzoe D, Carhart-Harris R. Psychedelic psychiatry's brave new world, Cell, 2020, 181, 24–28, doi: 10.1016/j.cell.2020.03.020.
[11] Olson DE. Psychedelics and non-hallucinogenic psychoplastogens: Design, mechanisms, and therapeutic potential, Journal of Medicinal Chemistry, 2022, 65, 1631–1649, doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01548.
[12] Knez, S., Sušac, J., Knez, R. i Petranović, D. (2024). Psihoplastogeni: Nova era u liječenju depresivnih poremećaja kroz poticanje neuroplastičnosti. *Medicina Fluminensis*, *60*(2), 142–155.
[13] Galić, M. (2023). Sustavni pregled istraživanja o primjeni psihodelika u liječenju depresije otporne na terapiju [Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Filozofski fakultet]. Repozitorij Filozofskog fakulteta u Zagrebu
[14] Raymond, J. R., Mukhin, Y. V., Gelasco, A., Turner, J., Collinsworth, G., Gettys, T. W., Grewal, J. S., & Garnovskaya, M. N. (2001). *Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction.* Pharmacology & Therapeutics, 92(2–3), 177–212.
[15] Grotewiel, M. S., & Sanders-Bush, E. (1999). *Differences in agonist-mediated phosphorylation of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor by protein kinase C.* Molecular Pharmacology, 55(4), 722–728.
[16] Aghajanian, G. K., & Marek, G. J. (1999). *Serotonin and hallucinogens.* Neuropsychopharmacology, 21(2), 16S–23S.
[17] Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Kato, A. (2018). *Neural plasticity hypothesis of depression and antidepressant mechanisms.* Neuropsychopharmacology Reports, 42(4), 195–207.
[18] Lefkowitz RJ. Historical review: A turning point in GPCR research: the discovery of beta-arrestins. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2004;25(8):419-422. doi: 10.1016/j.tips.2004.06.001.
[19] Schmid CL, Raehal KM, Bohn LM. Agonist-directed signaling of the serotonin 2A receptor: Functional selectivity of psychedelics. *Neuropharmacology*. 2008;55(6):1055–1062. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.04.019.
[20] Dong C, Ly C, Dunlap LE, Tian L, et al. Psychedelic-inspired drug discovery using a sensor for Gq-coupled GPCR activation. *Cell*. 2021;184(10):2779-2792. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.043.
[21] González-Maeso J, Sealfon SC. Agonist-trafficking and mechanisms of action of hallucinogens and non-hallucinogenic 5-HT2A receptor agonists. *Neuroscience*. 2009;162(4):1157-1163. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.016.
[22] Parrish JC, Braden MR, Gundy E, Nichols DE. Differential behavioral responses to 2-bromo-LSD and LSD in rats. *Journal of Psychopharmacology*. 2007;21(3):271-277. doi: 10.1177/0269881107071575.
[23] Hansen M, Phonekeo K, Jensen AA, Kristensen JL. Synthesis and structure-activity relationships of N-benzylphenethylamines as 5-HT2A receptor agonists. *ACS Chemical Neuroscience*. 2014;5(3):243–249. doi: 10.1021/cn400213r.
[24] Jensen AA, Halberstadt AL, Kristensen JL, et al. 25CN-NBOH: A highly potent and selective 5-HT2A receptor agonist with a unique signaling profile. *Biochemical Pharmacology*. 2020;177:113977. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113977.

[25] Alper KR. Ibogaine: a review. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. 2001;56:1-38. doi: 10.1016/S0099-9598(01)56005-2.
[26] Koenig X, Hilber K. The anti-addiction drug ibogaine and the heart: a delicate relation. *Molecules*. 2015;20(2):2208-2228. doi: 10.3390/molecules20022208.

MECHANISMS OF ACTION AND STRUCTURAL MODIFICATIONS OF CLASSIC PSYCHEDELICS IN THE DEVELOPMENT OF NON-HALLUCINOGENIC PSYCHOPLASTOGENS

Author: HELENA KUZMANOVIĆ
E-mail: helenakuzmanovic03@gmail.com
Mentor: Full Prof. Nataša Milić
Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Conventional antidepressants (SSRIs, SNRIs), although effective in treating classic forms of depression, exhibit limitations regarding slow onset of action and insufficient efficacy in patients suffering from treatment-resistant depression. Classic psychedelics demonstrate rapid and sustained effects by stimulating neuroplasticity via 5-HT_{2A} receptors. However, their application is constrained by pronounced hallucinogenic effects.

Aim: To review and systematize current scientific knowledge on the mechanisms of action of classic psychedelics, as well as to analyze structural modification strategies aimed at developing non-hallucinogenic analogs with potential antidepressant activity and an improved safety profile.

Materials and Methods: A literature search of scientific databases—PubMed, MEDLINE, and Google Scholar—was conducted for the period from 2016 to 2026 using relevant keywords. Scientific papers investigating psychedelics, neuroplasticity, 5-HT_{2A} receptors, and structural modifications were analyzed.

Results: Specific structural modifications yielded analogs with reduced or completely eliminated hallucinogenic potential while preserving the stimulation of neuroplasticity and BDNF expression. Among tryptamines, bulky substitution of psilocin produced the analog AAZ-A-154. In the ergoline class, C2 bromination of LSD generated BOL-148 (2-bromo-LSD). For phenethylamines, modification of 25C-NBOMe (cyano group introduction and hydroxylation) yielded the analog 25CN-NBOH. In ibogaine alkaloids, simplification of the polycyclic skeleton and relocation of the methoxy group yielded tabernanthalog (TBG), successfully eliminating hallucinogenic effects and cardiotoxicity.

Conclusion: Rational design and structural modification of classic psychedelics enable the successful decoupling of antidepressant efficacy from hallucinogenic effects. Newly synthesized non-hallucinogenic psychoplastogens represent a highly promising class of future therapeutics that could enable safer, simpler, and more widely accessible management of depressive disorders.

Keywords: depression; psychoplastogens; 5-$HT2_{A}$ receptors; structural modification; non-hallucinogenic psychoplastogens; neuroplasticity; antidepressant effect; hallucinations

APSTRAKTI

УДК 615.12-005.4:616.12-074

RAZLIČITI PROFILI BIOMARKERA U FUNKCIONALNIM I EHOKARDIOGRAFSKIM FENOTIPOVIMA SRČANE INSUFICIJENCIJE

Autor: ALEKSA KABAŠIĆ
e-mail: aleksakabasic@gmail.com
Mentor: vanr. prof. dr Ilija Dragojević
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

Uvod: Srčana insuficijencija je heterogen klinički sindrom u kojem funkcionalno ograničenje i sistolna disfunkcija leve komore mogu odražavati različite procese. Biomarkeri hemodinamskog opterećenja, metaboličkog statusa i inflamacije mogu pokazivati različitu povezanost sa kliničkim i ehokardiografskim fenotipovima.

Cilj: Ispitati povezanost *NT-proBNP*, vitamina D i *hsCRP* sa *NYHA* klasama i *LVEF* fenotipovima srčane insuficijencije.

Materijal i metode: U studiji preseka analizirano je 57 pacijenata. Kod 56 pacijenata *LVEF* fenotipovi definisani su kao *HFpEF* (≥ 50%; n = 8), *HFmrEF* (41–49%; n =13) i *HFrEF* (≤ 40%; n = 35). Grupe su poređene Kruskal–Wallisovim i Mann–Whitneyjevim post hoc testom. Povezanosti su ispitane Spearmanovom korelacijom. Holm korekcija primenjena je na post hoc poređenja i korelacije. Razlike između *LVEF* fenotipova analizirane su linearnom regresijom (OLS; HC3), korigovanom za starost i pol; *NT-proBNP* je log-transformisan.

Rezultati: Medijane (IQR) bile su: *NT-proBNP* 1751 (770–10.166) pg/mL, vitamin D 44 (37–57) nmol/L i *hsCRP* 11,0 (9,05–11,25) mg/L. *NT-proBNP* se razlikovao između *NYHA* klasa (p = 0,003). Između *LVEF* fenotipova razlikovali su se *NT-proBNP* (p = 0,011) i vitamin D (p = 0,027), ali ne *hsCRP*. Posle korekcije za starost i pol, efekat fenotipa na *NT-proBNP* nije bio značajan (p = 0,077), dok je za vitamin D ostao značajan (p = 0,030). *HFrEF* je imao niži korigovani vitamin D od *HFmrEF* (Holm p = 0,033). Uz Holm korekciju, *NT-proBNP* je korelirao sa *NYHA* (ρ = 0,430; p = 0,004) i *LVEF* (ρ = −0,481; p = 0,001), a vitamin D sa *LVEF* (ρ = 0,339; p = 0,042).

Zaključak: Rezultati sugerišu povezanost *NT-proBNP* sa funkcionalnom težinom i kontinuiranom *LVEF*, dok se razlike između *LVEF* fenotipova ublažavaju posle korekcije. Povezanost vitamina D sa *LVEF* fenotipom je eksplorativna. Presečni dizajn, mali uzorak (n = 57; HFpEF n = 8) i rezidualni konfaunding ograničavaju tumačenje.

Ključne reči: srčana insuficijencija; *NT-proBNP*; vitamin D; *hsCRP*; *NYHA*; *LVEF*

DIFFERENTIAL BIOMARKER PROFILES ACROSS FUNCTIONAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC PHENOTYPES OF HEART FAILURE

Author: ALEKSA KABAŠIĆ
E-mail: aleksakabasic@gmail.com
Mentor: Assoc. Prof. Ilija Dragojević
Faculty of Medicine, University of Priština – Kosovska Mitrovica

Introduction: Heart failure is a heterogeneous clinical syndrome in which functional limitation and left ventricular systolic dysfunction may reflect distinct pathophysiological processes. Biomarkers of hemodynamic stress, metabolic status, and inflammation may show different associations with clinical and echocardiographic phenotypes.

Aim: To investigate associations of NT-proBNP, vitamin D, and hsCRP with NYHA classes and LVEF-based heart failure phenotypes.

Materials and Methods: This cross-sectional observational study included 57 patients. In 56 patients, LVEF phenotypes were defined as HFpEF (≥ 50%; n = 8), HFmrEF (41–49%; n = 13), and HFrEF (≤ 40%; n = 35). Groups were compared using Kruskal–Wallis and Mann–Whitney post hoc tests. Associations were assessed using Spearman's correlation. Holm correction was applied to post hoc comparisons and correlations. LVEF-phenotype differences were analyzed using age-and sex-adjusted multiple linear regression (OLS; HC3); NT-proBNP was log-transformed.

Results: Median (IQR) concentrations were as follows: NT-proBNP 1751 (770–10,166) pg/mL, vitamin D 44 (37–57) nmol/L, and hsCRP 11.0 (9.05–11.25) mg/L. NT-proBNP differed across NYHA classes ($p = 0.003$). Across LVEF phenotypes, differences were observed for NT-proBNP ($p = 0.011$) and vitamin D ($p = 0.027$), but not hsCRP. After age/sex adjustment, the phenotype effect was not significant for NT-proBNP ($p = 0.077$) but remained significant for vitamin D ($p = 0.030$). HFrEF had lower adjusted vitamin D than HFmrEF (Holm $p = 0.033$). After Holm correction, NT-proBNP correlated with NYHA ($\rho = 0.430$; $p = 0.004$) and LVEF ($\rho = -0.481$; $p = 0.001$), and vitamin D with LVEF ($\rho = 0.339$; $p = 0.042$).

Conclusion: Results suggest an association of NT-proBNP with functional severity and continuous LVEF, while differences across LVEF phenotypes are attenuated after adjustment. The vitamin D–LVEF phenotype association is exploratory. The cross-sectional design, small sample size (n = 57; HFpEF n = 8), and possible residual confounding limit interpretation.

Keywords: heart failure; NT-proBNP; vitamin D; hsCRP; NYHA; LVEF

УДК 616.12-008.331.1:616-008

METABOLIČKI SINDROM I HIPERTENZIJA KOD ŽENA: POVEZANOST ANTROPOMETRIJSKIH I BIOHEMIJSKIH PARAMETARA

Autor: ALEKSANDRA JOVANOVIĆ, Anđela Milutinović, Luka Stanković
e-mail: jaleksandra713@gmail.com
Mentor: prof. dr Sonja Smiljić
Dom zdravlja Euromedik, Beograd, Srbija
Medicinski Fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: Metabolički sindrom predstavlja skup metaboličkih poremećaja koji značajno povećavaju kardiovaskularni rizik. Karakteriše ga prisustvo najmanje tri od pet NCEP ATP III kriterijuma: abdominalna gojaznost, arterijska hipertenzija, poviseni TG I snizeni HDL, povišena glukoza natašte, pri čemu arterijska hipertenzija često predstavlja jednu od njegovih ključnih komponenti. Antropometrijski i biohemijski parametri mogu ukazati na prisustvo metaboličkih poremećaja.

Cilj: Ispitati povezanost metaboličkog sindroma i arterijske hipertenzije kod žena, sa posebnim osvrtom na antropometrijske i biohemijske parametere.

Materijal i metode: Analizirani su podaci 265 žena iz baze ispitanika prikupljene u domu zdravlja Euromedik u Beogradu. Posmatrani su starosna grupa, BMI, obim struka, prisustvo šećerne bolesti i arterijske hipertenzije, kao i vrednosti ukupnog holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola, triglicerida, glukoze I TyG indeksa. Za ispitivanje povezanosti korišćeni su odgovarajući testovi statističke značajnosti.

Rezultati: Arterijska hipertenzija registrovana je kod 197 žena, dok je metabolički sindrom bio prisutan kod 132 ispitanice. Žene sa hipertenzijom imale su značajno viši BMI i češće povećan obim struka u odnosu na normotenzivne žene ($p < 0,001$ za oba parametra). U hipertenzivnoj grupi registrovane su značajno više vrednosti triglicerida i glukoze ($p < 0,001$). Povišen TyG indeks takođe je bio značajno češći kod žena sa hipertenzijom ($p < 0,001$). Metaboličkik sindrom bio je značajno povezan sa prisustvom hipertenzije ($p < 0.001$).

Zaključak: Kod žena je arterijska hipertenzija često udružena sa nepovoljnim antropometrijskim i metaboličkim profilom, koji karakterišu veći BMI i obim struka, kao i nepovoljne vrednosti lipidnog i glikemijskog statusa. Dobijeni rezultati ukazuju na značaj istovremenog praćenja antropometrijskih i biohemijskih parametara u identifikaciji žena sa metaboličkim sindromom i povećanim kardiometaboličkim rizikom.

Ključne reči: Metabolički sindrom; arterijska hipertenzija; žene; BMI; obim struka; lipidni status; glukoza; TyG indeks

METABOLIC SYNDROME AND HYPERTENSION IN WOMEN: ASSOCIATION OF ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL PARAMETERS

Authors: ALEKSANDRA JOVANOVIĆ, Anđela Milutinović, Luka Stanković
E-mail: jaleksandra713@gmail.com
Mentor: Prof. Sonja Smiljić
Euromedik Health Center, Belgrade, Serbia
Faculty of Medicine, University of Priština – Kosovska Mitrovica

Introduction: Metabolic syndrome is a cluster of metabolic disorders that significantly increase cardiovascular risk. It is characterized by the presence of at least 3 out of 5 criteria: abdominal obesity, arterial hypertension, elevated TG, decreased HDL, and elevated fasting blood glucose, with arterial hypertension frequently representing one of its key components. Anthropometric and biochemical parameters can indicate the presence of metabolic disturbances.

Aim: To examine the association between metabolic syndrome and arterial hypertension in women, with a particular focus on anthropometric and biochemical parameters.

Materials and Methods: Data from 265 women were analyzed using the study database compiled at the primary healthcare center Euromedik in Belgrade. Parameters evaluated included age group, BMI, waist circumference, the presence of diabetes mellitus and arterial hypertension, as well as levels of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, glucose, and the TyG index. Appropriate tests of statistical significance were used to analyze associations between parameters.

Results: Arterial hypertension was recorded in 197 women, while metabolic syndrome was present in 132 participants. Women with hypertension had significantly higher BMI and a higher prevalence of increased waist circumference compared to normotensive women ($p < 0.001$ for both parameters). Significantly higher levels of triglycerides and glucose were observed in the hypertensive group ($p < 0.001$). An elevated TyG index was also significantly more frequent among women with hypertension ($p < 0.001$). Metabolic syndrome showed a significant association with the presence of hypertension ($p < 0.001$).

Conclusion: In women, arterial hypertension is frequently associated with an unfavorable anthropometric and metabolic profile, characterized by higher BMI, increased waist circumference, and altered lipid and glycemic parameters. These findings highlight the importance of simultaneously monitoring anthropometric and biochemical parameters in identifying women with metabolic syndrome and elevated cardiometabolic risk.

Keywords: metabolic syndrome; arterial hypertension; women; BMI; waist circumference; lipid profile; glucose; TyG index

УДК 616.441-006.5-006.55-08:616.15

UPOREDNA ANALIZA CITOMORFOLOŠKIH I HISTOMORFOLOŠKIH KARAKTERISTIKA NODUSA ŠTITASTE ŽLEZDE: KORELACIJA FNA KATEGORIJE AUS/FLUS SA DEFINITIVNIM PATOHISTOLOŠKIM NALAZOM

Autor: ALEKSANDRA OLUŠKI, Filip Kapor
E-mail: filipkapor555@icloud.com
Mentor: asis. dr Jovana Prodanović Simeunović, prof. dr Tijana Ičin
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Nodusi štitaste žlezde čest su nalaz u kliničkoj praksi, a aspiraciona biopsija tankom iglom *(FNA)* u kombinaciji sa Bethesda klasifikacijom ključna je za procenu rizika maligniteta. Kategorija III *(AUS/FLUS)* i dalje predstavlja dijagnostički izazov zbog heterogenih citomorfoloških karakteristika i nejasnog rizika maligniteta.

Cilj: Analiza citomorfoloških karakteristika *FNA* uzoraka nodusa štitaste žlezde klasifikovanih kao *AUS/FLUS* u korelaciji sa definitivnim patohistološkim nalazom, sa ciljem procene njihove dijagnostičke vrednosti.

Materijal i metode: Retrospektivno je analizirano 67 nodusa kod 44 pacijenta, koji su kategorizovani kao *AUS/FLUS* i hirurški uklonjeni. Evaluirane su citološke karakteristike, podtipovi atipije (nuklearna, arhitektonska, *Hürthle*-dominantna) i zbirni nuklearni skor, a diskriminatorna sposobnost skora procenjena je *ROC* analizom.

Rezultati: Od 67 nodusa, 49 (73%) je bilo benigno i 18 (27%) maligno. Pojedinačne citološke karakteristike nisu statistički značajno predviđale malignitet. Zbirni nuklearni skor pokazao je umerenu diskriminatornu sposobnost (*AUC* 0,72). Dominantni tip atipije nije značajno razlikovao rizik, ali su uočeni trendovi korisni za buduća istraživanja i preciznije definisanje citoloških prediktora.

Zaključak: Nodusi štitaste žlezde kategorije *AUS/FLUS* predstavljaju dijagnostički izazov zbog heterogenosti citomorfoloških karakteristika. Pojedinačne citološke karakteristike nisu statistički značajno prediktivne za malignitet, dok zbirni nuklearni skor predstavlja potencijalni alat za procenu rizika. Detaljna citomorfološka analiza u kombinaciji sa zbirnim skorom može podržati kliničke odluke, uključujući dalju *FNA*, molekularno testiranje ili hiruršku intervenciju, čime se unapređuje bezbednost i efikasnost zbrinjavanja nodusa.

Ključne reči: nodusi štitaste žlezde; *AUS/FLUS*; *FNA*; citomorfologija; malignitet

COMPARATIVE ANALYSIS OF CYTOMORPHOLOGICAL AND HISTOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THYROID NODULES: CORRELATION OF FNA AUS/FLUS CATEGORY WITH THE DEFINITIVE HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS

Authors: ALEKSANDRA OLUŠKI, Filip Kapor
E-mail: filipkapor555@icloud.com
Mentors: TA Jovana Prodanović Simeunović, Prof. Tijana Ičin
Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Thyroid nodules are a common finding in clinical practice, and fine-needle aspiration (FNA) combined with the Bethesda classification is crucial for assessing malignancy risk. Category III (AUS/FLUS) remains a diagnostic challenge due to heterogeneous cytomorphological features and uncertain malignancy risk.

Aim: To analyze the cytomorphological characteristics of FNA samples from thyroid nodules classified as AUS/FLUS in correlation with final histopathological results, aiming to assess their diagnostic value.

Materials and Methods: A retrospective analysis was performed on 67 nodules categorized as AUS/FLUS and surgically removed from 44 patients. Cytological features, atypia subtypes (nuclear, architectural, Hürthle-dominant), and a cumulative nuclear score were evaluated, with the discriminative ability of the score assessed by ROC analysis.

Results: Among 67 nodules, 49 (73%) were benign and 18 (27%) were malignant. Individual cytological features did not significantly predict malignancy. The cumulative nuclear score demonstrated moderate discriminative ability (AUC = 0.72). The dominant atypia subtype did not significantly differentiate risk, although observed trends may inform future research and refine cytological predictors.

Conclusion: AUS/FLUS thyroid nodules remain a diagnostic challenge due to cytomorphological heterogeneity. Individual cytological features were not statistically predictive of malignancy, whereas the cumulative nuclear score represents a potential tool for risk assessment. Detailed cytomorphological evaluation combined with the nuclear score may support clinical decision-making, including repeat FNA, molecular testing, or surgical intervention, improving the safety and efficiency of nodule management.

Keywords: thyroid nodules; AUS/FLUS; FNA; cytomorphology; malignancy

УДК 616.379-008.64:618.3(497.6RS)

PREVALENCA UROGENITALNIH INFEKCIJA I ANTIMIKROBNE OSJETLJIVOSTI KOD TRUDNICA SA HIPERTENZIJOM I DIABETES MELLITUSOM U REPUBLICI SRPSKOJ

Autor: ALMA MELKIĆ, Hana Vojić, dr med. Đorđe Pilipović, dr med. Aljoša Marić
e-mail: alma.melkic@student.med.unibl.org
Mentor: doc. dr Milica Gajić Bojić
Centar za biomedicinska istraživanja
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Prisustvo i učestalost urogenitalnih infekcija kod trudnica, naročito onih sa hipertenzivnim sindromom i diabetesom, predstavljaju značajnu zabrinutost za zdravlje istih, kao i ishod trudnoće. Rana identifikacija i odgovarajuća terapija mogu da spriječe razne komplikacije, prvenstveno urosepsu. Studija je obuhvatila trudnice koje su u periodu od 1. januara 2025. do 31. decembra 2025. godine liječene u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske.

Cilj: Svrha ovog istraživanja je utvrditi učestalost urogenitalnih infekcija kod trudnica, identifikovati najčešće uzročnike i ispitati njihovu osjetljivost na antibiotike.

Materijal i metode: Osnovna metoda istraživanja bila je retrospektivna analiza rezultata mikrobioloških ispitivanja trudnica. Analizirani su vrsta uzetog uzorka, rezultati mikrobiološke analize, identifikovani uzročnici infekcija i rezultati ispitivanja njihove osjetljivosti na antibiotike (antibiogram). Istraživanje je sprovedeno uz saglasnost Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske.

Rezultati: Pregledano je ukupno 376 istorija bolesti, od kojih je kod 155 izvršena mikrobiološka analiza. Kod devet pacijentkinja je nalaz bio pozitivan. Najčešći patogen je bila bakterija *Escherichia coli*. Pored navedene, pronađeni su još *E. faecalis*, *Klebsiella spp.* i *S. saprophyticus*. Nije utvrđena statistički značajna povezanost učestalosti infekcija sa starosnom dobi trudnica niti sa njihovim pridruženim zdravstvenim stanjima.

Zaključak: Razlog malog broja pozitivnih rezultata se može povezati sa širokom upotrebom antibiotika kao empirijske terapije. Među pozitivnim kulturama, *E. coli* je bila dominantna, dok je beta hemolitički streptokok identifikovan sporadično, odnosno jedan pozitivan rezultat u cervikalnom brisu.

Ključne riječi: urogenitalne infekcije; prevalenca; antimikrobna osjetljivost; hipertenzija; diabetes

PREVALENCE OF UROGENITAL INFECTIONS AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERTENSIVE SYNDROME AND DIABETES IN THE REPUBLIC OF SRPSKA

Authors: ALMA MELKIĆ, Hana Vojić, Đorđe Pilipović, Aljoša Marić
E-mail: alma.melkic@student.med.unibl.org
Mentor: Assist. Prof. Milica Gajić Bojić
Centre for Biomedical Research, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: The presence and prevalence of urogenital infections in pregnant women, particularly those with hypertensive syndrome and diabetes, represent a major health concern. Early identification and appropriate treatment may prevent various complications, primarily urosepsis. The study included pregnant women treated at the University Clinical Centre of the Republic of Srpska between January 1, 2025, and December 31, 2025.

Aim: The aim of this study was to determine the prevalence of urogenital infections in pregnant women, identify the most common causative pathogens, and assess their antimicrobial susceptibility.

Materials and Methods: The primary research method was a retrospective analysis of the results of microbiological investigations performed in pregnant women. The type of specimen collected, microbiological test results, identified infectious agents, and their antimicrobial susceptibility testing results (antibiograms) were analyzed. The study was conducted with the approval of the Ethics Committee of the University Clinical Centre of the Republic of Srpska.

Results: A total of 376 medical records were reviewed, and microbiological analysis was performed for 155 of these patients. Positive findings were recorded in 9 patients. The most common pathogen was *Escherichia coli*. In addition, *E. faecalis*, *Klebsiella spp.*, and *S. saprophyticus* were identified. No statistically significant association was found between the prevalence of infections and the pregnant women's age or comorbidities.

Conclusion: The low number of positive cultures may be attributed to the widespread use of antibiotics as empirical therapy. Among the positive cultures, *E. coli* was dominant, whereas beta-hemolytic *Streptococcus* was identified sporadically, in a single positive result from a cervical swab.

Keywords: urogenital infections; prevalence; antimicrobial susceptibility; hypertension; diabetes

УДК 572.5:616.898-008.434-053.6

ANTROPOMETRIJSKI INDEKSI LICA I POLNE RAZLIKE KOD MLADIH ODRASLIH OSOBA

Autor: ANA-MARIJA JOKIĆ
e-mail: anamarijajokic.md@gmail.com
Mentor: asis. dr Aleksa Novaković
Katedra za anatomiju
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Antropometrija lica je objektivna metoda procene facijalnih proporcija, sa primenom u plastičnoj i rekonstruktivnoj hirurgiji, forenzici i ortodonciji. Facijalni, mandibulo-facijalni, nazalni, kantalni, labijalni i auricularni indeks omogućavaju objektivno poređenje facijalnih karakteristika između polova.

Cilj: Utvrditi vrednosti facijalnih antropometrijskih indeksa kod studenata medicine i ispitati postojanje polno uslovljenih razlika.

Materijal i metode: Osnovna metoda istraživanja bila je retrospektivna analiza rezultata mikrobioloških ispitivanja trudnica. Analizirani su vrsta uzetog uzorka, rezultati mikrobiološke analize, identifikovani uzročnici infekcija i rezultati ispitivanja njihove osjetljivosti na antibiotike (antibiogram). Istraživanje je sprovedeno uz saglasnost Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske.

Rezultati: Muškarci su imali statistički značajno veće vrednosti facijalnog indeksa (105,88 ± 7,55 vs. 97,91 ± 11,40; $p < 0,001$) i nazalnog indeksa (68,56 ± 7,47 vs. 61,03 ± 6,75; $p < 0,001$) u odnosu na žene, sa velikim veličinama efekta ($d = 0,83$ i $d = 1,06$). Mandibulo-facijalni indeks bio je veći kod muškaraca (medijana 93,23 vs. 87,33; $p = 0,017$), dok je labijalni indeks bio veći kod žena (medijana 35,80 vs. 30,77; $p = 0,003$). Kantalni i auricularni indeks nisu se značajno razlikovali između polova. Utvrđena je značajna pozitivna korelacija visine uha sa protruzijom nosa ($rho = 0,46$; $p < 0,001$) i visinom lica ($rho = 0,35$; $p < 0,001$), kao i između facijalnog i mandibulo-facijalnog indeksa ($rho = 0,34$; $p < 0,001$).

Zaključak: Rezultati ukazuju na izražen polni dimorfizam facijalnih antropometrijskih indeksa kod mladih odraslih osoba, posebno izražen kod nazalnog i facijalnog indeksa. Dobijeni podaci mogu biti od koristi u planiranju estetskih i rekonstruktivnih hirurških zahvata i doprineti daljim antropometrijskim istraživanjima u ovoj populaciji.

Ključne riječi: antropometrija; facijalni indeks; polni dimorfizam; nazalni indeks

FACIAL ANTHROPOMETRIC INDICES AND SEX DIFFERENCES IN YOUNG ADULTS

Author: ANA-MARIJA JOKIĆ
E-mail: anamarijajokic.md@gmail.com
Mentor: TA Aleksa Novaković
Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Facial anthropometry is an objective method for assessing facial proportions, applied in plastic and reconstructive surgery, forensic medicine, and orthodontics. The facial, mandibulo-facial, nasal, canthal, labial, and auricular indices allow objective comparison of facial characteristics between sexes.

Aim: To determine facial anthropometric indices in medical students and examine sex-related differences.

Materials and Methods: The study included 100 medical students (50 men, 50 women). Standard anthropometric landmarks were measured using a caliper and on standardized photographs using ImageJ software, and the facial, mandibulo-facial, nasal, canthal, labial, and auricular indices were calculated from these measurements. Normality was assessed with the Shapiro–Wilk test; sex differences were analyzed using the t-test or Mann–Whitney U test, and phenotype frequencies with the chi-square test. Associations were examined using Spearman correlation ($p < 0.05$).

Results: Men had significantly higher facial index values (105.88 ± 7.55 vs. 97.91 ± 11.40; $p < 0.001$) and nasal index values (68.56 ± 7.47 vs. 61.03 ± 6.75; $p < 0.001$) than women, with large effect sizes ($d = 0.83$ and $d = 1.06$). The mandibulo-facial index was higher in men (median 93.23 vs. 87.33; $p = 0.017$), while the labial index was higher in women (median 35.80 vs. 30.77; $p = 0.003$). Canthal and auricular indices did not differ significantly between sexes. Ear height correlated positively with nasal protrusion (rho = 0.46; p < 0.001) and facial height (rho = 0.35; $p < 0.001$), and the facial index correlated with the mandibulo-facial index (rho = 0.34; $p < 0.001$).

Conclusion: These results indicate pronounced sex dimorphism of facial anthropometric indices in young adults, most notably for the nasal and facial indices. The data obtained may be useful for planning aesthetic and reconstructive surgical procedures and for further anthropometric research in this population.

Keywords: anthropometry; facial index; sex dimorphism; nasal index

УДК 616.12-036.1:615.33.03

UPOREDNA ANALIZA KLINIČKIH KARAKTERISTIKA, FAKTORA RIZIKA I ISHODA LEČENJA KOD PACIJENATA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM SA I BEZ ST ELEVACIJE

Autor: ANASTASIJA MIHAJLOVIĆ, Aleksa Kabašić
E-mail: anamihajlovic690@gmail.com
Mentor: vanr. prof. dr Kristina Bulatović
Kliničko bolnički centar – Kosovska Mitrovica, odeljenje kardiologije
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: Akutni koronarni sindrom (AKS) predstavlja vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta. Klinički se manifestuje kao ST-elevacioni (STEMI) i non-ST-elevacioni infarkt miokarda (NSTEMI), koji se razlikuju po patofiziologiji i kliničkom profilu.

Cilj rada: Cilj istraživanja je da se kroz prizmu kliničke propedevtike sprovede uporedna analiza anamnestičkih podataka, faktora rizika (pušenje, komorbiditeti, porodična anamneza), osnovnih laboratorijskih markera i konačnog ishoda lečenja između bolesnika sa STEMI i NSTEMI infarktom.

Materijal i metode: Retrospektivnom analizom obuhvaćen je 141 pacijenat sa AKS (72 STEMI i 69 NSTEMI). Analizirani su faktori rizika, komorbiditeti, porodična anamneza, laboratorijski parametri, kao i ishod lečenja. Za testiranje statističke značajnosti razlika korišćeni su t-test, Mann-Whitneyjev U-test i Hi-kvadrat test, uz prag značajnosti $p < 0,05$. Obrada podataka izvršena je softverom SPSS 22.0.

Rezultati: Zabeležena je visoka zastupljenost pušenja (63,8%) i pozitivne porodične anamneze (97,9%). Komorbiditeti su se značajno razlikovali u odnosu na tip infarkta ($p = 0,007$): lečena HTA sa HLP češća je kod STEMI infarkta (51,4%/27,5%), dok kombinovana terapija i gojaznost dominiraju kod NSTEMI (46,4%/38,9%). Ishod lečenja se značajno razlikovao ($p = 0,009$): PCI sa DES je učestalija kod STEMI (94,4%/79,7%), a CABG kod NSTEMI (20,3%/4,2%). Bolničke komplikacije ($p = 0,015$) pokazuju učestalije maligne aritmije kod STEMI, dok su pacijenti sa NSTEMI češće prolazili bez komplikacija.

Zaključak: NSTEMI pacijenti ispoljavaju teži profil ranijih hroničnih komorbiditeta, dok STEMI bolesnici karakteristično razvijaju više vrednosti markera miokardne nekroze i holesterola. Pušačke navike i porodična predispozicija predstavljaju univerzalne faktore rizika za celokupnu populaciju obolelih od akutnog koronarnog sindroma.

Ključne reči: Akutni koronarni sindrom, STEMI, NSTEMI, faktori rizika, klinički ishod

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL CHARACTERISTICS, RISK FACTORS, AND TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH AND WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION

Authors: ANASTASIJA MIHAJLOVIĆ, Aleksa Kabašić
E-mail: anamihajlovic690@gmail.com
Mentor: Assoc. Prof. Kristina Bulatović
Clinical Hospital Center Kosovska Mitrovica
Cardiology Department, Faculty of Medicine, University of Priština – Kosovska Mitrovica

Introduction: Acute coronary syndrome (ACS) represents a leading cause of morbidity and mortality. Clinically, it manifests as ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), which differ in their pathophysiological mechanisms and clinical profiles.

Aim: The aim of the study was to perform a comparative analysis of anamnestic data, risk factors (smoking, comorbidities, family history), basic laboratory markers, and final treatment outcomes between STEMI and NSTEMI patients from the perspective of clinical propedeutics.

Materials and Methods: A retrospective analysis included 141 patients with acute coronary syndrome (ACS) (72 STEMI and 69 NSTEMI). Risk factors, comorbidities, family history, laboratory parameters, and treatment outcomes were analyzed. Student's t-test, Mann–Whitney U test, and chi-square test were used to assess the statistical significance of differences, with a significance threshold of $p < 0.05$. Data processing was performed using SPSS 22.0 software.

Results: A high prevalence of smoking (63.8%) and a positive family history (97.9%) were recorded. Comorbidities differed significantly according to the type of infarction ($p = 0.007$): treated hypertension with hyperlipidemia was more frequent in STEMI (51.4%/27.5%), whereas combination therapy and obesity were more frequent in NSTEMI (46.4% vs. 38.9%). Treatment outcomes differed significantly ($p = 0.009$): PCI with DES was more frequent in STEMI (94.4%/79.7%), while CABG was more frequent in NSTEMI (20.3%/4.2%). In-hospital complications ($p = 0.015$) showed a higher frequency of malignant arrhythmias in STEMI, whereas NSTEMI patients more frequently had an uncomplicated course.

Conclusion: NSTEMI patients exhibit a greater burden of preexisting chronic comorbidities, whereas STEMI patients characteristically have higher levels of myocardial necrosis markers and cholesterol. Smoking habits and family predisposition represent universal risk factors for the entire population of patients with acute coronary syndrome.

Keywords: acute coronary syndrome; STEMI; NSTEMI; risk factors; clinical outcome

УДК 616.441-002-097:616.133-073

DIJAGNOSTIČKA VREDNOST KOLOR DOPLER ULTRASONOGRAFIJE U OTKRIVANJU AUTOIMUNOG TIREOIDITISA

Autor: ANASTASIJA NOVKOVIĆ
e-mail: novkovica002@gmail.com
Mentor: asis. Sanja Gašić
Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini – Kosovska Mitrovica

Uvod: Kolor Dopler ultrasonografija omogućava procenu vaskularizacije štitaste žlezde, ali njena dijagnostička vrednost kod autoimunog tireoiditisa nije potpuno razjašnjena.

Cilj: Procena povezanosti pojačane vaskularizacije sa autoimunim tireoiditisom i određivanje dijagnostičkih pokazatelja kolor Dopler nalaza.

Materijal i metode: Sprovedena je retrospektivna sekundarna analiza podataka prikupljenih tokom sistematskih pregleda zaposlenih u periodu od 2019. do 2020. godine. U analizu je uključeno 108 ispitanika sa dostupnim kolor Dopler nalazom štitaste žlezde. Referentna kategorija bila je klinička dijagnoza endokrinologa. Izračunate su senzitivnost, specifičnost i prediktivne vrednosti; primenjen je Fisherov egzaktni test.

Rezultati: Autoimuni tireoiditis evidentiran je kod 42 (38,9%) ispitanika. Pozitivan Dopler nalaz imalo je 20 od 42 ispitanika sa tireoiditisom i tri od 66 bez tireoiditisa ($p < 0,001$). Senzitivnost je iznosila 47,6%, specifičnost 95,5%, pozitivna prediktivna vrednost 87,0%, a negativna 74,1%.

Zaključak: Pojačana vaskularizacija povezana je sa klinički evidentiranim autoimunim tireoiditisom. Pozitivan nalaz može imati dopunsku vrednost, ali negativan nalaz ne isključuje bolest.

Ključne riječi: autoimuni tireoiditis; kolor Dopler; ultrasonografija; senzitivnost; specifičnost

DIAGNOSTIC VALUE OF COLOR DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN THE DETECTION OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Author: ANASTASIJA NOVKOVIĆ
E-mail: novkovica002@gmail.com
Mentor: TA Sanja Gašić
Faculty of Medicine, University of Priština – Kosovska Mitrovica

Introduction: Color Doppler ultrasonography assesses thyroid vascularity, but its diagnostic value in autoimmune thyroiditis remains uncertain.

Aim: To assess the association between increased thyroid vascularity and autoimmune thyroiditis and estimate diagnostic performance.

Materials and Methods: A retrospective secondary analysis included 108 employees with available color Doppler findings from occupational health examinations conducted in 2019–2020. The reference classification was the endocrinologist-recorded clinical diagnosis. Sensitivity, specificity, and predictive values were calculated, and Fisher's exact test was used.

Results: Autoimmune thyroiditis was recorded in 42 participants (38.9%). Positive Doppler findings occurred in 20 of 42 participants with thyroiditis and 3 of 66 without thyroiditis ($p < 0.001$). Sensitivity was 47.6%, specificity 95.5%, positive predictive value 87.0%, and negative predictive value 74.1%.

Conclusion: Increased vascularity was associated with clinically recorded autoimmune thyroiditis. A positive finding may provide adjunctive information, whereas a negative finding does not exclude the disease.

Keywords: autoimmune thyroiditis; color Doppler; ultrasonography; sensitivity; specificity

УДК 616.65-006.6-089:615.273

PREDIKTORI POSTOPERATIVNIH KOMPLIKACIJA NAKON OTVORENE I LAPAROSKOPSKE RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE

Autor: ANDRIJANA ĆORIĆ
e-mail: 015199@mf.uns.ac.rs
Mentor: asis. dr Stevan Stojanović
Klinika za urologiju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Karcinom prostate je najčešće dijagnostikovan malignitet kod muškaraca u više od polovine zemalja sveta i jedan od vodećih uzroka smrti od raka. Radikalna prostatektomija je standardno hirurško lečenje, ali nosi rizik od postoperativnih komplikacija.

Cilj rada: Cilj ovog istraživanja bio je analiza postoperativnih komplikacija kod pacijenata nakon otvorene i laparoskopske radikalne prostatektomije prema *Clavien-Dindo* klasifikaciji.

Materijal i metode: Retrospektivnom studijom obuhvaćena su 304 bolesnika sa karcinomom prostate lečenih na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine od 2020. do 2024. godine. Komplikacije nastale unutar 60 dana od operacije gradirane su prema *Clavien-Dindo* klasifikaciji i analizirane u odnosu na sociodemografske, preoperativne, intraoperativne i postoperativne faktore.

Rezultati: Istraživanje je obuhvatilo 304 pacijenta, prosečne starosti 67 godina (SD = 5,6). Većina pacijenata je imala blage postoperativne komplikacije (Stepen I – 47%, Stepen II – 35,2%). Najčešće komplikacije su bile potreba za transfuzijom krvi (18,7%) i povišene vrednosti serumskog kreatinina (10,0%).

Zaključak: Postoperativne komplikacije nakon radikalne prostatektomije bile su pretežno blage. Indeks telesne mase, prostata specifični antigen, trajanje operacije, intraoperativni gubitak krvi i postoperativni tok bili su povezani sa većom težinom komplikacija, dok hirurški pristup nije.

Ključne reči: karcinom prostate; prostatektomija; postoperativne komplikacije; faktori rizika; ishod lečenja

PREDICTORS OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS FOLLOWING OPEN AND LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY

Author: ANDRIJANA ĆORIĆ
E-mail: 015199@mf.uns.ac.rs
Mentor: TA Stevan Stojanović
Clinic for Urology, University Clinical Center of Vojvodina
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Prostate cancer is the most commonly diagnosed malignancy in men in more than half of the world's countries and a leading cause of cancer death. Radical prostatectomy is the standard surgical treatment but carries a risk of postoperative complications.

Aim: The aim of this study was to analyze postoperative complications in patients undergoing open and laparoscopic radical prostatectomy according to the Clavien-Dindo classification.

Materials and Methods: A retrospective study included 304 patients with prostate cancer treated at the Clinic of Urology, University Clinical Center of Vojvodina, from 2020 to 2024. Complications occurring within 60 days of surgery were graded using the Clavien-Dindo classification and analyzed in relation to sociodemographic, preoperative, intraoperative, and postoperative factors.

Results: The study included 304 patients, with a mean age of 67 years (SD = 5.6). Postoperative complications were analyzed using the Clavien-Dindo classification, with most patients experiencing mild complications (Grade I—47%, Grade II—35.2%). The most common complications were blood transfusion (18.7%) and elevated serum creatinine levels (10.0%).

Conclusion: Postoperative complications after radical prostatectomy were predominantly mild. Body mass index, prostate-specific antigen, operative duration, intraoperative blood loss, and the postoperative course were associated with greater complication severity, whereas the surgical approach was not.

Keywords: prostatic neoplasms; prostatectomy; postoperative complications; risk factors; treatment outcome

УДК 616.83-009.11:616.711-003.8-07

KORELACIJA IZMEĐU SAMOPROCENE IZGLEDA TRUPA I UGLA ROTACIJE TRUPA MERENOG SKOLIOMETROM KOD STUDENATA MEDICINSKE REHABILITACIJE

Autor: ANJA MIKIĆ, Dunja Stankić
e-mail: 410650@mf.uns.ac.rs
Mentor: prof. dr Rastislava Krasnik
Katedra za medicinsku rehabilitaciju, Medicinski fakultet u Novom Sadu

Uvod: U savremenim istraživanjima sve je veći porast interesovanja za samoprocenu izgleda trupa i percepciju posture. Studenti medicinske rehabilitacije zahvaljujući znanju stečenom tokom školovanja, imaju adekvatnu podlogu da razviju precizniju procenu položaja trupa i percepciju posture.

Cilj rada: Utvrditi stepen korelacije između samoprocene izgleda trupa i ugla rotacije trupa merenog skoliometrom kod studenata medicinske rehabilitacije i utvrditi postojanje razlika u samoproceni izgleda trupa u odnosu na pol.

Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno na 81 studentu medicinske rehabilitacije druge i četvrte godine. Studenti su popunjavali upitnik kojim su se prikupili podaci o tome da li im je dijagnostikovana skolioza od strane lekara, ako jeste, kada i da li su bili uključeni u tretman. Na Skali percepcije izgleda trupa *(engl. Trunk appearance perception scale-TAPS)*, studenti su zaokruživali crtež koji najviše odgovara onome kako procenjuju svoj izgled trupa. Na kraju im je izmerena rotacija trupa pomoću skoliometra.

Rezultati: Prosečan *TAPS* skor u našem uzorku iznosi 4,64 ± 0,49, a prosečna vrednost ugla rotacije 3,46 ± 1,69^0. Utvrđena je statistički značajna slaba negativna korelacija između ukupnog *TAPS* skora i rotacije trupa (rho = -0,23, p = 0,04), odnosno postoji značajna povezanost između subjektivne percepcije deformiteta i objektivnog merenja skoliometrom kod studenata medicinske rehabilitacije. Na svim elementima *TAPS* skale uočen je nešto lošiji skor kod ženskog pola, ali je statistički značajna razlika pokazana samo za *TAPS SET 3* (prikaz od napred) na kome ženski pol percipira sebe lošije u odnosu na muški pol (p = 0,03).

Zaključak: Studenti medicinske rehabilitacije imaju dobru samoprocenu trupa koja je povezana sa objektivnim kliničkim nalazom dobijenim skoliometrom.

Ključne reči: postura; *TAPS*; skoliometar; student

CORRELATION BETWEEN SELF-REPORTED TRUNK APPEARANCE AND TRUNK ROTATION ANGLE MEASURED WITH A SCOLIOMETER IN MEDICAL REHABILITATION STUDENTS

Authors: ANJA MIKIĆ, Dunja Stankić
E-mail: 410650@mf.uns.ac.rs
Mentor: Assoc. Prof. Rastislava Krasnik
Department of Medical Rehabilitation, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: In modern research, there is growing interest in self-assessment of trunk appearance and posture perception. Medical rehabilitation students, thanks to the theoretical and practical knowledge acquired during their education, have an adequate basis to develop a more precise assessment of trunk position and posture perception.

Aim: To determine the correlation between self-assessment of trunk appearance and the angle of trunk rotation measured with a scoliometer in medical rehabilitation students and to determine the existence of gender differences in trunk appearance self-assessment.

Materials and Methods: The research included 81 second- and fourth-year medical rehabilitation students. Students completed a questionnaire collecting basic sociodemographic data and data on previous scoliosis diagnosis and treatment. On the Trunk Appearance Perception Scale (TAPS), students selected the drawing that best corresponded to their perception. Trunk rotation was then measured using a scoliometer.

Results: The mean TAPS score in our sample was 4.64 ± 0.49, while the mean value of the rotation angle was 3.46 ± 1.69°. A statistically significant weak negative correlation was found between the total TAPS score and trunk rotation (rho = −0.23, p = 0.04), i.e., there is a significant correlation between the subjective perception of deformity and the objective measurement with a scoliometer in medical rehabilitation students. Slightly lower scores were observed in females on all TAPS elements; however, a statistically significant difference was found only for TAPS SET 3 (view from the front), where females perceived themselves worse than males (p = 0.03).

Conclusion: Medical rehabilitation students demonstrate good trunk self-assessment, which is associated with objective clinical findings obtained with the scoliometer.

Keywords: posture; TAPS; scoliometer; students

УДК 616.314.18:616.31-053.9

KORELACIJA POJAVE KALCIFIKATA ZUBNE PULPE SA POJAVOM SISTEMSKIH OBOLJENJA

Autor: BOJANA KONČAR, Jelena Vidaković
e-mail: koncarbojana@gmail.com, vidakovicjelena6@gmail.com,
ljiljana.bozic@med.unibl.org, aleksandra.djeri@med.unibl.org
Mentor: prof. dr Aleksandra Đeri, doc. dr Ljiljana Božić
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, katedra za bolesti zuba i endodonciju,
Centar za biomedicinska istraživanja
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Pulpni kalcifikati predstavljaju mineralizovane promjene u pulpnoj komori i korijenskim kanalima, čija moguća povezanost sa sistemskim oboljenjima još nije potpuno razjašnjena.

Cilj: Ispitati povezanost pulpnih kalcifikata sa sistemskim oboljenjima, životnom dobi i dentalnim statusom, kao i njihovu anatomsku raspodjelu.

Materijal i metode: Sprovedena je retrospektivna opservaciona analitička studija presjeka na osnovu ortopantomografskih snimaka i dokumentacije 159 pacijenata Specijalističkog centra „Dentalna klinika" Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci. Ispitanici su raspoređeni u četiri grupe prema sistemskim oboljenjima i prisustvu kalcifikata. Primijenjeni su odgovarajući testovi povezanosti i logistička regresija.

Rezultati: Kalcifikati su registrovani kod 95 pacijenata (59,7%): 79,6% sa sistemskim oboljenjima i 50,9% bez njih ($p < 0,001$; OR = 3,76). Među sistemski oboljelim pacijentima sa kalcifikatima najčešća su bila kardiovaskularna (51,3%) i endokrinološka oboljenja (43,6%), bez statistički značajne povezanosti pojedinačnih kategorija bolesti sa kalcifikatima. Molari su bili najčešće zahvaćena grupa zuba. Dob nije bila značajno povezana sa prisustvom kalcifikata ($p = 0,668$), ali je kod pacijenata sa kalcifikatima negativno korelisala sa brojem zahvaćenih zuba ($\rho = -0,406$; $p < 0,001$).

Zaključak: Utvrđena je značajna povezanost sistemskih oboljenja i pulpnih kalcifikata, bez dokaza o uzročnoj povezanosti. Potrebna su dodatna istraživanja pojedinačnih oboljenja i lokalizacije kalcifikata.

Ključne riječi: pulpni kalcifikati; sistemska oboljenja; dentalni status; ortopantomogram; endodoncija

ASSOCIATION BETWEEN DENTAL PULP CALCIFICATIONS AND SYSTEMIC DISEASES

Authors: BOJANA KONČAR, Jelena Vidaković
E-mail: koncarbojana@gmail.com
Mentors: Full Prof. Aleksandra Đeri, Assist. Prof. Ljiljana Božić
Faculty of Medicine, University of Banja Luka
Department for Endodontics, Center for Biomedical Research, University of Banja Luka

Introduction: Pulp calcifications are mineralized changes in the pulp chamber and root canals. Their potential association with systemic diseases remains incompletely understood.

Aim: To assess the association of pulp calcifications with systemic diseases, age, and dental status, and to describe their distribution across tooth groups.

Materials and Methods: This retrospective observational cross-sectional study evaluated panoramic radiographs and available records of 159 patients examined at the Specialist Centre "Dental Clinic", Faculty of Medicine, University of Banja Luka. Patients were classified into four groups according to systemic disease status and the presence of pulp calcifications. Appropriate association tests and logistic regression were used.

Results: Calcifications were detected in 95 patients (59.7%): 79.6% of patients with systemic diseases and 50.9% of patients without systemic diseases ($p < 0.001$; OR = 3.76). Cardiovascular disorders (51.3%) and endocrine disorders (43.6%) were the most common conditions among systemically affected patients with calcifications, but no individual disease category showed a significant association. Molars were the most frequently involved tooth group. Age was not significantly associated with the presence of calcifications ($p = 0.668$); however, among affected patients, age correlated negatively with the number of involved teeth ($\rho = -0.406$; p < 0.001).

Conclusion: Systemic diseases were significantly associated with pulp calcifications, although causality cannot be inferred. Further studies should assess specific diseases and tooth-level distribution.

Keywords: pulp calcifications; systemic diseases; dental status; panoramic radiography; endodontics

УДК 616.314:615.33(497.6)

PRIMJENA ANTIBIOTSKE TERAPIJE U ORALNOHIRURŠKIM INTERVENCIJAMA – PETOGODIŠNJA RETROSPEKTIVNA ANALIZA

Autor: DEJAN PETRAŠ, Stefan Roković, Andrej Vučenović
e-mail: dejan.petras@student.med.unibl.org, stefan.rokvic@student.med.unibl.org, andrej.vucenovic@student.med.unibl.org
Mentor: prof. dr Saša Marin
Katedra za Oralnu hirurgiju
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Antibiotici su hemijski sintetisana jedinjenja koja se svojim uticajem na rast, razvoj i metaboličke procese bakterija, koriste u cilju profilakse ili liječenja bakterijskih infekcija. Do sada na području banjalučke regije nije rađeno istraživanje o učestalosti korišćenja antibiotske terapije u oralnohirurškim intervencijama.

Cilj: Ispitati učestalost upotrebe i grupe antibiotika nakon različitih oralnohirurških intervencija, kao i povezanost pola i godina pacijenata sa ordiniranom terapijom.

Materijal i metode: Istraživanje je rađeno kao petogodišnja retrospektivna studija (2021–2025) na Katedri za oralnu hirurgiju i Službi za oralnu hirurgiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci. U radu je prezentovana učestalost primjene antibiotske terapije nakon oralnohirurških intervencija. Takođe, prikazani su i parametri kao što su godine, pol pacijenta i njihov uticaj na ordiniranje različitih antibiotika.

Rezultat: U istraživanje je uključeno 2677 pacijenata pregledanih u periodu 2021–2025. godine. Medijana starosti iznosila je 30 godina (Q1–Q3: 20–51), uz raspon starosti 5–91 godine. Muškaraca je bilo 1127 (42,1%), a žena 1550 (57,9%). Antibiotska terapija propisana je kod 2512 od 2677 pacijenata (93,8%). Ukupno je evidentirano 3070 intervencija, računajući svaku vrstu intervencije jednom po pacijentu; od toga je 2886 (94,0%) evidentirano kod pacijenata kojima je propisana antibiotska terapija. Monoterapija je primijenjena kod 2498 pacijenata (93,3%), a istovremena kombinovana antibiotska terapija kod 14 (0,5%); bez antibiotske terapije bilo je 165 pacijenata (6,2%). Od ukupnog broja propisanih antibiotika, najviše su primjenjivani penicilinski preparati sa klavulanskom kiselinom (36,1%), penicilinski preparati (34,0%) i cefalosporini (17,2%). Ostale grupe antibiotika su propisane u manjim količinama.

Zaključak: Ustanovljeno je da vrsta oralnohirurške intervencije i godine pacijenta imaju značaj u odabiru antibiotske terapije. Penicilinski preparati su ordinirani uglavnom u mlađoj životnoj dobi i kod intervencija manjeg obima, dok su pencilinski preparati sa klavulanskom kiselinom, kao i cefalosporini ordinirani kod pacijenata starije životne dobi i kod obimnijih intervencija.

Ključne riječi: antibiotici; oralnohirurška intervencija

THE USE OF ANTIBIOTIC THERAPY IN ORAL SURGICAL PROCEDURES – FIVE-YEAR RETROSPECTIVE ANALYSIS

Authors: DEJAN PETRAŠ, Stefan Rokvić, Andrej Vučenović
E-mail: dejan.petras@student.med.unibl.org
Mentor: Assoc. Prof. Saša Marin
Department of Oral Surgery, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: Antibiotics are compounds used to prevent or treat bacterial infections by inhibiting bacterial growth, development, and metabolic processes. To date, no studies have investigated the frequency of antibiotic use in oral surgery in the Banja Luka region.

Aim: To assess the frequency of antibiotic use and the antibiotic classes prescribed following various oral surgical procedures, as well as the association of patient age and sex with prescribed therapy.

Materials and Methods: This five-year retrospective study (2021–2025) was conducted at the Department of Oral Surgery and the Oral Surgery Clinic, Faculty of Medicine, University of Banja Luka. The frequency of antibiotic prescribing following oral surgical procedures was analyzed, along with patient age, sex, and their associations with antibiotic selection.

Results: The study included 2,677 patients treated between 2021 and 2025. The median age was 30 years (Q1–Q3: 20–51), ranging from 5 to 91 years. There were 1,127 males (42.1%) and 1,550 females (57.9%). Antibiotic therapy was prescribed to 2,512 patients (93.8%). A total of 3,070 procedures were recorded, of which 2,886 (94.0%) were performed in patients receiving antibiotic therapy. Monotherapy was administered to 2,498 patients (93.3%), while 14 (0.5%) received combination antibiotic therapy. No antibiotic therapy was prescribed to 165 patients (6.2%). Among all prescribed antibiotics, penicillin–clavulanic acid combinations (36.1%), penicillin preparations (34.0%), and cephalosporins (17.2%) predominated. Other antibiotic groups were prescribed less frequently.

Conclusion: Patient age and the type of oral surgical procedure were important factors in antibiotic selection. Penicillin preparations were predominantly prescribed to younger patients undergoing less extensive procedures, whereas penicillins combined with clavulanic acid and cephalosporins were more frequently prescribed to older patients and those undergoing more extensive procedures.

Keywords: antibiotic therapy; oral surgical procedures

УДК 616.711-007.5:796.012-057.875

PROCENA UGLA ROTACIJE TRUPA MERENOG SKOLIOMETROM MEĐU STUDENTIMA MEDICINSKE REHABILITACIJE U ODNOSU NA BAVLJENJE SPORTOM

Autor: DUNJA STANKIĆ, Anja Mikić
e-mail: stankicdunja@outlook.com
Mentor: prof. dr Rastislava Krasnik
Katedra za Medicinsku rehabilitaciju
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Skolioza je jedan od najčešćih deformiteta kičmenog stuba kod adolescenata, definisana kao zakrivljenje kičme veće od 10 stepeni mereno *Cobbovom* metodom. Njena učestalost je u porastu među decom i mladima u Srbiji, a fizička neaktivnost prepoznata je kao jedan od ključnih faktora rizika. Studenti Medicinske rehabilitacije predstavljaju populaciju sa specifičnim znanjem o mišićno-koštanim poremećajima, što ih čini pogodnom grupom za ispitivanje odnosa između bavljenja sportom i deformiteta kičmenog stuba.

Cilj: Ciljevi istraživanja bili su da se utvrdi zastupljenost klinički značajne rotacije trupa (≥ 5°) merene skoliometrom među studentima Medicinske rehabilitacije u odnosu na pol, kao i da se ispita da li bavljenje sportom utiče na vrednosti ugla rotacije trupa.

Materijal i metode: Prospektivna studija preseka obuhvatila je 81 studenta druge i četvrte godine osnovnih akademskih studija Medicinske rehabilitacije Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. Podaci su prikupljeni putem upitnika i merenjem skoliometrom pri izvođenju Adamsovog testa pretklona. Statistička obrada izvršena je u programu JASP 0.17, primenom deskriptivne statistike i Hi-kvadrat testa ($p < 0,05$).

Rezultati: U uzorku su bile pretežno žene (76,54%). Klinički značajna rotacija trupa (≥ 5°) utvrđena je kod 22 ispitanika (27,16%). Nije pronađena statistički značajna razlika u zastupljenosti klinički značajne rotacije trupa između polova ($\chi^2 = 1,18$; $p = 0,28$), niti između studenata koji se bave i koji se ne bave sportom ($\chi^2 = 0,12$; $p = 0,72$).

Zaključak: Nijedna od postavljenih hipoteza nije potvrđena statističkom analizom. Bavljenje sportom nije statistički značajno uticalo na vrednosti ugla rotacije trupa, a studentkinje nisu pokazale veću zastupljenost klinički značajne rotacije trupa u odnosu na studente.

Ključne reči: skolioza; skoliometar; rotacija trupa; bavljenje sportom; studenti medicinske rehabilitacije

ASSESSMENT OF SCOLIOMETER-MEASURED TRUNK ROTATION ANGLE IN MEDICAL REHABILITATION STUDENTS IN RELATION TO SPORTS PARTICIPATION

Authors: DUNJA STANKIĆ, Anja Mikić
E-mail: stankicdunja@outlook.com
Mentor: Assoc. Prof. Rastislava Krasnik
Department of Medical Rehabilitation, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Scoliosis is one of the most common spinal deformities affecting adolescents. It is defined as a lateral curvature of the spine greater than 10 degrees, measured using Cobb's method. Its prevalence is increasing among children and young people in Serbia, and a lack of physical activity is recognized as a key risk factor for scoliosis. Medical rehabilitation students have specific knowledge of musculoskeletal deformities, making them suitable participants for a study examining the relationship between physical activity and spinal deformities.

Aim: To determine the prevalence of clinically significant trunk rotation (≥ 5°), measured using a scoliometer, among medical rehabilitation students by sex, and to examine whether sports participation affects trunk rotation angle.

Materials and Methods: This prospective cross-sectional study included 81 second- and fourth-year undergraduate medical rehabilitation students at the Faculty of Medicine in Novi Sad. Data were collected using a questionnaire and scoliometer measurements performed during the Adams forward bend test. Statistical analysis was performed using JASP version 0.17, with descriptive statistics and a chi-square test (p < 0.05).

Results: Women represented the majority of the sample (76.54%). Clinically significant trunk rotation (≥ 5°) was found in 22 participants (27.16%). No statistically significant difference in the prevalence of clinically significant trunk rotation was found between sexes ($\chi^2 = 1.18$; $p = 0.28$) or between students who participated in sports and those who did not ($\chi^2 = 0.12$; $p = 0.72$).

Conclusion: Neither of the two hypotheses we set was confirmed by statistical analysis. Being physically active and doing sport did not have a significant influence on the value of the angle of trunk rotation, and scoliosis was not more prevalent among female students than male students.

Keywords: scoliosis; scoliometer; trunk rotation; doing sport; medical rehabilitation students

УДК 616.315-007.254:616.31-089.843

УТИЦАЈ ОБЛИКА ДЕМАРКАЦИЈЕ НА КОЛИЧИНУ РЕЗИДУАЛНОГ ЦЕМЕНТА КОД ФИКСНИХ НАДОКНАДА НА ИМПЛАНТАТИМА

Аутор: ЂОРЂЕ МАТОВИЋ
e-mail: matovicdjordje3@gmail.com
Ментор: асис. др сци. Александар Ђорђевић
Катедра за стоматологију
Медицински факултет Универзитета у Приштини – Косовска Митровица

Увод: Резидуални цемент представља вишак цемента који остаје након цементирања надокнада на имплантатима и директно је повезан са настанком периимплантитиса као једне од биолошких компликација имплантопротетске терапије. Бројни фактори могу утицати на појаву екцесног цемента као што су локализација демаркације, тип цемента или техника цементирања.

Циљ: Испитати утицај облика демаркације фрезованог абатмента на количину резидуалног цемента код фиксних надокнада на имплантатима.

Материјал и методе: Истраживање је спроведено у in vitro условима на принтаним радиним моделима добијеним након уградње имплантата у клиничким условима. Отискивање је спроведено дигиталним протоколом. У истраживању су коришћени префабриковани абатменти који су фрезовани у нивоу гингиве, субгингивално 1,5 mm и субгингивално 3 mm. Испитивано је три дизајна демаркације и то линијска, у облику полужлеба и степеника. Мерење количине резидуалног цемента је вршено анализом фотографије. Фотографисање модела је вршено на истом растојању уз помоћ држача који је специално израђен за потребе истраживања. Површина цемента мерена је у „Adobe photoshop" програма. Статистичка анализа вршена је у СПСС програму.

Резултати: Упоредном анализом добијених резултата установљено је да је највећа количина резидуалног цемента присутна код линијског облика демаркације када је локализација била субгигивално од 3 mm. ($p = 0,001$) Знатно мања количина резидуалног цемента уочена је код споја абатмент-круница у нивоу гингиве без обзира на дизајн и облик демаркације.

Закључак: Дизајн демаркације може имати утицаја на количину резидуалног цемента. Линијска демаркација у комбинацији са субгингивалном локализацијом може имати утицаја на смер, проток и количину резидуалног цемента.

Кључне речи: резидуални цемент; демаркација; цементирање

THE INFLUENCE OF FINISH LINE DESIGN ON THE AMOUNT OF RESIDUAL CEMENT IN IMPLANT-SUPPORTED FIXED RESTORATIONS

Author: ĐORĐE MATOVIĆ
E-mail: matovicdjordje3@gmail.com
Mentor: TA Aleksandar Đorđević, PhD
Department of Dentistry, Faculty of Medicine, University of Priština – Kosovska Mitrovica

Introduction: Residual cement represents the excess cement that remains after cementation of implant-supported restorations, and it is directly associated with the development of peri-implantitis, one of the biological complications of implant prosthodontic therapy. Numerous factors can influence the occurrence of excess cement, such as the location of the finish line, the type of cement, and the cementation technique.

Aim: To investigate the influence of the finish line design of a prepared abutment on the amount of residual cement in implant-supported fixed restorations.

Materials and Methods: The study was conducted in vitro on printed working models obtained after implant placement under clinical conditions. Impressions were taken using a digital protocol. Prefabricated abutments prepared at the gingival level, 1.5 mm subgingivally, and 3 mm subgingivally were used. Three finish line designs were tested: knife-edge, chamfer, and shoulder. The amount of residual cement was measured by photographic analysis. The models were photographed at the same distance using a holder custom-made for the purposes of the study. The cement surface area was measured in Adobe Photoshop. Statistical analysis was performed in SPSS.

Results: Comparative analysis of the results showed that the largest amount of residual cement was present with the knife-edge finish line located 3 mm subgingivally ($p = 0.001$). A significantly smaller amount of residual cement was observed when the abutment-crown junction was at the gingival level, regardless of the finish line design.

Conclusion: Finish line design may influence the amount of residual cement. A knife-edge finish line combined with a subgingival location may affect the direction, flow, and amount of residual cement.

Keywords: residual cement; finish line; cementation

УДК 378-057.875:159.944.4.072

KARAKTERISTIKE SPAVANJA, AKADEMSKO OPTEREĆENJE I DNEVNO FUNKCIONISANJE STUDENATA ZDRAVSTVENIH STRUKA: STUDIJA PRESJEKA

Autor: FILIP KAPOR, Aleksandra Oluški, Anđela Kapor
e-mail: filipkapor555@icloud.com
Mentor: prof. dr Marija Jevtić
Katedra za opšteobrazovne predmete
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Studenti zdravstvenih profesija izloženi su značajnim akademskim zahtjevima koji mogu nepovoljno uticati na kvalitet sna i dnevno funkcionisanje. Ispitivanje ovih odnosa može doprinijeti prepoznavanju studenata s izraženijim poteškoćama tokom studiranja.

Cilj: Ispitati povezanost karakteristika spavanja s akademskim stresom, iscrpljenošću i problemima s koncentracijom kod studenata zdravstvenih profesija, uz analizu razlika prema polu, studijskom programu i godini studija.

Materijal i metode: Sprovedena je presječna opservaciona studija na prigodnom uzorku od 847 studenata treće i viših godina zdravstvenih profesija Medicinskih fakulteta. Podaci su prikupljeni anonimnim elektronskim upitnikom, sastavljenim od pojedinačnih stavki zasnovanih na literaturi i ranije razvijenim instrumentima, bez formiranja jedinstvenih validiranih zbirnih skorova. Primijenjeni su *Spearmanova korelacija*, *hi-kvadrat*, *Fisherov egzaktni*, *Mann–Whitney U* i *Kruskal–Wallis test*, *Dunn–Holm post hoc* poređenja i ordinalna logistička regresija, prilagođena za pol, godinu i program studija, prethodno obrazovanje i zaposlenost. Analiza je sprovedena u programima *IBM SPSS Statistics 31.0* i *Microsoft Excel*.

Rezultati: Žene su činile 70,1% uzorka. Spavanje ≤ 5 sati prijavilo je 28,0%, latenciju uspavljivanja > 60 minuta 25,1%, česta noćna buđenja 26,3%, a dnevnu pospanost 40,6%. Lošiji kvalitet sna (aOR 1,56; 95% CI 1,23–1,98; p < 0,001), dnevna pospanost (1,52; 1,12–2,07; p = 0,007), kraće trajanje sna (1,38; 1,05–1,81; p = 0,020) i duža latencija uspavljivanja (1,24; 1,04–1,50; p = 0,024) dovodili su se u vezu s višim akademskim stresom. Nakon *Holm* korekcije, statistička značajnost zadržana je za kvalitet sna i dnevnu pospanost, pri čemu se dnevna pospanost značajno dovodila u vezu sa iscrpljenošću, uz inverznu povezanost sa koncentracijom (aOR 0,78; 0,67–0,92; p = 0,003).

Zaključak: Kod studenata sa nepovoljnijim karakteristikama spavanja uočen je viši nivo akademskog stresa. Razlike prema studijskom programu i godini studija ukazuju na potencijalne ciljne grupe za podršku. Presječni dizajn ne omogućava zaključivanje o uzročnosti ni vremenskom redoslijedu povezanosti.

Ključne riječi: kvalitet sna; trajanje sna; dnevna pospanost; akademski stres

SLEEP CHARACTERISTICS, ACADEMIC BURDEN, AND DAYTIME FUNCTIONING AMONG HEALTH PROFESSIONS STUDENTS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Authors: FILIP KAPOR, Aleksandra Oluški, Anđela Kapor
E-mail: filipkapor555@icloud.com
Mentor: Full Prof. Marija Jevtić
Department of General Education Subjects, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Students in health professions are exposed to substantial academic demands that may negatively affect sleep quality and daytime functioning. Examining these relationships may help identify students experiencing greater difficulties during their studies.

Aim: To examine the associations of sleep characteristics with academic stress, exhaustion, and concentration difficulties among health professions students, as well as differences by sex, study programme, and year of study.

Materials and Methods: A cross-sectional observational study was conducted among a convenience sample of 847 third-year and senior health professions students across medical faculties. Data were collected using an anonymous online questionnaire comprising individual items based on the literature and previously developed instruments, without constructing unified validated composite scores. Analyses included Spearman's correlation, the chi-square test, Fisher's exact test, the Mann–Whitney U test, and the Kruskal–Wallis test, Dunn–Holm post hoc comparisons, and ordinal logistic regression adjusted for sex, year, and programme of study, previous education, and employment status. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 31.0 and Microsoft Excel.

Results: Women accounted for 70.1% of the sample. Sleeping ≤ 5 hours was reported by 28.0% of students, sleep-onset latency > 60 minutes by 25.1%, frequent nocturnal awakenings by 26.3%, and daytime sleepiness by 40.6%. Poorer sleep quality (aOR 1.56; 95% CI 1.23–1.98; $p < 0.001$), daytime sleepiness (1.52; 1.12–2.07; $p = 0.007$), shorter sleep duration (1.38; 1.05–1.81; $p = 0.020$), and longer sleep-onset latency (1.24; 1.04–1.50; $p = 0.024$) were associated with higher odds of greater academic stress. Following the Holm correction, statistical significance was retained for sleep quality and daytime sleepiness, with daytime sleepiness also significantly associated with exhaustion and inversely associated with concentration (aOR 0.78; 0.67–0.92; $p = 0.003$).

Conclusion: Among students with less favourable sleep characteristics, higher levels of academic stress were observed. Differences across study programmes and years may help identify student groups that could benefit from targeted support. The cross-sectional design precludes causal or temporal inferences.

Keywords: sleep quality; sleep duration; daytime sleepiness; academic stress

УДК 616.379-008.64:546.562

POVEZANOST REGULISANOSTI *DIABETES MELLITUS* TIPA 2 SA ORALNIM IZOLATIMA *CANDIDA* VRSTA

Autori: JELENA VIDAKOVIĆ, Bojana Končar
e-mail: vidakovicjelena6@gmail.com, koncarbojana@gmail.com, sasa.marin@med.unibl.org, ljiljana.bozic@med.unibl.org, bojanaradosevic@gmail.com, ranko.skrbic@med.unibl.org
Mentor: prof. dr Saša Marin, prof. dr Bojana Carić, doc. dr Ljiljana Božić
Katedra za oralnu hirurgiju, Katedra za internu medicinu, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Centar za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, Specijalistički centar Dentalna klinika
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: *Diabetes mellitus* tip 2 je hronična metabolička bolest karakterisana hiperglikemijom. Na osnovu vrijednosti *HbA1c DMT2* se dijeli na dobro regulisan ispod 7% i loše regulisan preko 8%. Gljive iz roda *Candida spp.* se smatraju uzročnikom oralnih oboljenja, ali se u novijoj literaturi pominju kao novi, potencijalni faktor rizika za nastanak periimplantnih oboljenja. Smatra se da visoki nivoi glukoze u krvi služe kao izvor energije *Candida spp*, koje produkuju biofilm.

Cilj rada: Utvrditi prisustvo Candida spp. i produkciju biofilma u odnosu na regulisanost *DMT2*.

Materijali i metode: Grupe ispitanika činili su pacijenti s dobro regulisanim, loše regulisanim *DMT2* i kontrolna grupa. Uzorkovani su brisevi sa bukalne sluznice, dorzuma jezika, nepca i krajnika, te zasijani na *Sabouraud dextrose agar* i inkubirani na 37 °C. Identifikacija do nivoa roda je izvršena metilen plavim bojenjem, uz ispitivanje produkcije biofilma metodom Stepanović i saradnici.

Rezultati: *Candida spp.* su značajno češće dokazane kod pacijenata s loše regulisanim *DMT2* ($p = 0,03$). Nije utvrđena značajna razlika u produkciji biofilma između grupa, iako su jaki producenti biofilma češće bili prisutni u grupi pacijenata s loše regulisanim *DMT2* ($p = 0,83$).

Zaključak: Loša regulisanost *DMT2* pogoduje češćoj pojavi *Candida spp.* i jačoj produkciji biofilma koji može stimulisati imuni odgovor, te indukovati nastanak oboljenja vezanih uz *Candida spp*.

Ključne riječi: *DMT2*; *Candida spp*; periimplantna oboljenja; biofilm; *HbA1c*; bris

ASSOCIATION BETWEEN GLYCEMIC CONTROL IN TYPE 2 *DIABETES MELLITUS* AND ORAL ISOLATES OF CANDIDA SPECIES

Authors: JELENA VIDAKOVIĆ, Bojana Končar
E-mail: vidakovicjelena6@gmail.com
Mentors: Assoc. Prof. Saša Marin, Assoc. Prof. Bojana Carić, Assist. Prof. Ljiljana Božić
Department of Oral Surgery, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Banja Luka
University Clinical Center of the Republic of Srpska
Center for Biomedical Research, Faculty of Medicine, University of Banja Luka, Specialist Center "Dental Clinic"

Introduction: *Diabetes mellitus* type 2 is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia. Based on *HbA1c* criteria, well-controlled *DMT2* is defined as *HbA1c* below 7%, while poorly controlled diabetes is defined as above 8%. *Candida spp.* are fungi traditionally regarded as causative agents of oral diseases. However, recent literature identifies them as a novel potential risk factor for the development of peri-implant diseases. Increased blood glucose levels promote *Candida spp.* growth and biofilm formation.

Aim: To determine the presence of *Candida spp.* and their biofilm production in relation to glycemic control.

Materials and Methods: The study groups consisted of patients with well-controlled *DMT2*, poorly controlled *DMT2*, and a control group. Swab samples were collected from the buccal mucosa, dorsum of the tongue, palate, and tonsils, then inoculated onto *Sabouraud dextrose agar* and incubated at 37°C. Identification to the genus level was performed using methylene blue staining, along with assessment of biofilm production using the method of Stepanović et al.

Results: *Candida spp.* were detected significantly more frequently in patients with poorly controlled *DMT2* ($p = 0.03$). No significant difference in biofilm production was observed between the groups, although strong biofilm producers were more commonly present among patients with poorly controlled glycemia ($p = 0.83$).

Conclusion: Poor glycemic control is associated with increased *Candida spp.* persistence and stronger biofilm production. Under such conditions, *Candida spp.* may trigger an immune response and promote the development of diseases associated with these isolates.

Keywords: *DMT2*; *Candida spp.*; peri-implant diseases; biofilm; *HbA1c*; swab

УДК 616.379-008.64:616.61-008.6-092

PROCJENA NEFROPROTEKTIVNOG EFEKTA FINERENONA KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIPA 2 I HRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU: RETROSPEKTIVNO-PROSPEKTIVNA STUDIJA

Autor: JOVANA ŠKELJIĆ[1], Đorđe Pilipović[1]
e-mail: jovana.skeljic@student.med.unibl.org
Mentor: prof. dr Bojana Carić[1,2]
[1]Klinika za unutrašnje bolesti, UKC RS
[2]Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Dijabetesna bolest bubrega *(eng. Diabetic Kidney Disease, DKD)* vodeći je uzrok terminalne bubrežne insuficijencije. Finerenon, nesteroidni selektivni antagonist mineralokortikoidnih receptora (NMRA), pokazao je potencijalna nefroprotektivna svojstva u prethodnim kliničkim ispitivanjima.

Cilj: Cilj ove studije bio je procijeniti efikasnost, bezbjednost i polne razlike u odgovoru na terapiju finerenonom kod pacijenata sa diabetes mellitusom tipa 2 (T2DM) i DKD-om u realnom kliničkom okruženju tokom šest mjeseci praćenja.

Materijal i metode: Sprovedena je retrospektivno-prospektivna studija praćenja kohorte od 25 pacijenata (14 muškaraca, 11 žena) sa T2DM i DKD-om na stabilnoj dozi RAAS blokatora, kojima je uveden finerenon (10-20 mg/dnevno). Praćen je odnos albumina i kreatinina u urinu (UACR), eGFR, serumski kreatinin, kalijum i HbA1c na bazalnom nivou (0. dan) i nakon šest mjeseci.

Rezultati: Rezultati studije su pokazali statistički značajno (p = 0,0096) smanjenje albumina u urinu nakon šest mjeseci terapije. Zabilježen je pad medijane UACR-a od 48,1%, pri čemu je 56,0% pacijenata (14/25) postiglo klinički značajan odgovor (pad UACR-a veći od 30%). Polne razlike u odgovoru su pokazele da je terapijski efekat bio značajniji kod žena nego kod muškaraca: pad medijane UACR-a za 75,4% kod žena (p = 0,0186) u odnosu na pad medijane UACR-a od 30,9% (p = 0,583) kod muškaraca. Finerenon nije doveo do značajne promjene vrijednosti markera bubrežne funkcije: kreatinin (p = 0,183), eGFR (p = 0,323). Kalijum, faktor bezbjednosti terapije, prosječno je porastao sa 4,22 mmol/L na 4,60 mmol/L. Praćeni metabolički parametar glikoregulacije (HbA1c) nije pokazao statistički značajne promjene vrijednosti.

Zaključak: Šestomjesečna primjena finerenona povezana je sa smanjenjem albuminurije, pri čemu je uočen izraženiji terapijski efekat i veća stopa uspješnosti terapije kod žena u odnosu na muškarce. Terapija je obezbijedila održavanje stabilnosti bubrežne funkcije uz očekivani hemodinamski porast vrijednosti kreatinina i serumskog kalijuma uz odsustvo značajnih promjena glikoregulacije (HbA1c). Ovi nalazi ukazuju na povoljan profil efikasnosti i bezbjednosti finerenona kod pacijenata sa T2DM i DKD u realnom kliničkom okruženju.

Ključne riječi: Finerenon, diabetes melitus tip 2, dijabetesna bolest bubrega, UACR, albuminurija

EVALUATION OF THE NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF FINERENONE (KERENDIA®) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELITUS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: A RETROSPECTIVE-PROSPECTIVE STUDY

Authors: JOVANA ŠKELJIĆ[1], Đorđe Pilipović[1]
E-mail: jovana.skeljic@student.med.unibl.org
Mentor: Prof. Bojana Carić[1,2]
[1]Faculty of Medicine, University of Banja Luka
[2]Clinic for Internal Diseases, University Clinical Centre of the Republic of Srpska

Introduction: Diabetic Kidney Disease (DKD) is the primary cause of end-stage renal failure. Finerenone, a non-steroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist (nMRA), showed potential nephroprotective properties in previous clinical trials.

Aim: The aim of this study was to evaluate the effectiveness, safety, and sex differences in response to finerenone therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and DKD in a real-world clinical setting during a 6-month follow-up.

Materials and Methods: A retrospective-prospective study followed a cohort of 25 patients (14 men, 11 women) with T2DM and DKD on stable RAAS blockers who started finerenone therapy (10–20 mg/day). Urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR), eGFR, serum creatinine, potassium, and HbA1c were monitored at baseline (day 0) and after 6 months.

Results: Results showed a statistically significant ($p = 0.0096$) reduction in urinary albumin after 6 months of therapy. A median UACR decrease of 48.1% was recorded, with 56.0% of patients (14/25) achieving a clinically significant response (UACR reduction over 30%). Sex differences showed that the treatment effect was more pronounced in women than in men: a median UACR decrease of 75.4% in women ($p = 0.0186$) versus 30.9% ($p = 0.583$) in men. Finerenone caused no significant changes in kidney function markers: creatinine ($p = 0.183$) and eGFR ($p = 0.323$). Potassium levels, a factor in treatment safety, increased on average from 4.22 mmol/L to 4.60 mmol/L. Glycemic control (HbA1c) showed no significant changes.

Conclusion: Six-month use of finerenone is associated with reduced albuminuria, with a more pronounced effect and higher success rate in women than in men. The therapy maintained kidney function stability alongside an expected hemodynamic increase in creatinine and serum potassium, without significant changes in glycemic control (HbA1c). These findings indicate a favorable effectiveness and safety profile of finerenone in patients with T2DM and DKD in a real-world setting.

Keywords: finerenone; type 2 diabetes mellitus; diabetic kidney disease; UACR; albuminuria

УДК 615.38:611.018.54

UTICAJ HEMOLIZE NA AKTIVNOST ENZIMA KRVNE PLAZME

Autori: KATARINA KISELICA, Denis Balej
e-mail: katarinakiselica@gmail.com
Mentor: doc. dr sc. med. Dejan Dobrijević
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Hemoliza predstavlja pucanje membrane eritrocita, pri čemu dolazi do oslobađanja njegovog sadržaja u okolinu. Sadržaj iz eritrocita utiče na aktivnost enzima krvne plazme. Hemoliza predstavlja čestu pojavu u uzorcima krvi pedijatrijskih pacijenata.

Cilj rada: Cilj rada bio je praćenje aktivnosti pojedinih enzima u uzorcima krvne plazme pod različitim stepenima hemolize u pedijatrijskoj populaciji.

Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno u vidu eksperimentalne studije na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u periodu oktobar–novembar 2024. godine. Uzorci su sakupljeni vakutajner sistemima sa vakutajner epruvetama sa 3,2% natrijum-citratom. Trideset uzoraka krvi podvrgnuto je mehaničkom stresu dva, četiri i osam puta, iglom i špricem, naglim povlačenjem klipa i vraćanjem sadržaja, pri čemu je došlo do liziranja eritrocita. Prema koncentraciji slobodnog hemoglobina u plazmi, uzorci su grupisani semikvantitativno: H1: 50-99 mg/dL, H2: 100-199 mg/dL, H3: 200-299 mg/dL, H4: 300-500 mg/dL, H5: > 500 mg/dL. Podaci su obrađeni u programima Excel i Jamovi, dok su rezultati prikazani tabelarno i grafički.

Rezultati: Interferencija usled hemolize uticala je na povišenje aktivnosti laktat-dehidrogenaze (LDH), aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) i kreatin-kinaze (CK) pri koncentracijama hemoglobina od 50mg/dL. Interferencija je najviše izražena u slučaju enzima LDH i AST, dok CK prati manje, ali konstantno povećanje. Aktivnost alfa-amilaze (AMY) bila je značajno smanjena pri koncentracijama slobodnog hemoglobina od 100 mg/dL. Značajno smanjenje gama-glutamil-transferaze (γGT) zabeležilo se pri koncentracijama slobodnog hemoglobina od 200 mg/dL, dok je aktivnost alkalne fosfataze (ALP) značajno smanjena pri koncentracijama slobodnog hemoglobina od 300 mg/dL.

Zaključak: Hemoliza je značajno uticala na sve ispitane enzime i izazvala promene u izmerenim vrednostima. Identifikacija ovih interferencija je ključna kako bi se sprečila pogrešna tumačenja nalaza i osiguralo bezbedno lečenje pedijatrijskih pacijenata.

Ključne reči: hemoliza; hemoglobin; enzimi; laboratorijska greška

THE EFFECT OF HEMOLYSIS ON THE ACTIVITY OF PLASMA ENZYMES

Authors: KATARINA KISELICA, Denis Balej
E-mail: katarinakiselica@gmail.com
Mentor: Assist. Prof. Dejan Dobrijević
Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Hemolysis represents the rupture of the erythrocyte membrane, resulting in the release of its contents into the environment. This intracellular content affects plasma enzyme activity. Hemolysis is a frequent occurrence in blood samples of pediatric patients.

Aim: The aim of this study was to monitor the activity of selected enzymes in blood plasma samples under various degrees of hemolysis in the pediatric population.

Materials and Methods: This experimental study was performed at the Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina between October and November 2024. Samples were collected using vacuum systems with 3.2% sodium citrate tubes. Thirty blood samples were exposed to mechanical stress two, four, and eight times using a needle and syringe by rapidly withdrawing and returning the plunger, causing erythrocyte lysis. Based on free plasma hemoglobin concentration, samples were semiquantitatively grouped: H1: 50–99 mg/dL, H2: 100–199 mg/dL, H3: 200–299 mg/dL, H4: 300–500 mg/dL, H5: > 500 mg/dL. Data were processed using Excel and Jamovi, and results were presented in tables and figures.

Results: Hemolysis interference caused an increase in the activities of lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and creatine kinase (CK) at hemoglobin concentrations of 50 mg/dL. The interference was most pronounced for LDH and AST, while CK showed a smaller but constant increase. Alpha-amylase (AMY) activity was significantly reduced at free hemoglobin concentrations of 100 mg/dL. A significant decrease in gamma-glutamyl transferase (γGT) was observed at 200 mg/dL, while alkaline phosphatase (ALP) activity significantly decreased at 300 mg/dL.

Conclusion: Hemolysis significantly affected all tested enzymes and altered measured values. Identifying these interferences is crucial to prevent misinterpretation of laboratory findings and ensure the safe treatment of pediatric patients.

Keywords: hemolysis; hemoglobin; enzymes; laboratory error

УДК 618.14/.16-07/-08:616.9-053.6

DETEKCIJA MIKROORGANIZAMA POVEZANIH SA SEKSUALNO PRENOSIVIM INFEKCIJAMA I VISOKORIZIČNIH GENOTIPOVA HUMANOG PAPILOMA VIRUSA KOD PACIJENATA UZRASTA 20–30 GODINA

Autor: LUKA SMILJIĆ
e-mail: smiljicluka73@gmail.com
Mentor: akademik, prof. dr Elizabeta Ristanović, naučni saradnik, dr sc. med. Sonja Atanasievska Kujović
Institut za mikrobiologiju, Vojnomedicinska akademija
Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu

Uvod: Seksualno prenosive infekcije (SPI) predstavljaju značajan javnozdravstveni problem zbog učestalosti i mogućih dugoročnih komplikacija. Poseban značaj ima humani papiloma virus (HPV), čiji su visokorizični genotipovi povezani sa nastankom karcinoma grlića materice.

Cilj rada: Ispitivanje učestalosti detekcije sedam mikroorganizama povezanih sa SPI i visokorizičnih genotipova HPV-a, kao i zastupljenosti njihove istovremene detekcije kod pacijenata uzrasta 20–30 godina.

Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 50 pacijenata, 42 žene i 8 muškaraca, uzrasta 20–30 godina. Uzorci cervikalnih i uretralnih briseva prikupljeni su od 1. januara do 1. aprila 2026. godine u Centru za ginekologiju i humanu reprodukciju i Klinici za urologiju VMA. Pacijenti su se javljali zbog kontrolnih pregleda ili prisutne simptomatologije. Ispitivanje je sprovedeno na klinički selektovanom uzorku, uz slučajan odabir pacijenata. Analiza je izvršena primenom dve multipleks real-time PCR metode. STD 7 testom detektovani su *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Ureaplasma parvum*. Drugim testom izvršena je genotipizacija 14 visokorizičnih genotipova HPV-a. Istraživanje je odobrila nadležna Etička komisija VMA.

Rezultati: Najmanje jedan analizirani mikroorganizam detektovan je kod 18 (36%) pacijenata, dok je visokorizični HPV detektovan kod 19 (38%). Najzastupljeniji su bili *U. parvum* (n = 11) i *M. hominis* (n = 4). Dominantni HPV genotipovi bili su 16, 31, 35, 59 i 52. Kod četiri ispitanika detektovano je više HPV genotipova. Istovremena detekcija mikroorganizama i visokorizičnog HPV-a zabeležena je kod sedam pacijenata (14% – npr. *U. parvum* sa tipovima 18, 35 i 52). Nalazi *U. parvum* i *M. hominis* registrovani su i kod pacijenata sa dizuričnim tegobama, bolom i peckanjem.

Zaključak: Rezultati ukazuju na prisustvo mikroorganizama povezanih sa SPI i visokorizičnih genotipova HPV-a u ispitivanoj grupi. Multipleks real-time PCR predstavlja izuzetno pouzdan dijagnostički alat za istovremenu detekciju ciljnih mikroorganizama i genotipizaciju HPV-a, uz neophodnu interpretaciju nalaza u kontekstu kliničke slike.

Ključne reči: seksualno prenosive infekcije; HPV; multipleks PCR; genotipizacija; koinfekcija; *Ureaplasma parvum*

DETECTION OF MICROORGANISMS ASSOCIATED WITH SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS AND HIGH-RISK HPV GENOTYPES IN PATIENTS AGED 20–30 YEARS

Author: LUKA SMILJIĆ
E-mail: smiljicluka73@gmail.com
Mentors: Full Prof. Elizabeta Ristanović; Research Associate Sonja Atanasievska Kujović, PhD
Institute of Microbiology, Military Medical Academy, Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defence in Belgrade

Introduction: Sexually transmitted infections (STIs) represent a significant public health concern due to their prevalence and potential long-term complications. Human papillomavirus (HPV) is of particular importance, as high-risk genotypes are associated with the development of cervical cancer.

Aim: To investigate the detection rates of seven STI-associated microorganisms and high-risk HPV genotypes, as well as their concurrent detection in patients aged 20–30 years.

Materials and Methods: The study included 50 patients (42 women and 8 men) aged 20–30 years. Cervical and urethral swab samples were collected between January 1 and April 1, 2026, at the Center for Gynecology and Human Reproduction and the Department of Urology, Military Medical Academy (MMA). Patients presented for routine follow-up examinations or due to clinical symptoms. A clinically selected patient cohort with random sampling was investigated. Analysis was performed using two multiplex real-time PCR assays. The STD 7 assay detected *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Ureaplasma parvum*. The second assay enabled genotyping of 14 high-risk HPV genotypes. The study was approved by the competent Ethics Committee of the MMA.

Results: At least one microorganism was detected in 18 patients (36%), while high-risk HPV was detected in 19 (38%). The most frequently detected microorganisms were *U. parvum* (n = 11) and *M. hominis* (n = 4). The predominant HPV genotypes were 16, 31, 35, 59, and 52. Multiple HPV genotypes were detected in four patients. Concurrent detection of STI-associated microorganisms and high-risk HPV was observed in seven patients (14%). *U. parvum* and *M. hominis* were also detected.

Conclusion: The findings demonstrate the presence of STI-associated microorganisms and high-risk HPV genotypes in the studied cohort. Multiplex real-time PCR represents a highly reliable diagnostic tool for simultaneous detection of target microorganisms and HPV genotyping, with results requiring interpretation in the appropriate clinical context.

Keywords: sexually transmitted infections; HPV; multiplex PCR; genotyping; coinfection; *Ureaplasma parvum*

УДК 547.8:547.32-053.9

IN VITRO I *IN SILICO* ODREĐIVANJE INHIBITORNE AKTIVNOSTI POLIFENOLA NA ACETILHOLINESTERAZU

Autor: LUKA VIDOVIĆ
e-mail: 015150@mf.uns.ac.rs
Mentor: asis. dr Diandra Pintać Šarac
Katedra za biohemiju
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Disfunkcija i gubitak holinergičkih neurona u centralnom nervnom sistemu predstavljaju neke od najranijih događaja u patogenezi Alchajmerove bolesti. Inhibicija acetilholinesteraze može ublažiti simptome demencije kod Alchajmerove bolesti. Galantamin je registrovan inhibitor acetilholinesteraze koji se koristi u simptomatskoj terapiji ove bolesti.

Cilj: Ispitati afinitet vezivanja šest polifenola (galna, elagna, kafena i para-kumarinska kiselina, katehin i epikatehin) za acetilholinesterazu primenom molekulskog dokinga i molekulskodinamičkih simulacija, uporediti ih sa galantaminom i odrediti njihove IC50 vrednosti.

Materijal i metode: Molekulski doking sproveden je u programu AutoDock, a najbolje rangirana konformacija odabrana je kao početni kompleks za molekulskodinamičku simulaciju u programu GROMACS u trajanju od 100 ns. Analizirani su RMSD, RMSF, vodonične veze i slobodna energija vezivanja primenom metode MM/PBSA. IC50 vrednosti određene su UV–VIS spektrofotometrijski, u triplikatu, uz 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzoevu) kiselinu kao indikator (λ = 412 nm).

Rezultati: Katehin, epikatehin, elagna i para-kumarinska kiselina ostvarili su vodonične veze u aktivnom centru acetilholinesteraze tokom dokinga. Tokom 100 ns molekulskodinamičkih simulacija sva četiri jedinjenja zadržala su se u aktivnom centru, uz procenjene vrednosti $\Delta G < 0$ kcal/mol, dok su kafena i galna kiselina napustile aktivni centar. IC50 vrednosti katehina, epikatehina, para-kumarinske i elagne kiseline iznosile su redom 0,017 ± 0,0003 mg/mL, 0,04 ± 0,01 mg/mL, 0,145 ± 0,012 mg/mL i 0,163 ± 0,011 mg/mL. Galna i kafena kiselina nisu pokazale inhibitornu aktivnost u ispitivanom opsegu koncentracija. Nijedno ispitivano jedinjenje nije pokazalo veću aktivnost od galantamina.

Zaključak: Katehin, epikatehin, elagna i para-kumarinska kiselina pokazali su inhibitornu aktivnost prema acetilholinesterazi, ali slabiju od galantamina. Uprkos tome, ova jedinjenja predstavljaju potencijalne polazne strukture za dalja istraživanja i strukturne modifikacije radi razvoja derivata sa poboljšanom inhibitornom aktivnošću.

Ključne reči: doking; molekulska dinamika; acetilholinesteraza; inhibitori; polifenoli

IN VITRO AND IN SILICO DETERMINATION OF THE INHIBITORY ACTIVITY OF POLYPHENOLS AGAINST ACETYLCHOLINESTERASE

Author: LUKA VIDOVIĆ
E-mail: 015150@mf.uns.ac.rs
Mentor: TA Diandra Pintać Šarac
Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Dysfunction and loss of cholinergic neurons in the central nervous system are among the earliest events in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Acetylcholinesterase inhibition can alleviate dementia symptoms in Alzheimer's disease. Galantamine is an approved acetylcholinesterase inhibitor used for symptomatic treatment of the disease.

Aim: To investigate the binding affinities of six polyphenols (gallic, ellagic, caffeic and p-coumaric acids, catechin, and epicatechin) for acetylcholinesterase using molecular docking and molecular dynamics simulations, compare them with galantamine, and determine their IC50 values.

Materials and Methods: Molecular docking was performed using AutoDock, and the highest-ranked conformation was selected as the initial complex for a 100 ns molecular dynamics simulation in GROMACS. RMSD, RMSF, hydrogen bonds, and binding free energy estimated using MM/PBSA were analyzed. IC50 values were determined in triplicate by UV–Vis spectrophotometry using 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) as the indicator ($\lambda = 412$ nm).

Results: Catechin, epicatechin, ellagic acid, and p-coumaric acid formed hydrogen bonds in the acetylcholinesterase active site during docking. During the 100 ns molecular dynamics simulations, all four compounds remained in the active site, with estimated ΔG values < 0 kcal/mol, whereas caffeic and gallic acids left the active site. IC50 values for catechin, epicatechin, p-coumaric acid, and ellagic acid were 0.017 ± 0.0003 mg/mL, 0.04 ± 0.01 mg/mL, 0.145 ± 0.012 mg/mL, and 0.163 ± 0.011 mg/mL, respectively. Gallic and caffeic acids showed no inhibitory activity within the tested concentration range. None of the compounds showed greater activity than galantamine.

Conclusion: Catechin, epicatechin, ellagic acid, and p-coumaric acid inhibited acetylcholinesterase, although less potently than galantamine. Nevertheless, these compounds may serve as promising starting scaffolds for further investigation and structural modification toward derivatives with improved inhibitory activity.

Keywords: docking; molecular dynamics; acetylcholinesterase; inhibitors; polyphenols

УДК 616.711-002-097-079.4:615.275

NAVIKE U SPROVOĐENJU VEŽBI KOD PACIJENATA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM PRE I NAKON UVOĐENJA BIOLOŠKE TERAPIJE

Autor: LJILJANA ILIĆ
e-mail: ilic90423@gmail.com
Mentor: doc. dr Tanja Janković
Specijalna bolnica za reumatske bolesti
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Ankilozirajući spondilitis (AS) je hronična zapaljenska bolest koja može dovesti do funkcionalnih ograničenja. Fizička aktivnost predstavlja važan deo nefarmakološkog lečenja.

Cilj: Ispitati navike u sprovođenju vežbi kod pacijenata sa AS pre i nakon uvođenja biološke terapije, kao i povezanost fizičke aktivnosti sa aktivnošću bolesti, funkcionalnim statusom i kvalitetom života.

Materijal i metode: Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 40 pacijenata sa AS lečenih u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu. Početne vrednosti BASDAI i BASFI preuzete su iz medicinske dokumentacije. Fizička aktivnost procenjena je IPAQ, a kvalitet života ASQoL upitnikom. Prosečno trajanje biološke terapije iznosilo je 5,13 ± 3,65 godina.

Rezultati: Učestalost vežbanja više puta nedeljno povećala se sa 25% pre na 35% nakon uvođenja terapije, dok se udeo pacijenata koji nisu vežbali smanjio sa 30% na 20%. Umerenu fizičku aktivnost imalo je 70% ispitanika. Prosečan ASQoL skor iznosio je 4,73 ± 5,22. Razlike u BASDAI i BASFI vrednostima između grupa različite fizičke aktivnosti nisu bile statistički značajne ($p = 0,811$; $p = 0,131$). Utvrđena je pozitivna korelacija BASFI i ASQoL ($r = 0,325$; $p = 0,041$), dok povezanost BASDAI i ASQoL nije bila statistički značajna ($r = 0,277$; $p = 0,083$).

Zaključak: Nakon uvođenja biološke terapije zabeleženo je povećanje učestalosti vežbanja. Iako nije utvrđena statistički značajna povezanost fizičke aktivnosti sa aktivnošću bolesti i funkcionalnim statusom, lošiji funkcionalni status bio je povezan sa lošijim kvalitetom života. Ovi nalazi ukazuju na značaj očuvanja funkcionalne sposobnosti i samostalnosti pacijenata sa AS.

Ključne reči: ankilozirajući spondilitis; biološka terapija; fizička aktivnost; kvalitet života

EXERCISE HABITS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS BEFORE AND AFTER THE INTRODUCTION OF BIOLOGICAL THERAPY

Author: LJILJANA ILIĆ
E-mail: ilic90423@gmail.com
Mentor: Assist. Prof. Tanja Janković
Special Hospital for Rheumatic Diseases, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that may cause functional limitations. Physical activity is an important part of non-pharmacological treatment.

Aim: To investigate exercise habits in patients with AS before and after the introduction of biological therapy, and the association of physical activity with disease activity, functional status, and quality of life.

Materials and Methods: This prospective study included 40 patients with AS treated at the Special Hospital for Rheumatic Diseases in Novi Sad. Baseline BASDAI and BASFI scores were obtained from medical records. Physical activity was assessed using the IPAQ, and quality of life using the ASQoL questionnaire. The mean duration of biological therapy was 5.13 ± 3.65 years.

Results: The proportion of patients exercising several times a week increased from 25% before to 35% after the introduction of therapy, while the proportion of patients who did not exercise decreased from 30% to 20%. Moderate physical activity was reported by 70% of participants. The mean ASQoL score was 4.73 ± 5.22. Differences in BASDAI and BASFI scores between physical activity groups were not statistically significant ($p = 0.811$; $p = 0.131$). BASFI was positively correlated with ASQoL ($r = 0.325$; $p = 0.041$), whereas the BASDAI–ASQoL correlation was not statistically significant ($r = 0.277$; $p = 0.083$).

Conclusion: Exercise frequency increased after the introduction of biological therapy. Although no statistically significant association was found between physical activity and disease activity or functional status, poorer functional status was associated with poorer quality of life. These findings highlight the importance of preserving functional ability and independence in patients with AS.

Keywords: ankylosing spondylitis; biological therapy; physical activity; quality of life

УДК 616.718-001.5-089.22:615.212

ANALIZA PRIMENE ANALGETSKE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA PRELOMIMA DUGIH KOSTIJU U PRIJEMNOJ AMBULANTI URGENTNOG CENTRA

Autor: MARIJA PETROVIĆ
e-mail: marijapetrovic1919@gmail.com
Mentor: doc. dr Mirka Lukić Šarkanović
Urgentni centar Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Prelomi kostiju su praćeni intenzivnim akutnim bolom koji nosi visok rizik od prelaska u hronični. Bol se smatra petim vitalnim znakom čija je procena osnov za izbor odgovarajuće analgetske terapije. Pravovremena primena analgetika, u zavisnosti od intenziteta bola, ključna je za uspešan ishod lečenja i prevenciju komplikacija.

Cilj: Ispitati učestalost i karakteristike primene analgetske terapije kod pacijenata sa prelomima dugih kostiju u prijemnoj ambulanti Urgentnog centra Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine (UC UKCV), kao i dostupnost podataka o proceni intenziteta bola.

Materijal i metode: Sprovedena je retrospektivna studija opservacionog karaktera u trajanju od 1. 9. do 30. 11. 2024. godine. U studiju je uključeno 150 punoletnih pacijenata oba pola, kojima je na prijemu u ambulantu UC dijagnostikovan prelom kosti. Iz elektronske baze prikupljeni su podaci o vitalnim parametrima, primeni analgetske terapije i demografski podaci. Analizirani su metodama deskriptivne i inferencijalne statistike.

Rezultati: Analgetsku terapiju primilo je 6% pacijenata u posmatranom uzorku. Najučestaliji izbor bili su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) kod 55,56%, bez statistički značajne razlike među polovima (p = 0,444). Paracetamol je primenjivan kod žena (22,22%), dok je tramadol ordiniran samo kod muškaraca (22,22%). Nismo pronašli podatke o proceni inteziteta bola.

Zaključak: Sprovedena studija pokazala je da se analgetska terapija primenjivala kod malog procenta naših ispitanika, bez prethodne procena inteziteta bola. Rezultati ukazuju na to da su žene češće primale analgetsku terapiju, ali da su korišćeni slabiji analgetici.

Ključne reči: bol; prelom kostiju; analgetici

ANALYSIS OF ANALGESIC THERAPY ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH LONG BONE FRACTURES IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Author: MARIJA PETROVIĆ
E-mail: marijapetrovic1919@gmail.com
Mentor: Assist. Prof. Mirka Lukić Šarkanović
Emergency Center, University Clinical Center of Vojvodina
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Bone fractures are accompanied by intense acute pain, which carries a high risk of transitioning into a chronic form. Pain is considered the fifth vital sign, and its assessment serves as the foundation for choosing the appropriate analgesic therapy. Timely administration of analgesics, based on pain intensity, is crucial for a successful treatment outcome and the prevention of complications.

Aim: To investigate the frequency and characteristics of analgesic therapy administration in patients with long bone fractures in the Emergency Department of the University Clinical Center of Vojvodina (UC UCCV), as well as the availability of data regarding pain intensity assessment.

Materials and Methods: A retrospective observational study was conducted from September 1 to November 30, 2024. The study included 150 adult patients of both sexes diagnosed with a bone fracture upon admission to the Emergency Center clinic. Data regarding vital signs, administered analgesic therapy, and demographic characteristics were collected from the electronic database. The data were analyzed using methods of descriptive and inferential statistics.

Results: Analgesic therapy was administered to 6% of patients in the observed sample. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were the most frequent choice, accounting for 55.56% of cases, with no statistically significant difference between the sexes ($p = 0.444$). Paracetamol was administered to women (22.22%), while tramadol was prescribed only to men (22.22%). No data regarding pain intensity assessment were found.

Conclusion: The study demonstrated that analgesic therapy was administered to a small percentage of our respondents, without a prior assessment of pain intensity. The results indicate that female patients more frequently received analgesics; however, weaker analgesics were used in their treatment.

Keywords: pain; bone fractures; analgesics

УДК 616.441-008.61:615.273.035

ZNAČAJ PERTEHNETATNOG PREUZIMANJA U PROCENI ODGOVORA NA RADIOJODIDNU TERAPIJU KOD BOLESNIKA SA HIPERTIREOZOM

Autor: MILAN LOMIGORA, Srđan Petković, Strahinja Jevtić
E-mail: lomigoramilan5@gmail.com
Mentor: doc. dr Branislava Radović
Katedra za nuklearnu medicine
Medicinski fakultet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: Radiojodidna terapija predstavlja nuklearnomedicinsku metodu lečenja hipertireoze, zasnovanu na selektivnom nakupljanju radioaktivnog joda u funkcionalnom tireoidnom tkivu. Procena funkcionalnog statusa štitaste žlezde predstavlja važan deo obrade bolesnika pre terapije. Pertehnetatno preuzimanje (TcP) dobija se scintigrafskom procenom štitaste žlezde i odražava njenu funkcionalnu aktivnost.

Cilj: Ispitati povezanost pertehnetatnog preuzimanja sa biohemijskim pokazateljima funkcije štitaste žlezde, primenjenom terapijskom aktivnošću radiojoda i vremenom postizanja hipotireoze nakon radiojodidne terapije.

Materijal i metode: Studijom je obuhvaćeno 69 pacijenata, 16 muškaraca (23,2%) i 53 žene (76,8%), prosečne starosti 56,8 ± 13,8 godina. Prosečna primenjena terapijska aktivnost iznosila je 361 MBq. Scintigrafija štitaste žlezde sa određivanjem pertehnetatnog preuzimanja urađena je 30 minuta nakon intravenske primene radiofarmaka, uz određivanje preuzimanja pomoću softvera na gama-kameri. Korišćeni su *Spirmanov* koeficijent korelacije, *Mežn–Vitnijev* i *Vilkoksonov* test. Statistička značajnost određena je na nivou $p < 0,05$.

Rezultati: Nije utvrđena statistički značajna povezanost pertehnetatnog preuzimanja i primenjene terapijske aktivnosti ($r = 0,127$; $p = 0,323$). Utvrđena je srednja pozitivna korelacija između uzrasta i vremena do postizanja hipotireoze ($r = 0,394$; $p = 0,016$). Pertehnetatno preuzimanje bilo je u negativnoj korelaciji sa nivoom *TSH* ($r = -0,300$; $p = 0,026$), dok su pozitivne korelacije utvrđene sa nivoima *fT3* ($r = 0,437$; $p = 0,025$) i *fT4* ($r = 0,304$; $p = 0,023$).

Zaključak: Pertehnetatno preuzimanje pokazuje statistički značajnu povezanost sa pojedinim biohemijskim pokazateljima funkcije štitaste žlezde, dok povezanost sa primenjenom terapijskom aktivnošću nije statistički značajna. Rezultati ukazuju na značaj funkcionalne procene štitaste žlezde pre terapije i potrebu za daljim ispitivanjem prognostičkog značaja pertehnetatnog preuzimanja.

Ključne reči: hipertireoza; pertehnetatno preuzimanje; scintigrafija štitaste žlezde; radiojodidna terapija; hipotireoza

ANALYSIS OF ANALGESIC THERAPY ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH LONG BONE FRACTURES IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Authors: MILAN LOMIGORA, Srđan Petković, Strahinja Jevtić
E-mail: lomigoramilan5@gmail.com
Mentor: Assist. Prof. Branislava Radović
Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, University of Priština – Kosovska Mitrovica

Introduction: Radioiodine therapy is a nuclear medicine treatment for hyperthyroidism based on the selective accumulation of radioactive iodine in functioning thyroid tissue. Assessment of thyroid functional status is an important part of the pre-treatment evaluation. Pertechnetate uptake (TcP) is determined by thyroid scintigraphy and reflects thyroid functional activity.

Aim: To investigate the association of pertechnetate uptake with biochemical indicators of thyroid function, administered therapeutic radioiodine activity, and the time required to achieve hypothyroidism following radioiodine therapy.

Materials and Methods: The study included 69 patients, 16 men (23.2%) and 53 women (76.8%), with a mean age of 56.8 ± 13.8 years. The mean administered therapeutic activity was 361 MBq. Thyroid scintigraphy with measurement of pertechnetate uptake was performed 30 minutes after intravenous administration of the radiopharmaceutical, with uptake determined using dedicated gamma-camera software. Spearman's correlation coefficient, the Mann–Whitney U test, and the Wilcoxon test were used. Statistical significance was set at p < 0.05.

Results: No statistically significant association was found between pertechnetate uptake and the administered therapeutic activity ($r = 0.127$; $p = 0.323$). A moderate positive correlation was found between age and the time required to achieve hypothyroidism ($r = 0.394$; $p = 0.016$). Pertechnetate uptake was negatively correlated with TSH levels ($r = -0.300$; $p = 0.026$), whereas positive correlations were observed with fT3 ($r = 0.437$; $p = 0.025$) and fT4 levels ($r = 0.304$; $p = 0.023$).

Conclusion: Pertechnetate uptake was significantly associated with selected biochemical indicators of thyroid function, whereas its association with the administered therapeutic activity was not statistically significant. These findings highlight the importance of functional thyroid assessment before therapy and support further investigation of the prognostic value of pertechnetate uptake.

Keywords: hyperthyroidism; pertechnetate uptake; thyroid scintigraphy; radioiodine therapy; hypothyroidism

УДК 616.12-008.331.1:513.2-053.6

POVEZANOST TyG INDEKSA, ODNOSA TG/HDL-C I CHG INDEKSA SA ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM KOD MLADIH I OSOBA SREDNJEG ŽIVOTNOG DOBA

Autor: MINA JAKŠIĆ, Luka Smiljić, Tamara Kovač
E-mail: minajaksic11@gmail.com
Mentor: prof dr Sonja Smiljić
Institut za fiziologiju
Medicinski fakultet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: Arterijska hipertenzija povezana je sa poremećajima metabolizma lipida i glukoze, kao i nepovoljnim kardiometaboličkim profilom. TyG indeks odražava kombinaciju koncentracija triglicerida i glukoze, TG/HDL-C odnos ukazuje na aterogeni lipidni profil, dok CHG indeks objedinjuje pokazatelje metabolizma glukoze i lipida. Povišene vrednosti ovih indeksa mogu biti povezane sa povećanim rizikom od arterijske hipertenzije.

Cilj: Ispitati povezanost TyG indeksa, odnosa TG/HDL-C i CHG indeksa sa arterijskom hipertenzijom i proceniti njihovu diskriminativnu sposobnost kod mlađih i ispitanika srednjeg životnog doba.

Materijal i metode: Studija preseka obuhvatila je 611 ispitanika uzrasta 19–59 godina, podeljenih u dve grupe: mlađi (19–49 godina, n = 397) i ispitanici srednjeg životnog doba (50–59 godina, n=214). Analizirani su demografski podaci, životne navike, porodična anamneza, komorbiditeti, antropometrijski parametri (BMI i obim struka) i biohemijski pokazatelji metabolizma glukoze i lipida, uključujući glikemiju, ukupni holesterol, HDL-C, LDL-C i trigliceride, kao i mokraćnu kiselinu. Izračunati su TyG, TG/HDL-C i CHG indeksi. Statistička analiza sprovedena je uz nivo značajnosti $p < 0,05$.

Rezultati: Arterijska hipertenzija bila je značajno učestalija u grupi mlađih ispitanika ($p = 0,037$) i kod muškaraca u obema grupama ($p < 0,05$). Pušenje je bilo povezano sa hipertenzijom samo kod starijih ($p = 0,022$). U obe grupe hipertenzija je značajno povezana sa sedentarnim načinom života, porodičnom anamnezom, većim obimom struka, povišenim BMI-om, hiperurikemijom, nižim HDL-C, višim trigliceridima i glikemijom ($p < 0,05$). Mlađi hipertenzivni ispitanici imali su viša odstupanja u koncentraciji ukupnog i LDL-holesterola ($p \leq 0,002$), kao i veću učestalost dijabetesa ($p = 0,008$) i masne jetre ($p < 0,001$). Hipotireoidizam je bio češći kod starijih bez hipertenzije ($p = 0,024$). TyG indeks, odnos TG/HDL-C i CHG indeks bili su značajno viši kod hipertenzivnih ispitanika u obe starosne grupe ($p \leq 0,005$).

Zaključak: Metabolički poremećaji posebno visceralna gojaznost, dislipidemija, hiperglikemija i hiperurikemija značajno su povezani sa hipertenzijom, što je naročito izraženo kod mlađih osoba. Rano prepoznavanje i lečenje ovih kardiometaboličkih faktora rizika, uz promenu životnih navika, može doprineti prevenciji hipertenzije.

Ključne reči: arterijska hipertenzija; TyG indeks; TG/HDL-C odnos; CHG indeks; kardiometabolički rizik; dislipidemija

ANALYSIS OF ANALGESIC THERAPY ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH LONG BONE FRACTURES IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Authors: MINA JAKŠIĆ, Luka Smiljić, Tamara Kovač
E-mail: minajaksic11@gmail.com
Mentor: Full Prof. Sonja Smiljić
Institute of Physiology, Faculty of Medicine, University of Priština – Kosovska Mitrovica

Introduction: Arterial hypertension is associated with disturbances in lipid and glucose metabolism, as well as an adverse cardiometabolic profile. The TyG index reflects the combination of triglyceride and glucose concentrations; the TG/HDL-C ratio indicates an atherogenic lipid profile, while the CHG index combines markers of glucose and lipid metabolism. Elevated values of these indices may be associated with an increased risk of arterial hypertension.

Aim: To investigate the association of the TyG index, TG/HDL-C ratio, and CHG index with arterial hypertension and assess their discriminatory ability in young and middle-aged adults.

Materials and Methods: This cross-sectional study included 611 participants aged 19–59 years, divided into two groups: young adults (19–49 years, n = 397) and middle-aged adults (50–59 years, n = 214). Demographic data, lifestyle habits, family history, comorbidities, anthropometric parameters (BMI and waist circumference), and biochemical markers of glucose and lipid metabolism, including blood glucose, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides, and uric acid, were analyzed. The TyG index, TG/HDL-C ratio, and CHG index were calculated.

Results: Arterial hypertension was significantly more prevalent in the younger age group ($p = 0.037$) and among men in both age groups ($p < 0.05$). Smoking was associated with hypertension only in the middle-aged group ($p = 0.022$). In both groups, hypertension was significantly associated with a sedentary lifestyle, positive family history, greater waist circumference, higher BMI, hyperuricemia, lower HDL-C levels, higher triglyceride levels, and elevated blood glucose ($p < 0.05$). Younger hypertensive participants exhibited greater abnormalities in total and LDL cholesterol levels ($p \leq 0.002$), as well as a higher prevalence of diabetes ($p = 0.008$) and fatty liver disease (p < 0.001). Hypothyroidism was more prevalent among middle-aged participants without hypertension ($p = 0.024$). The TyG index, TG/HDL-C ratio, and CHG index were significantly higher in hypertensive participants in both age groups ($p \leq 0.005$).

Conclusion: Metabolic disturbances, particularly visceral obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, and hyperuricemia, are significantly associated with hypertension, with a particularly pronounced relationship in younger adults. Early identification and management of these cardiometabolic risk factors, together with lifestyle modifications, may contribute to hypertension prevention.

Keywords: arterial hypertension; TyG index; TG/HDL-C ratio; CHG index; cardiometabolic risk; dyslipidemia

УДК 613.96-053.6:613.956(497.11)

PONAŠANJE MLADIH U VEZI SA ZDRAVLJEM U VOJVODINI

Autor: NATALIJA BANOVIĆ
e-mail: 015100@mf.uns.ac.rs
Mentor: asis. dr Tanja Tomašević
Institut za javno zdravlje Vojvodine
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Adolescencija i mladost su period burnih promena i prihvatanja različitih obrazaca ponašanja koja mogu biti rizična po kasnije zdravlje. Neki od oblika rizičnih ponašanja su upotreba alkohola, cigareta i rizično seksualno ponašanje.

Cilj rada: Namjera je bila ispitati zastupljenost rizičnih ponašanja kod mladih uzrasta od 15 do 24 godine na teritoriji Autonomne Pokrajine Vojvodine (APV), kao i razlike u prisutnosti rizičnih ponašanja u odnosu na demografske i socio-ekonomske determinante.

Materijali i metode: Sprovedena je sekundarna analiza studije preseka. Podaci za ovu studiju dobijeni su iz Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije iz 2019. godine koju je sproveo Republički zavod za statistiku u saradnji sa Institutom za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut" i Ministarstvom zdravlja Republike Srbije. Korišćeni su podaci koji se odnose na region AP Vojvodine. Za potrebe ovog rada analiziran je konačni uzorak od 330 mladih u Vojvodini uzrasta od 15 do 24 godine. Ispitivane su razlike u konzumiranju cigareta, alkohola i korišćenju kondoma u odnosu na pol, starost i materijalni status.

Rezultati: Cigarete je konzumiralo 28,2%, a alkohol 60,8% mladih. Od seksualno aktivnih mladih, dve trećine je koristilo kondom (66,7%). Mladići su u većem procentu konzumirali cigarete (χ^2 = 280,363; p < 0,001) i alkohol (χ^2 = 2347,044; p < 0,001). U većem procentu kondom su koristili mladići (χ^2 = 162,474; p < 0,001) i mladi bogatog materijalnog statusa (χ^2 = 4736,086; p < 0,001), dok su cigarete u najvećem procentu konzumirali mladi srednjeg materijalnog statusa (χ^2=895,817; p < 0,001). Osobe starosti 20–24 godine u većem procentu su konzumirali cigarete (χ^2 = 3190,078; p < 0,001) i alkohol (χ^2 = 1993,946; p < 0,001).

Zaključak: Rezultati za 2019. godinu su ukazali na rizično ponašanje mladih u Vojvodini i potrebu za većom edukacijom mladih o tome kako da zaštite svoje zdravlje.

Ključne reči: mladi; zdravlje; rizična ponašanja; adolescencija

EXPLORING HEALTH-RELATED BEHAVIORS AMONG YOUTH IN VOJVODINA

Author: NATALIJA BANOVIĆ
E-mail: 015100@mf.uns.ac.rs
Mentor: TA Tanja Tomašević
Institute of Public Health of Vojvodina, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Adolescence and young adulthood represent crucial developmental periods characterized by dynamic changes and adoption of lifestyle habits that can impact long-term health. Among these, health-compromising behaviors include alcohol and tobacco consumption and high-risk sexual practices.

Aim: The study aimed to determine the prevalence of health risk behaviors among young people aged 15 to 24 residing in the Autonomous Province of Vojvodina (APV), as well as to investigate variations in these behaviors across different demographic and socioeconomic determinants.

Materials and Methods: Secondary data analysis was performed based on a cross-sectional study design. Data were extracted from the 2019 National Health Survey of the Republic of Serbia, conducted by the Statistical Office of the Republic of Serbia in collaboration with the Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut" and the Ministry

of Health of the Republic of Serbia. The analysis focused on a final sample of 330 individuals aged 15–24 from APV. Differences in cigarette smoking, alcohol consumption, and condom use were evaluated in relation to gender, age group, and socioeconomic status.

Results: Overall, 28.2% of participants reported smoking cigarettes; 60.8% consumed alcohol. Among sexually active respondents, two-thirds (66.7%) reported using condoms. Young men demonstrated significantly higher rates of cigarette smoking ($\chi^2 = 280.363$, $p < 0.001$) and alcohol intake ($\chi^2 = 2347.044$, $p < 0.001$). Higher rates of condom use were observed among young men ($\chi^2 = 162.474$, $p < 0.001$) and individuals of high socioeconomic status ($\chi^2 = 4736.086$, $p < 0.001$), whereas cigarette smoking was most prevalent among individuals of middle socioeconomic status ($\chi^2 = 895.817$, $p < 0.001$). Individuals aged 20–24 exhibited higher rates of cigarette smoking ($\chi^2 = 3190.078$, $p < 0.001$) and alcohol consumption ($\chi^2 = 1993.946$, $p < 0.001$).

Conclusion: The 2019 findings indicate a substantial prevalence of risk behaviors among young people in Vojvodina, highlighting a need for educational interventions aimed at encouraging health-protective behaviors.

Keywords: youth; health; risky behaviors; adolescence

УДК 616.379-008.64:615.252.349.7

UTICAJ RESTRIKCIJE SNA NA INSULINSKU OSJETLJIVOST I HOMEOSTAZU GLUKOZE: FIZIOLOŠKI MEHANIZMI

Autor: NEDA JOTANOVIĆ
e-mail: neda.jotanovic@student.med.unibl.org
Mentor: doc. dr Zorislava Bajić
Katedra za fiziologiju
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: San ima značajnu ulogu u regulaciji neuroendokrinih funkcija i održavanju metaboličke homeostaze. Nedovoljno trajanje sna predstavlja čest problem savremenog načina života i može nepovoljno uticati na osjetljivost tkiva na insulin i regulaciju glikemije.

Cilj: Analizirati dostupne naučne podatke o fiziološkim mehanizmima kojima restrikcija sna utiče na insulinsku osjetljivost i homeostazu glukoze.

Materijal i metode: Urađen je narativni pregled literature pretraživanjem baze *PubMed* za period 2019–2025, korišćenjem pojmova: *sleep restriction*, *insulin sensitivity* i *sympathetic activity*. Uključeni su radovi na odraslim ispitanicima koji su ispitivali uticaj smanjenog trajanja sna na insulinsku osjetljivost ili metabolizam glukoze; izostavljeni su radovi koji nisu obrađivali ove ishode. Razmotren je i raniji eksperimentalni rad o ulozi slobodnih masnih kiselina.

Rezultati: Restrikcija sna može smanjiti insulinsku osjetljivost, a izraženost promjena zavisi od trajanja i stepena restrikcije, kao i od metoda procjene insulinske osjetljivosti i glikoregulacije. Kratkotrajna restrikcija može smanjiti insulinsku osjetljivost, dok ponavljana i višesedmična restrikcija može biti povezana sa trajnijim nepovoljnim metaboličkim promjenama. Mogući mehanizmi uključuju promjene aktivnosti simpatičkog nervnog sistema i hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine, dinamike sekrecije kortizola i koncentracije slobodnih masnih kiselina, kao i poremećaj cirkadijalnog ritma. Na izraženost promjena mogu uticati životna dob, tjelesna masa i fizička aktivnost.

Zaključak: Restrikcija sna može negativno uticati na insulinsku osjetljivost i homeostazu glukoze putem međusobno povezanih neuroendokrinih i metaboličkih mehanizama. Razumijevanje ovih procesa ukazuje na značaj adekvatnog trajanja sna u očuvanju metaboličkog zdravlja.

Ključne riječi: restrikcija sna; insulinska osjetljivost; homeostaza glukoze; simpatički nervni sistem; cirkadijalni ritam

THE IMPACT OF SLEEP RESTRICTION ON INSULIN SENSITIVITY AND GLUCOSE HOMEOSTASIS: PHYSIOLOGICAL MECHANISMS

Author: NEDA JOTANOVIĆ
E-mail: neda.jotanovic@student.med.unibl.org
Mentor: Assist. Prof. Zorislava Bajić
Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: Sleep plays a key role in the regulation of neuroendocrine functions and the maintenance of metabolic homeostasis. Insufficient sleep duration is a common feature of modern lifestyles and may adversely affect tissue insulin sensitivity and glycemic regulation.

Aim: To analyze available scientific evidence on the physiological mechanisms through which sleep restriction affects insulin sensitivity and glucose homeostasis.

Materials and Methods: A narrative literature review was conducted using *PubMed* for 2019–2025, with the terms *sleep restriction*, *insulin sensitivity*, and *sympathetic activity*. Studies in adults examining the effects of reduced sleep duration on insulin sensitivity or glucose metabolism were included; studies not addressing these outcomes were excluded. An earlier experimental study on the role of free fatty acids was also considered.

Results: Sleep restriction may reduce insulin sensitivity; the magnitude of changes depends on its duration and degree, as well as on the methods used to assess insulin sensitivity and glucose regulation. Short-term restriction may decrease insulin sensitivity, while repeated and multi-week restriction may be associated with more persistent adverse metabolic changes. Potential mechanisms include changes in sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, cortisol secretion dynamics, and free fatty acid concentrations, as well as circadian rhythm disruption. Age, body mass, and physical activity may also influence the magnitude of these changes.

Conclusion: Sleep restriction may negatively affect insulin sensitivity and glucose homeostasis through interconnected neuroendocrine and metabolic mechanisms. Understanding these processes highlights the importance of adequate sleep duration in maintaining metabolic health.

Keywords: sleep restriction; insulin sensitivity; glucose homeostasis; sympathetic nervous system; circadian rhythm

УДК 616.379-008.64:576.311.344

FIZIOLOŠKI ODGOVOR NA VREMENSKI OGRANIČENU ISHRANU: UTICAJ NA INSULINSKU OSJETLJIVOST, AUTOFAGIJU I SISTEMSKU INFLAMACIJU

Autor: NEDA JOTANOVIĆ
e-mail: neda.jotanovic@student.med.unibl.org
Mentor: doc. dr Zorislava Bajić
Katedra za fiziologiju
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Vremenski ograničena ishrana *(time-restricted eating – TRE)* je oblik intermitentnog posta sa unosom hrane unutar osam sati, bez kalorijskog ograničenja. Vrijeme obroka utiče na metaboličke procese povezane sa cirkadijalnim ritmom.

Cilj: Objasniti mehanizme kojima *TRE* utiče na insulinsku osjetljivost, autofagiju i sistemsku inflamaciju.

Materijal i metode: Urađen je narativni pregled literature pretraživanjem baze *PubMed* za period 2019–2025, korišćenjem pojmova: *time-restricted eating, insulin sensitivity*, *autophagy*, *AMP-activated protein kinase (AMPK)*, *tumor necrosis factor-alpha (TNF-α)* i *C-reactive protein (CRP)*. Uključeni su radovi na odraslim osobama koji su ispitivali *TRE* i metaboličke ishode; izostavljeni su radovi koji nisu obrađivali *TRE* ili navedene ishode. Eksperimentalna istraživanja korišćena su dopunski za objašnjenje ćelijskih mehanizama autofagije.

Rezultati: Klinička istraživanja na ljudima ukazuju da *TRE* može povoljno uticati na pojedine pokazatelje glikoregulacije, dok su efekti na insulinsku osjetljivost neujednačeni i mogu zavisiti od vremena unosa hrane, energetskog unosa i karakteristika ispitanika. Uloga *AMPK* i inhibicije kompleksa *mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1)* u regulaciji autofagije tokom gladovanja potkrijepljena je prvenstveno eksperimentalnim nalazima; direktni dokazi o promjenama autofagijskog fluksa kod ljudi ostaju ograničeni. Meta-analiza kliničkih studija pokazala je statistički značajno smanjenje *TNF-α*, dok efekti na *CRP* i interleukin-6 *(IL-6)* nisu bili statistički značajni. Spontano smanjenje energetskog unosa i tjelesne mase otežava tumačenje metaboličkih efekata *TRE*.

Zaključak: *TRE* može povoljno uticati na pojedine metaboličke parametre, posebno na glikoregulaciju, dok poboljšanje insulinske osjetljivosti nije dosljedno potvrđeno u svim istraživanjima. Dokazi o direktnom uticaju *TRE* na autofagiju i inflamatorne markere kod ljudi ostaju ograničeni, zbog čega su potrebna dodatna kontrolisana istraživanja.

Ključne riječi: vremenski ograničena ishrana; insulinska osjetljivost; autofagija; inflamacija

PHYSIOLOGICAL RESPONSE TO TIME-RESTRICTED EATING: IMPACT ON INSULIN SENSITIVITY, AUTOPHAGY, AND SYSTEMIC INFLAMMATION

Author: NEDA JOTANOVIĆ
E-mail: neda.jotanovic@student.med.unibl.org
Mentor: Assist. Prof. Zorislava Bajić
Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Introduction: Time-restricted eating *(TRE)* is a form of intermittent fasting with food intake restricted to an 8-hour window, without calorie restriction. Meal timing influences metabolic processes associated with circadian rhythms.

Aim: To explain the mechanisms through which *TRE* impacts insulin sensitivity, autophagy, and inflammation.

Materials and Methods: A narrative literature review was conducted using *PubMed* for 2019–2025, with the terms *time-restricted eating*, *insulin sensitivity*, *autophagy*, *AMP-activated protein kinase (AMPK)*, *tumor necrosis factor-alpha (TNF-α)*, and *C-reactive protein (CRP)*. Studies in adults examining TRE and metabolic outcomes were included; studies not addressing *TRE* or these outcomes were excluded. Experimental studies were used as supplementary sources to explain cellular mechanisms of autophagy.

Results: Clinical studies in humans suggest that *TRE* may improve certain markers of glucose regulation, while its effects on insulin sensitivity are inconsistent and may depend on meal timing, energy intake, and participant characteristics. The role of *AMPK* activation and *mTORC1* (mammalian target of rapamycin complex 1) inhibition in autophagy regulation during fasting is supported primarily by experimental findings; direct evidence of changes in autophagic flux in humans remains limited. A meta-analysis of clinical studies found a statistically significant reduction in *TNF-α*, while effects on *CRP* and interleukin-6 *(IL-6)* were not statistically significant. Spontaneous reductions in energy intake and body weight complicate the interpretation of TRE effects.

Conclusion: *TRE* may positively affect certain metabolic parameters, particularly glycemic regulation, while improvements in insulin sensitivity have not been consistently demonstrated across studies. Evidence regarding the direct effects of *TRE* on autophagy and inflammatory markers in humans remains limited, highlighting the need for further controlled studies.

Keywords: time-restricted eating; insulin sensitivity; autophagy; inflammation

УДК 616.12-008.331.1:613.2-053.6

УЧЕСТАЛОСТ МЕТАБОЛИЧКИХ ПОРЕМЕЋАЈА И МЕТАБОЛИЧКИ ПОВЕЗАНЕ СТЕАТОТИЧНЕ ЈЕТРЕ (MASLD) КОД ОСОБА СА АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ МЛАЂИХ ОД 50 ГОДИНА

Autor: NIKOLIJA PETKOVIĆ, Strahinja Jevtić, Milan Lomigora
e-mail: petkovicnikola55@gmail.com
Mentor: prof. dr Sonja Smiljić
Katedra za fiziologiju, Institut za fiziologiju
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: Arterijska hipertenzija (HTA) predstavlja hronično stanje karakterisano trajno povišenim vrednostima arterijskog krvnog pritiska i jedan je od najznačajnijih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. Dugotrajno povišen krvni pritisak može dovesti do oštećenja ciljnih organa i povećati rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Cilj: Ispitati učestalost metaboličkih poremećaja i metabolički povezane steatotične jetre (MASLD), kao i njihovu povezanost sa prisustvom arterijske hipertenzije kod osoba mlađih od 50 godina.

Materijal i metode: Opservacionom studijom obuhvaćeno je 397 ispitanika mlađih od 50 godina, podeljenih u grupu ispitanika sa arterijskom hipertenzijom (n = 301) i kontrolnu grupu (n = 96). Analizirani su indeks telesne mase (BMI), glikemija, dijabetes melitus (DM), triglicerid-glukoza (TyG) indeks, ultrazvučno verifikovana masna jetra, alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), lipidni status (ukupni holesterol, trigliceridi, lipoprotein visoke gustine – HDL, lipoprotein male gustine – LDL), indeks aterogenosti, odnos triglicerida i lipoproteina visoke gustine (TG/HDL odnos) i mokraćna kiselina. Statistička značajnost određivana je na nivou $p < 0,05$ primenom Studentovog t-testa i χ^2 testa.

Rezultati: Kod ispitanika sa arterijskom hipertenzijom utvrđena je značajno veća zastupljenost sedentarnog zanimanja ($p = 0,002$) i pozitivne porodične anamneze na kardiovaskularne bolesti (KVB) ($p < 0,001$). Značajne razlike registrovane su u kategorijama BMI ($p < 0,001$), učestalosti DM ($p = 0,008$), glikemiji ($p < 0,001$) i TyG indeksu ($p < 0,001$). Masna jetra ($p < 0,001$) i povišena vrednost ALT ($p = 0,001$) bile su učestalije u grupi sa arterijskom hipertenzijom, dok vrednosti AST nisu pokazale značajnu razliku ($p = 0,168$). Svi parametri lipidnog statusa (ukupni holesterol, trigliceridi, HDL i LDL), indeks aterogenosti, TG/HDL odnos ($p = 0,018$) i vrednosti mokraćne kiseline značajno su se razlikovali između posmatranih grupa ($p < 0,001$).

Zaključak: Arterijska hipertenzija kod osoba mlađih od 50 godina značajno je udružena sa visokom učestalošću metaboličkih poremećaja, uključujući povišeni TyG indeks, metabolički povezanu steatotičnu jetru (MASLD), dislipidemiju i hiperurikemiju, što ukazuje na urgentnu potrebu za ranim prepoznavanjem i prevencijom kardiometaboličkog rizika.

Ključne reči: arterijska hipertenzija; metabolički povezana steatotična jetra (MASLD); TyG indeks; metabolički poremećaji

PREVALENCE OF METABOLIC DISORDERS AND METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE (MASLD) IN PATIENTS UNDER 50 YEARS OF AGE WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Authors: NIKOLIJA PETKOVIĆ, Strahinja Jevtić, Milan Lomigora
E-mail: petkovicnikola55@gmail.com
Mentor: Prof. Sonja Smiljić
Department of Physiology, Institute of Physiology, Faculty of Medicine, University of Priština – Kosovska Mitrovica

Introduction: Arterial hypertension is a chronic condition characterized by persistently elevated arterial blood pressure and represents one of the most important risk factors for cardiovascular disease. Long-term elevation of blood pressure may lead to target-organ damage and increase the risk of cardiovascular morbidity and mortality.

Aim: To examine the prevalence of metabolic disorders and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), as well as their association with the presence of arterial hypertension in individuals under 50 years of age.

Materials and Methods: This observational study included 397 individuals younger than 50 years, divided into a group with arterial hypertension (n = 301) and a control group (n = 96). Body mass index (BMI), blood glucose, diabetes mellitus (DM), the triglyceride-glucose (TyG) index, ultrasonographically verified hepatic steatosis, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lipid profile (total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein – HDL, low-density lipoprotein – LDL), the atherogenic index, the triglyceride-to-high-density lipoprotein ratio (TG/HDL ratio), and uric acid levels were analyzed. Statistical significance was set at $p < 0.05$ using Student's t-test and the χ^2 test.

Results: Individuals with arterial hypertension had a significantly higher prevalence of sedentary occupation ($p = 0.002$) and a positive family history of cardiovascular disease (CVD) ($p < 0.001$). Significant differences were observed in BMI categories ($p < 0.001$), prevalence of DM ($p = 0.008$), blood glucose levels ($p < 0.001$), and TyG index ($p > 0.001$). Hepatic steatosis ($p < 0.001$) and elevated ALT levels ($p = 0.001$) were more frequent in the arterial hypertension group, whereas AST levels did not differ significantly between the groups ($p = 0.168$). All lipid profile parameters (total cholesterol, triglycerides, HDL, and LDL), the atherogenic index, TG/HDL ratio ($p = 0.018$), and uric acid levels differed significantly ($p < 0.001$).

Conclusion: Arterial hypertension in individuals under 50 years of age is significantly associated with a high prevalence of metabolic disorders, including an elevated TyG index, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), dyslipidemia, and hyperuricemia, indicating an urgent need for early recognition and prevention of cardiometabolic risk.

Keywords: arterial hypertension; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD); TyG index

УДК 614.39:616.831-005.1

RANI NEUROFIZIOLOŠKI PREDIKTORI KOGNITIVNOG I FUNKCIONALNOG OPORAVKA KOD PACIJENATA NAKON ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Autor: PETRA STOJANOVIĆ, Tijana Maksimović, Luka Stanković
e-mail: petra.stojanovic03@gmail.com
Mentor: prof. dr Mirjana Dejanović
Laboratorija za neurofiziologiju
Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija
Medicinski fakultet univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Uvod: Kognitivni deficiti nakon ishemijskog moždanog udara značajno utiču na izvođenje aktivnosti svakodnevnog života. Prepoznavanje ranih pokazatelja potencijala za oporavak od ključnog je značaja za pravovremeno planiranje i usmeravanje rehabilitacije pacijenata.

Cilj: Ispitati da li neurofiziološki parametri (P300 latencija i reakciono vreme) registrovani u ranoj fazi nakon ishemijskog moždanog udara mogu predvideti stepen funkcionalnog oporavka tri meseca nakon udara.

Materijal i metode: Studija je obuhvatila 30 pacijenata (55–75 godina). U ranoj fazi (1–4. nedelja) i nakon tri meseca procenjeni su P300 latencija (Fz, Cz, Pz), prosto i izborno reakciono vreme, kao i Barthel indeks (BI).

Rezultati: Početna P300 latencija na Pz elektrodi ostvarila je najjaču negativnu korelaciju sa BI nakon tri meseca ($r = -0.62$; $p < 0.001$). U višestrukom regresionom modelu, P300 Pz latencija ($\beta = -0.49$; $p = 0.003$) i početni BI ($\beta = 0.31$; $p = 0.041$) izdvojili su se kao nezavisni prediktori. Ukupan model objasnio je 58% varijabilnosti BI ($R^2 = 0.58$; $p < 0.001$).

Zaključak: Rani P300 talas predstavlja značajan objektivni prediktor funkcionalnog oporavka. Kombinovanje neurofiziološke i kliničke procene omogućava precizniju prognozu i individualizaciju rehabilitacionog programa.

Ključne reči: P300; reakciono vreme; ishemijski moždani udar; kognitivni oporavak; Barthel indeks

EARLY NEUROPHYSIOLOGICAL PREDICTORS OF COGNITIVE AND FUNCTIONAL RECOVERY IN PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE

Authors: PETRA STOJANOVIĆ, Tijana Maksimović, Luka Stanković
E-mail: petra.stojanovic03@gmail.com
Mentor: Prof. Mirjana Dejanović
Laboratory of Neurophysiology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Faculty of Medicine, University of Priština – Kosovska Mitrovica

Introduction: Cognitive deficits following an ischemic stroke significantly impact the performance of activities of daily living. Identifying early indicators of recovery potential is crucial for the timely planning and direction of patient rehabilitation.

Aim: To examine whether neurophysiological parameters (P300 latency and reaction time) recorded in the early phase after ischemic stroke can predict the degree of functional recovery three months post-stroke.

Materials and Methods: The study included 30 patients aged 55–75 years. In the early phase (1–4 weeks) and three months post-stroke, P300 latency (Fz, Cz, Pz), simple and choice reaction time, and the Barthel Index (BI) were assessed.

Results: Initial P300 latency at the Pz electrode showed the strongest negative correlation with BI at three months ($r = -0.62$; $p < 0.001$). In the multiple regression model, P300 Pz latency ($\beta = -0.49$; $p = 0.003$) and initial BI ($\beta = 0.31$; $p = 0.041$) emerged as independent predictors. The overall model explained 58% of the BI variability ($R^2 = 0.58$; $p < 0.001$).

Conclusion: The early P300 wave represents a significant objective predictor of functional recovery. Combining neurophysiological and clinical assessments enables a more precise prognosis and individualization of the rehabilitation program.

Keywords: P300; reaction time; ischemic stroke; cognitive recovery; functional recovery; Barthel index

УДК 616.12-089:612.118

BROJ TRANSFUNDOVANIH JEDINICA KRVNIH KOMPONENATA I DUŽINA BORAVKA U JEDINICI INTENZIVNOG LEČENJA NAKON ELEKTIVNIH KARDIOHIRURŠKIH OPERACIJA

Autor: STEFAN DIMIĆ, Ana-Marija Jokić
e-mail: 015410@mf.uns.ac.rs
Mentor: asis. dr Mirko Todić
Klinika za kardiovaskularnu hirurgiju
Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica
Katedra za hirurgiju
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Uvod: Transfuzija komponenti krvi je česta intervencija u kardiohirurgiji kontroverzne bezbednosti. Povezuje se sa lošijim ishodima, ali njen nezavisan uticaj na boravak u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) nije razjašnjen.

Cilj rada: Utvrditi da li broj transfundovanih jedinica krvnih komponenata nezavisno predviđa dužinu boravka u JIL nakon kardiohirurških operacija.

Materijal i metode: Retrospektivna kohortna studija obuhvatila je 173 odrasla pacijenta elektivno operisana (koronarna hirurgija, valvularne i kombinovane operacije) od januara do marta 2025. Jedinica je jedna doza eritrocita, autologne krvi, plazme/krioprecipitata ili trombocita; komponente su analizirane zbirno, a intraoperativna i postoperativna primena nisu evidentirane odvojeno. Grupe su poređene *chi-square*, *Fisher's exact* i *Mann-Whitney U* testom. Multivarijantna linearna regresija uključila je poznate prediktore boravka u JIL: tip operacije, starost, pol, ejekcionu frakciju (preoperativni rizik) i trajanje ekstrakorporalne cirkulacije (EKC). Zbog asimetrične raspodele boravka i nenormalnih reziduala korišćene su robusne greške i bootstrap 95% interval poverenja (CI); u analizi osetljivosti dodata je reoperacija. Značajnim je smatrano $p < 0,05$.

Rezultati: Transfuziju je primio 121 (70%) pacijent. Svaka dodatna jedinica bila je povezana sa 0,14 dana dužim boravkom u JIL (95% CI 0,05–0,23; $p = 0,006$; $n = 156$); srednji boravak bio je 1,78 dana bez transfuzije i 4,25 dana uz ≥ 5 jedinica. Uz reoperaciju u modelu povezanost nije bila značajna ($p = 0,53$). Transfundovani su imali duže trajanje EKC (72,2 vs 57,4 min; $p = 0,019$) i kleme aorte (60,9 vs 49,2 min; $p = 0,036$).

Zaključak: Veći broj transfundovanih jedinica prati duži boravak u JIL, ali povezanost slabi uz reoperaciju i može biti delom obrnuta, jer duži boravak povećava priliku za postoperativnu transfuziju. Opservaciona povezanost ne dokazuje da bi restriktivnija transfuzija skratila boravak, te su potrebne prospektivne studije.

Ključne reči: transfuzija krvi; kardiohirurške procedure; jedinice intenzivnog lečenja; faktori rizika

ASSOCIATION BETWEEN THE NUMBER OF TRANSFUSED BLOOD COMPONENT UNITS AND INTENSIVE CARE UNIT LENGTH OF STAY AFTER CARDIAC SURGERY

Authors: STEFAN DIMIĆ, Ana-Marija Jokić
E-mail: 015410@mf.uns.ac.rs
Mentor: TA Mirko Todić
Clinic for Cardiovascular Surgery, Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica
Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Blood component transfusion is a common intervention in cardiac surgery with controversial safety. Studies have linked it to worse outcomes, but its independent effect on intensive care unit (ICU) length of stay remains unclear.

Aim: To determine whether the number of transfused blood component units independently predicts ICU length of stay after cardiac surgery.

Materials and Methods: A retrospective cohort study included 173 adult patients undergoing elective cardiac surgery (coronary artery bypass grafting, valvular, and combined operations) from January to March 2025. One unit was defined as one dose of red blood cells, autologous blood, plasma/cryoprecipitate, or platelets; components were analyzed together, as intraoperative and postoperative administration were not recorded separately. Groups were compared using the chi-square test, Fisher's exact test, or Mann–Whitney U test. Multivariable linear regression included established predictors of ICU stay: procedure type, age, sex, ejection fraction (preoperative risk), and cardiopulmonary bypass (CPB) duration. Because of skewed ICU stay and non-normal residuals, robust standard errors and a bootstrap 95% confidence interval (CI) were used; reoperation was added in a sensitivity analysis. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Of 173 patients, 121 (70%) received a transfusion. Each additional unit was associated with a 0.14-day longer ICU stay (95% CI 0.05–0.23; $p = 0.006$; $n = 156$); mean ICU stay was 1.78 days without transfusion and 4.25 days with ≥ 5 units. With reoperation in the model, the association was non-significant ($p = 0.53$). Transfused patients had longer CPB duration (72.2 vs 57.4 min; $p = 0.019$) and aortic cross-clamp time (60.9 vs 49.2 min; $p = 0.036$).

Conclusion: More transfused units accompany longer ICU stay, but the association weakens after adjustment for reoperation and may be partly reversed, as a longer stay increases the opportunity for postoperative transfusion. This observational association does not prove that restrictive transfusion would shorten ICU stay; prospective studies are needed.

Keywords: blood transfusion; cardiac surgical procedures; intensive care units; risk factors

УДК 544.34:[616.12:613.292

УТИЦАЈ СУРУТКЕ И ТИКВИНОГ УЉА НА АКТИВНОСТ ЕНЗИМА ОКСИДАТИВНОГ СТРЕСА И АНТИОКСИДАТИВНЕ ЗАШТИТЕ КОД ПАЦОВА ХРОНИЧНО ИЗЛОЖЕНИХ ЕТАНОЛУ

Аутор: СТРАХИЊА ЈЕВТИЋ, Милан Ломигора, Николија Петковић
e-mail: strahinjajevtic1312@gmail.com
Ментор: проф. др Иван Радић
Институт за патолошку физиологију
Медицински факултет, Универзитет у Приштини – Косовска Митровица

Увод: Хронична изложеност етанолу подстиче стварање реактивних кисеоничних врста и нарушава равнотежу прооксидативних и антиоксидативних механизама. Сурутка и тиквино уље садрже биолошки активне компоненте са потенцијалним антиоксидативним својствима.

Циљ рада: Процена ефеката сурутке и тиквиног уља на активност ензима оксидативног стреса и антиоксидативне заштите код пацова хронично изложених етанолу.

Материјал и методе: У експерименту су коришћена 36 мужјака Wistar пацова, подељених у шест група (n = 6), током 42 дана: контролна (K), етанол 12% ad libitum (E), сурутка 2 g/kg (S), тиквино уље 2 mL/kg (T), етанол + сурутка (E+S) и етанол + тиквино уље (E+T). Сурутка и тиквино уље примењивани су интрагастрично. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета (бр. 137/25).

Резултати: Није утврђена статистички значајна промена активности Zn-SOD, Mn-SOD и GPx у односу на контролу. Активност каталазе била је значајно повећана у свим етанолским групама у односу на контролне и неетанолске групе ($p < 0,001$ за E vs. K; $p < 0,05$ за остала значајна поређења), без разлика између етанолских група. Тиквино уље је смањило активност GR у односу на K и S ($p < 0,05$), GST у односу на K, S и E ($p < 0,001$), као и XO у односу на K ($p < 0,001$). Остала поређења нису показала статистички значајне разлике.

Закључак: Хронична изложеност етанолу повећала је активност каталазе, док сурутка и тиквино уље нису значајно утицали на SOD и GPx. Тиквино уље испољило је селективне ефекте на GR, GST и XO, што указује на различиту модулацију појединих ензимских компоненти система оксидативног стреса.

Кључне речи: сурутка; тиквино уље; етанол; оксидативни стрес; антиоксидативна заштита

EFFECTS OF WHEY AND PUMPKIN SEED OIL ON OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT DEFENSE ENZYME ACTIVITIES IN RATS CHRONICALLY EXPOSED TO ETHANOL

Authors: STRAHINJA JEVTIĆ, Milan Lomigora, Nikolija Petković
E-mail: strahinjajevtic1312@gmail.com
Mentor: Prof. Ivan Radić
Institute of Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Priština – Kosovska Mitrovica

Introduction: Chronic ethanol exposure promotes reactive oxygen species production and disrupts the balance between pro-oxidant and antioxidant mechanisms. Whey and pumpkin seed oil contain bioactive compounds with potential antioxidant properties.

Aim: To evaluate the effects of whey and pumpkin seed oil on oxidative stress and antioxidant defense enzyme activities in rats chronically exposed to ethanol.

Materials and Methods: Thirty-six male Wistar rats were divided into six groups (n = 6) for a 42-day study: control (K), 12% ethanol ad libitum (E), whey 2 g/kg (S), pumpkin seed oil 2 mL/kg (T), ethanol + whey (E+S), and ethanol + pumpkin seed oil (E+T). Whey and pumpkin seed oil were administered intragastrically. The study was approved by the Ethics Committee (No. 137/25).

Results: No statistically significant changes were observed in Zn-SOD, Mn-SOD, or GPx activities compared with the control. Catalase activity was significantly increased in all ethanol-exposed groups compared with the control and non-ethanol groups ($p < 0.001$ for E vs. K; $p < 0.05$ for other significant comparisons), with no differences among ethanol groups. Pumpkin seed oil decreased GR activity compared with K and S ($p < 0.05$), GST compared with K, S, and E ($p < 0.001$), and XO compared with K ($p < 0.001$). Other comparisons showed no statistically significant differences.

Conclusion: Chronic ethanol exposure increased catalase activity, whereas whey and pumpkin seed oil did not significantly affect SOD or GPx. Pumpkin seed oil selectively modulated GR, GST, and XO activities, indicating differential effects on individual enzymatic components of the oxidative stress system.

Keywords: whey; pumpkin seed oil; ethanol; oxidative stress; antioxidant defense

УДК 616.62-006.6-02:615.38-053.9

POVEZANOST POLA I STAROSTI PACIJENATA SA RECIDIVOM MIŠIĆNO-NEINVAZIVNOG KARCINOMA MOKRAĆNE BEŠIKE NAKON INTRAVEZIKALNE HEMOTERAPIJE

Autor: SVETOZAR PETROVIĆ, Jelena Ikadinović
e-mail: 015097@mf.uns.ac.rs
Mentor: asis. dr Mladen Popov, prof. dr Tanja Lakić
Katedra za hirurgiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu
Klinika za urologiju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine

Uvod: Karcinom mokraćne bešike je najčešći malignitet urinarnog trakta i jedan od glavnih uzroka obolevanja i smrtnosti u svetu. Češće se javlja kod muškaraca starijih od 70 godina, dok se kod žena ređe javlja, ali se dijagnostikuje u uznapredovalom stadijumu. Osnovna terapija NMIBC je transuretralna resekcija tumora (TURBT) u kombinaciji sa primenom intravezikalne hemoterapije.

Cilj rada: Cilj istraživanja je bio ispitati povezanost sociodemografskih karakteristika (pol i starost), stadijuma i gradusa mišićno-neinvazivnog karcinoma mokraćne bešike sa pojavom recidiva nakon primene intravezikalne hemoterapije i sprovedene transuretralne resekcije tumora.

Materijal i metode: Sprovedena je retrospektivna studija na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine, prikupljanjem podataka iz Kliničkog informacionog sistema od 76 pacijenata, od kojih je bilo 50 muškaraca i 26 žena, starosti od 38 do 85 godina. Analizirani su sociodemografski (pol, starost), kao i klinički parametri (patohistološki nalaz tumora).

Rezultati: Stadijum pT1 bio je značajno češće povezan sa višim gradusom tumora, dok je starost pokazala statistički značajnu pozitivnu povezanost sa višim gradusom. Recidiv se najčešće javljao kod pacijenata sa pTa stadijumom, bez značajne statističke povezanosti sa polom, starošću, stadijumom ili gradusom tumora u ukupnom uzorku. Kod žena je recidiv zabeležen isključivo kod onih koje su imale tumor niskog gradusa.

Zaključak: Istraživanje je pokazalo da pol nije povezan sa višim stadijumom tumora, dok je, nasuprot tome, starost bila statistički značajno povezana sa višim gradusom tumora, ali ne i sa recidivima. Recidivi su se najčešće javljali kod pacijenata sa pTa stadijumom tumora. Kod žena je recidiv zabeležen isključivo kod pacijentkinja sa tumorima niskog gradusa.

Ključne reči: karcinom mokraćne bešike; pol; starost; intravezikalna hemoterapija; transuretralna resekcija tumora

ASSOCIATION OF PATIENT SEX AND AGE WITH RECURRENCE FOLLOWING INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY FOR NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Authors: SVETOZAR PETROVIĆ, Jelena Ikadinović
E-mail: 015097@mf.uns.ac.rs
Mentors: TA Mladen Popov, Assoc. Prof. Tanja Lakić
Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Clinic of Urology, University Clinical Center of Vojvodina

Introduction: Bladder cancer is the most common malignancy of the urinary tract and one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. It occurs more frequently in men over 70 years of age, while in women it is less common but more often diagnosed at an advanced stage. The main treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) is transurethral resection of bladder tumor (TURBT) combined with intravesical chemotherapy.

Aim: The aim of this study was to examine the associations between sociodemographic characteristics (sex and age), tumor stage and grade of non-muscle-invasive bladder cancer, and tumor recurrence following intravesical chemotherapy and transurethral resection of bladder tumor.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted at the Clinic of Urology, University Clinical Center of Vojvodina. Data were collected from the Clinical Information System for 76 patients (50 men and 26 women) aged 38–85 years. Sociodemographic parameters (sex, age) and clinical parameters (pathohistological tumor findings) were analyzed.

Results: Stage pT1 was significantly more often associated with higher tumor grade, while age showed a statistically significant positive association with higher tumor grade. Recurrence occurred most frequently in patients with pTa stage, with no statistically significant association with sex, age, stage, or tumor grade in the overall sample. In women, recurrence was observed exclusively in those with low-grade tumors.

Conclusion: The study showed that sex was not associated with higher tumor stage, whereas age was statistically significantly associated with higher tumor grade, but not with recurrence. Recurrence occurred most frequently in patients with pTa stage. In women, recurrence was observed exclusively in patients with low-grade tumors.

Keywords: bladder cancer; sex; age; intravesical chemotherapy; transurethral tumor resection

УДК 615.322.03-057.875:615.33.03

SAMOMEDIKACIJA ANTIBIOTICIMA KAO JAVNOZDRAVSTVENI IZAZOV: OBRASCI PONAŠANJA I POVEZANI FAKTORI

Autor: TAMARA KOVAČ
e-mail: tamara12042005@gmail.com
Mentor: prof dr. Jovana Milošević
Katedra za prevetivnu medicinu
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

Uvod: Samomedikacija predstavlja značajan javno-zdravstveni problem, a posebnu pažnju zahteva upotreba antibiotika bez adekvatne medicinske procene. Neracionalna primena antibiotika može dovesti do neželjenih dejstava i doprineti razvoju antimikrobne rezistencije.

Cilj: Ispitati učestalost upotrebe antibiotika i utvrditi povezanost njihove upotrebe sa sociodemografskim i drugim karakteristikama ispitanika.

Materijal i metode: Sprovedena je studija preseka na reprezentativnom uzorku odraslog stanovništva na području Kosova i Metohije, u opštinama Kosovska Mitrovica, Gračanica, Štrpce i Zubin Potok. U istraživanju je učestvovalo 1067 ispitanika oba pola, starosti 18 i više godina. Podaci su prikupljeni putem Upitnika o ispitivanju zdravlja, prema preporukama EHIS-a, II talas. Za ispitivanje povezanosti kategorijalnih varijabli korišćen je χ^2 test.

Rezultati: Antibiotici su korišćeni kod 11,8% ispitanika. Utvrđena je statistički značajna povezanost upotrebe antibiotika sa polom ($\chi^2 = 5{,}544$; $p = 0{,}019$), samoprocenjenim zdravstvenim stanjem ($\chi^2 = 13{,}425$; $p = 0{,}009$), bračnim statusom ($\chi^2 = 9{,}175$; $p = 0{,}027$) i stepenom obrazovanja ($\chi^2 = 33{,}308$; $p < 0{,}001$). Najveća učestalost upotrebe antibiotika zabeležena je kod ispitanika sa srednjim nivoom obrazovanja i kod oženjenih/udatih ispitanika. Ispitanici opštine Štrpce, pokazali su najmanju učestalost upotrebe antibiotika 8,1%, dok je najveći udeo upotrebe zabeležen u Gračanici 13,5%, ($\chi^2 = 3{,}544$; $p = 0{,}315$).

Zaključak: Rezultati ukazuju na postojanje razlika u obrascima upotrebe antibiotika u odnosu na pojedine sociodemografske i zdravstvene karakteristike ispitanika. Dobijeni nalazi ukazuju na potrebu za jačanjem zdravstvene edukacije i promovisanjem racionalne upotrebe antibiotika, sa ciljem smanjenja rizika od njihove neadekvatne primene i razvoja antimikrobne rezistencije.

Ključne reči: samomedikacija; antibiotici; neracionalna upotreba lekova; antimikrobna rezistencija; javno zdravlje; sociodemografske karakteristike

ANTIBIOTIC SELF-MEDICATION AS A PUBLIC HEALTH CHALLENGE: BEHAVIORAL PATTERNS AND ASSOCIATED FACTORS

Author: TAMARA KOVAČ
E-mail: tamara12042005@gmail.com
Mentor: Assoc. Prof. Jovana Milošević
Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of Priština – Kosovska Mitrovica

Introduction: Self-medication represents an important public health issue, with particular concern regarding antibiotic use without adequate medical assessment. Irrational antibiotic use may lead to adverse effects and contribute to the development of antimicrobial resistance.

Aim: To assess the frequency of antibiotic use and determine its association with sociodemographic and other characteristics of the respondents.

Materials and Methods: A cross-sectional study was conducted on a representative sample of the adult population in the territory of Kosovo and Metohija, including the municipalities of Kosovska Mitrovica, Gračanica, Štrpce, and Zubin Potok. The study included 1067 respondents of both sexes, aged 18 years and older. Data were collected using a health examination questionnaire based on the recommendations of EHIS, Wave II. The chi-square (χ^2) test was used to assess associations between categorical variables.

Results: Antibiotics were used by 11.8% of respondents. A statistically significant association was found between antibiotic use and sex ($\chi^2 = 5.544$; $p = 0.019$), self-rated health status ($\chi^2 = 13.425$; $p = 0.009$), marital status ($\chi^2 = 9.175$; $p = 0.027$), and educational level ($\chi^2 = 33.308$; $p < 0.001$). The highest frequency of antibiotic use was observed among respondents with secondary education and among married respondents. Respondents from the municipality of Štrpce showed the lowest frequency of antibiotic use at 8.1%, while the highest usage was recorded in Gračanica at 13.5% ($\chi^2 = 3.544$; $p = 0.315$).

Conclusion: The results indicate differences in patterns of antibiotic use according to certain sociodemographic and health-related characteristics. These findings highlight the need for strengthened health education and promotion of rational antibiotic use in order to reduce inappropriate use and the risk of antimicrobial resistance.

Keywords: self-medication; antibiotics; irrational use; antimicrobial resistance; public health; sociodemographic characteristics

УДК 159.923:[796.012.2:616.12-008.1

DEMOCRATIZING ELITE SPORTS TECH: METABOLIC AND BIOMECHANICAL EFFICACY OF CARBON-PLATED FOOTWEAR IN RECREATIONAL RUNNERS

Author: ADRIAN-FLORIN POPESCU
Email: adipopescu4444@gmail.com
Mentor: TA Andreea-Mihaela Albina, PhD
Department of Theory and Methodology of Motor Activities, Faculty of Physical Education and Sport, University of Craiova

Introduction: Advanced Footwear Technology (AFT), combining rigid carbon-fiber plates with highly compliant polyether block amide (PEBA) foam, has redefined elite endurance running. While metabolic savings of 4% are well-documented in elite athletes, the efficacy of AFT for recreational runners—who possess different foot-strike patterns and run at significantly lower velocities—represents a critical gap in current sports science literature.

Aim: This project investigates whether the biomechanical advantages and mechanical energy return of carbon-plated footwear translate to measurable metabolic savings for amateur runners at submaximal speeds.

Materials and Methods: An experimental crossover study will analyze 15 recreational runners during controlled treadmill trials at everyday endurance speeds (10–12 km/h). Protocols will compare standard EVA-foam trainers with AFT footwear. Primary outcome measures include the metabolic Cost of Transport (CoT) and oxygen uptake (VO_2), recorded via continuous indirect calorimetry. Wearable foot-pod sensors will capture spatiotemporal parameters, specifically ground contact time, stride length, and longitudinal bending stiffness dynamics at the metatarsophalangeal (MTP) joint.

Results: We hypothesize a modest but statistically significant reduction in CoT (approximately 1.5% to 3%) for the recreational cohort. Furthermore, biomechanical data are expected to reveal that energy return benefits are highly individualized, constrained heavily by the runner's baseline cadence and specific foot-strike mechanics (forefoot vs. rearfoot striking).

Conclusion: While AFT provides physiological benefits to non-elite athletes, the magnitude of these advantages is velocity-dependent. This study highlights the necessity for personalized biomechanical profiling prior to AFT adoption, bridging the gap between elite sports engineering and everyday injury-free performance.

Keywords: running economy; Advanced Footwear Technology; cost of transport; biomechanics; recreational athletes

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна и универзитетска библиотека
Републике Српске, Бања Лука

61(082)

НАУЧНО-стручни скуп Студенти у сусрет науци - StES (19 ; 2026 ; Бања Лука)
Medicinske i zdravstvene nauke : zbornik radova / 19. Naučno-stručni skup Studenti u susret nauci - StES 2026, Banja Luka = Medical and Health Sciences : proceedings / 19th scientific conference Students encountering science - StES 2026 ; [urednici Mateja Vidaković, Kristijan Ćelić]. - [Banja Luka] : Univerzitet u Banjoj Luci : Studentski parlament Univerziteta, 2026 (Banja Luka : Mikro print). - 113 стр. : илустр. ; 25 cm. - (Medicinske i zdravstvene nauke, ISSN 2637-1952, ISSN 2637-191X)

Dostupno i na:
https://stes.blupress.unibl.org/index.php/med/issue/view/9/7. - Тираж 25. - Библиографија уз сваки рад. - Abstracts.

ISBN 978-99997-45-55-0

COBISS.RS-ID 145052161