

MEDICAL STUDENT

MEDICINAR



ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

PERSONALIZIRANA MEDICINA

VOL. 65 • BROJ 3 • UDK: 61 • ISSN: 0025-7966

Leonora Maria Štim

MEDICINAR

Glasnik studentica i studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Izlazi polugodišnje

Vol 65, broj 3

Zima 2024.

UREDNIŠTVO

E-mail: medicinar@mef.hr

Web stranica: <http://medicinar.mef.hr/>

Glavna i odgovorna urednica: Aurora Vareško

Zamjenik glavne urednice: Marin Cvitić

Urednički kolegij: Marin Cvitić (Znanost)

Aurora Vareško (Studentski život)

Eva Brenner (Društvo)

Luka Bulić (Tehnologija)

Patricia Barić (Sport)

Katarina Toljan (Fotografija)

REDAKCIJA

Suradnici: Lina Bajić, Lorena Barić, Sara Bedeniković, Ana Bilić-Pavlinović, Petra Bolt, Dominik Čačija, Iva Grebenar, Lucija Grbac, Kana Halić Kordić, Dora Herceg, Tomislav Ivanović, Magdalena Jambrošić, Lina Kisjelica, Jelena Kovačić, Chiara Krtak, Gabriela Ljubičić, Kristijan Marčić, prim. dr. sc. Inga Mandac Smoljanović, dr. med., Karla Mirčevski, dr. med., Korina Pervan, Ivan Prigl, izv. prof. dr. sc. Ivan Puhar, Tim Sentinel Uma, Matea Smajić, Dora Softić, Duje Škaričić, dr. med., Tin Trobić, Helena Vranješ, Anamaria Yago

Naslovnica: Leonarda Maria Šitum

Lektura: Marin Cvitić, Aurora Vareško

Grafička priprema: Sveučilišna tiskara d.o.o., Zagreb

Logotip: Goran-Den Popović

IZDAVAČ

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Adresa: Šalata 3, 10 000 Zagreb

Telefon: (01) 45 66 720

Web stranica: <http://mef.unizg.hr/>

Matični broj: 080159956

Dekan: prof. dr. sc. Slavko Orešković

Tisak: Sveučilišna tiskara d.o.o., Zagreb

Naklada: 200 primjeraka

UDK: 61

ISSN: 0025-7966

Realizaciju projekta omogućio: Studentski zbor Sveučilišta u Zagrebu



Zabranjeno je umnožavanje i prenošenje bilo kojeg dijela ovog časopisa bez dozvole izdavača.

Logotip Medicinara registrirani je zaštitni znak u Republici Hrvatskoj.

SADRŽAJ

3 Riječ glavne urednice

TEMA BROJA

- 4 Personalizirana medicina
- 6 Personalizirana medicina u medicinski potpomognutoj oplodnji
- 11 Personalizirani pristup u terapiji kronične boli
- 17 Uloga farmakogenetike u personaliziranoj medicini
- 21 Može li umjetna inteligencija riješiti pitanje karcinoma nepoznatog primarnog sjela?
- 26 Kako umjetna inteligencija mijenja praćenje i liječenje kroničnih bolesti
- 30 Personalizirana medicina u kliničkoj praksi
- 34 Od hrane do terapije – klinička primjena nutrigenetike i nutrigenomike
- 39 Genetički testovi: Marketinški trik ili revolucija u medicini
- 45 Personalizirani pristup hematološkom pacijentu

ZNANOST

- 51 Mozak – mucanje, maštanje i mnogo više
- 56 Što je starenje?
- 61 Povezanost parodontitisa i sistemnog zdravlja
- 67 Što je transplantacija mitohondrija i za što nam služi?

STUDENSKI ŽIVOT

- 72 Mjesec dana u Helsinkiju
- 84 Rad pod nadzorom u ordinaciji obiteljske medicine
- 89 Studentski medicinski kongresi u 2024. godini
- 104 Studentska sekcija za medicinsku genetiku i metabolizam
- 108 Mlade snage u oblikovanju globalnog zdravlja na World Health Summit-u
- 112 Više od filma
- 116 Medicinar i Gyrus na Interliberu

DRUŠTVO

- 120 Sentinel Uma
- 125 Važnost glasanja u demokratskoj državi
- 129 Je li san bitniji za tijelo ili um?

TEHNOLOGIJA

- 135 Bežične ultrazvučne sonde – prednosti i nedostaci

SPORT

- 140 Kako DNA utječe na sportsku izvedbu?



Fotografirala: Lina Bajic

Drage čitateljice i čitatelji,

s ponosom vam predstavljam najnovije izdanje našeg studentskog časopisa, koje je posvećeno tematici koja donosi novu eru u pristupu medicinskom liječenju – *personaliziranoj medicini*. Personalizirana medicina omogućuje precizno prilagođavanje terapija temeljenih na genetskim, biološkim i okolišnim faktorima pacijenata, čime se povećava učinkovitost liječenja i smanjuje rizik od nuspojava. Ovaj pristup ne samo da poboljšava ishod liječenja, nego omogućava i bržu identifikaciju najučinkovitijih lijekova ili terapija, osobito u liječenju složenih bolesti poput raka ili kardiovaskularnih bolesti. Time se otvara put za održiviji i precizniji zdravstveni sustav, koji odgovara specifičnim potrebama svakog pojedinca.

U ovom broju časopisa, istražujemo širok spektar tema vezanih uz personaliziranu medicinu i njezinu primjenu u različitim granama medicine. Osvrćemo se na osnovne koncepte personalizirane medicine i njen razvoj u kliničkoj praksi, dok također analiziramo ulogu genetičkih testova u procjeni terapija i njihovim prednostima i izazovima. U daljnjim člancima razmatramo kako umjetna inteligencija mijenja način praćenja i liječenja kroničnih bolesti, kao i napretke u nutrigenetici i nutrigenomici koji omogućuju preciznije savjete za prehranu i terapije. Personalizirani pristupi u terapiji kroničnih bolova, kao i u medicinski potpomognutoj oplodnji, pružaju nove mogućnosti za uspješno liječenje, dok farmakogenetika omogućava odabir najprikladnijih lijekova na temelju genetskog profila pacijenata. Također, istražujemo kako umjetna inteligencija može pomoći u dijagnosticiranju karcinoma nepoznatog primarnog izvora i kako personalizirani pristupi mogu biti presudni u liječenju hematoloških bolesti.

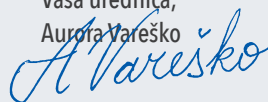
U ovom broju časopisa, osim što duboko istražujemo teme personalizirane medicine, obrađujemo i širok spektar drugih relevantnih i uzbudljivih područja. Razgovaramo o transplantaciji mitohondrija i njenoj ulozi u naprednoj medicini, kao i o fascinantnom svijetu ljudskog mozga – od mucanja do kreativnog razmišljanja. Također, u Znanosti se bavimo pitanjem starenja i njegovim učincima na naše zdravlje, dok se dalje u rubrici razmatra parodontitisu i njegove daljnje implikacije za sustavno zdravlje. U Studentskom životu, nudimo uvid u iskustva kolegice kroz rad pod nadzorom u ordinaciji obiteljske medicine i u rad Studentske sekcije za medicinsku genetiku i metabolizam. Ističemo i sudjelovanje studentice na World Health Summitu, a ne zaboravljamo ni međunarodne profesionalne razmjene, gdje donosimo tekst o razmjeni u Helsinkiju. U ovom broju časopisa također se osvrćemo na medicinske studentske kongrese održane tijekom 2024. godine. Od društvenih tema, razmatramo važno pitanje glasanja i njegove uloge u demokratskoj društvenoj strukturi i relevantno pitanje mentalnog zdravlja kod studenata medicine i mladih liječnika koji donosi hvalevrijedna skupina Sentinel Uma. U Tehnologiji se bavimo temom naprednih medicinskih uređaja poput bežičnih ultrazvučnih sondi. U Sportu analiziramo kako genetika može utjecati na sportsku izvedbu, prikazujući potencijal personaliziranih pristupa i u tom polju.

Zahvaljujem se našoj izvanrednoj uredničkoj ekipi – Marinu, Evi, Luki, Patriciji i Katarini, čiji je neumorni rad omogućio da ovaj časopis bude pred vama, i novim urednicama, Ivi i Lini, koje su bačene usred pripreme broja bile od velike pomoći. Također, hvala Leonardi Mariji na njezinim umjetničkim djelima koja ukrašavaju naslovnice već nekoliko brojeva *Medicinar*. Na kraju, ogromno hvala i Sandri Kežman, bez koje novi brojevi možda ne bi završili u tisku.

Nadam se da će vam ovaj broj pružiti nove perspektive, inspirirati vas za daljnje istraživanje i produbiti razumijevanje ove iznimno uzbudljive i brzo razvijajuće grane medicine.

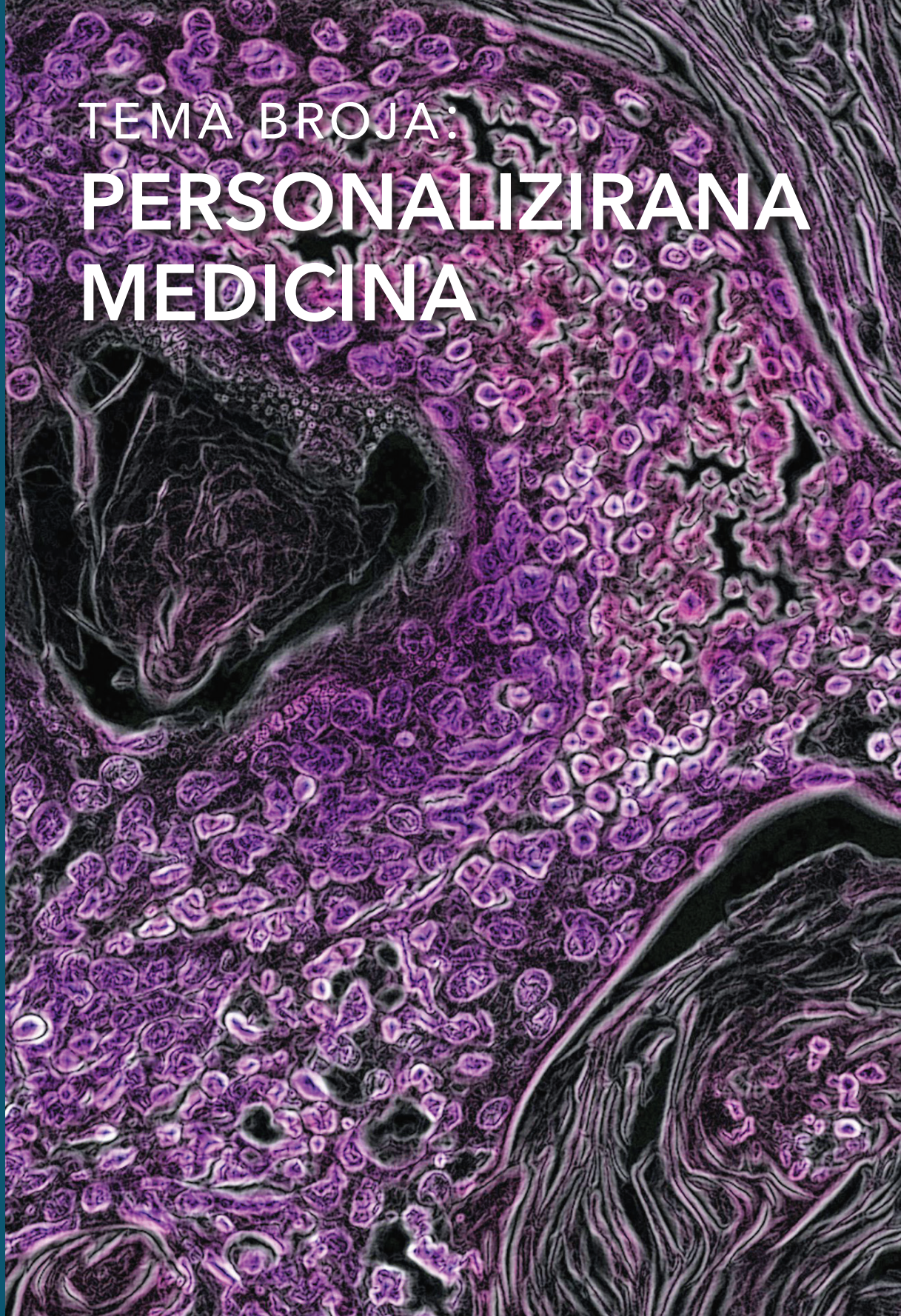
Do idućeg broja!

Vaša urednica,
Aurora Vareško



TEMA BROJA:

PERSONALIZIRANA MEDICINA



Personalizirani pristup u medicini obećava revoluciju načina na koji se pacijenti liječe. Umjesto primjene općenitih načela i generalizacija, ovaj pristup se temelji na prilagodbi liječenja individualnim karakteristikama pacijenta, uključujući genetske, okolišne i životne čimbenike. U teoriji zvuči očito i jasno, no u stvarnosti to može biti višeslojna slagalica s tisuću međupomičnih međupovezanih dijelova. Kao i svemu u medicini, cilj je poboljšati učinkovitost terapija i smanjiti rizik od nuspojava.

Jedno od područja koje je najviše profitiralo od ovog pristupa je onkologija. Ciljane terapije, usmjerene na specifične genetske mutacije u tumorima, postale su standard u liječenju nekih vrsta karcinoma. Primjeri uključuju HER2 pozitivni rak dojke i EGFR mutacije kod karcinoma pluća. Ove terapije povećavaju učinkovitost i smanjuju toksičnost u usporedbi sa standardnim kemoterapijama i na neku ruku predstavlja i početak pravog, praktičnog personaliziranog pristupa.

Osim onkologije, personalizirana medicina pokazuje potencijal u liječenju bolesti kao što su dijabetes, kardiovaskularne bolesti i rijetke genetske bolesti. Integriranjem genetskih podataka s informacijama o okolišnim i životnim čimbenicima, moguće je predvidjeti razvoj bolesti, prilagoditi preventivne mjere i osigurati optimalan terapijski pristup za svakog pacijenta. Genetika igra ključnu ulogu u personaliziranoj medicini. Genetsko testiranje omogućuje otkrivanje predispozicija za određene bolesti, osjetljivosti na lijekove i predviđanje reakcija na terapiju. Primjerice, farmakogenetika analizira kako genetske varijacije utječu na metabolizam lijekova, što omogućuje prilagodbu doziranja ili izbora terapije.

Napredak tehnologije dodatno potiče razvoj personalizirane medicine. Umjetna inteligencija i strojno učenje omogućuju analizu velikih količina podataka i identifikaciju prije neviđenih obrazaca koji mogu pomoći u dijagnostici i predviđanju ishoda liječenja, kao i u samome liječenju. Na primjer, razvoj modela temeljenih na dubokom učenju omogućuje integraciju podataka iz brojnih različitih izvora, poput genoma, proteoma i kliničkih podataka, kako bi se dobila što sveobuhvatnija i stvarnija slika stanja specifičnog pojedinca.

Za studenta medicine, razumijevanje personalizirane medicine znači stjecanje uvida u budućnost medicinske prakse, gdje će liječenje biti prilagođeno svakom pacijentu, uz naglasak na preciznost, učinkovitost i holistički pristup zdravstvenoj skrbi. Upravo ovaj pristup predstavlja budućnost prevencije, liječenja i palijativne skrbi, s krajnjim ciljem prožimanja kroz cijelu modernu medicinu.



GENETIKA, HORMONSKA TERAPIJA
I NOVOSTI U REPRODUKTIVNOJ MEDICINI

Personalizirana medicina u medicinski potpomognutoj oplodnji

Aurora Vareško

Medicinski potpomognuta oplodnja (MPO) omogućava parovima koji se suočavaju s izazovima neplodnosti da postanu roditelji. Unatoč tehnološkim naprecima, uspješnost MPO-a i dalje nije zajamčena, a mnoge žene prolaze kroz višestruke neuspjele cikluse, često uz značajne nuspojave i emocionalni stres. Tradicionalni pristup MPO-u temelji se na standardiziranim protokolima koji ne uzimaju u obzir jedinstvene biološke karakteristike svakog pacijenta, što uvelike može smanjiti šanse za uspjeh. Jačanje personaliziranog pristupa u zdravstvu mogao bi značajno promijeniti trenutno stanje u reproduktivnoj medicini. Personalizirana medicina podrazumijeva prilagodbu terapija temeljenih na individualnim genetskim informacijama, biomarkerima i kliničkim podacima svakog pacijenta. Cilj nije samo povećanje šanse za uspješnu trudnoću, nego i smanjenje rizika i nuspojava, te pružanje bolje kvalitete terapije pacijentima. Danas tehnologije poput genetskog testiranja, umjetne inteligencije u analizi embrija i preciznog praćenja hormona otvaraju vrata budućnosti MPO-a.

Genetska testiranja u MPO

Jedan od ključnih aspekata personalizirane medicine u MPO-u je upotreba genetskog testiranja. Genetski profil pacijenata pruža ključne informacije o njihovoj plodnosti i potencijalnim izazovima tijekom MPO-a. Na primjer, istraživanja su pokazala da određene varijacije gena za FSH receptor (FSHR) mogu utjecati na odgovor na hormonsku stimulaciju. Pacijentice koje imaju specifične FSHR polimorfizme, poput FSHR-680, mogu imati smanjenu osjetljivost na FSH. Za te pacijentice će vjerojatno biti potrebno primijeniti intenzivniji ili drugačiji pristup stimulaciji, budući da standardni protokoli možda neće osigurati željeni odgovor. Prilagodba stimulacijskih protokola prema jedinstvenoj genetskoj

specifičnosti pacijentice može značajno povećati vjerojatnost uspješne stimulacije, dok istovremeno smanjuje rizik od nuspojava poput sindroma hiperstimulacije jajnika.

Preimplantacijska genetska dijagnostika (PGD) i preimplantacijsko genetsko testiranje (PGT) dodatni su alati personalizirane medicine. Ova testiranja omogućuju detaljniju analizu embrija prije nego što se odabere onaj koji će biti implantiran u maternicu. S obzirom na to da neplodnost može biti uzrokovana različitim genetskim i kromosomskim abnormalnostima, ova testiranja omogućuju preciznu selekciju embrija i smanjuju rizik od prijenosa nasljednih bolesti ili kromosomskih poremećaja. PGD je specifična tehnika koja omogućava dijagnosticiranje genetskih bolesti prije nego što dođe do implantacije embrija. Ova metoda omogućuje testiranje embrija na određene nasljedne bolesti, poput cistične fibroze, Tay-Sachsove bolesti ili hemofilije, čime se sprečava prijenos ovih bolesti s roditelja na dijete. PGD je posebno koristan za parove koji su nositelji određenih genetskih poremećaja



Polimorfizmi FSHR

- **Loš odgovor na stimulaciju: Polimorfizmi kao što su FSHR-680 (Asn680) povezani su sa slabijim odgovorom jajnika na hormonsku stimulaciju, što može smanjiti broj folikula i oocita u IVF ciklusima.**
- **Bolji odgovor na stimulaciju: Prema nekim autorima, polimorfizmi poput FSHR-29 (Asn29) mogu biti povezani s većim brojem proizvedenih folikula i oocita, što može poboljšati šanse za uspješnu IVF.**

ili imaju povijest genetskih bolesti u obitelji. S druge strane, PGT (koji uključuje PGT-A, PGT-M i PGT-SR) odnosi se na genetsko testiranje embrija s ciljem procjene kromosomske strukture i broja kromosoma. PGT-A testira embrije na aneuploidiju, tj. nepravilnosti u broju kromosoma, koja može uzrokovati pobačaje ili neuspješne trudnoće. PGT-M se koristi za testiranje specifičnih nasljednih bolesti, dok PGT-SR omogućuje analizu strukturnih kromosomskih abnormalnosti. Ipak, ova tehnologija otvara i mnoga etička pitanja, poput selektivnog odabira spola ili drugih nemedicinskih karakteristika embrija. Balansiranje znanstvenih mogućnosti i etičkih standarda kompleksna je, ali vrlo važna tema.

Endometrial Receptivity Array (ERA)

Endometrijska receptivnost je sposobnost endometrija da primi i podrži implantaciju embrija, što je ključno za uspjeh trudnoće. Ovo razdoblje, poznato kao “prozor

implantacije”, traje kratko, obično između 30 i 36 sati, i pod utjecajem je hormona. Kada je endometrij receptivan, embrij ima najveće šanse za uspješnu implantaciju, što je od posebne važnosti u postupcima medicinski potpomognute oplodnje. Endometrial Receptivity Array (ERA) test razvijen je kako bi pomogao u određivanju optimalnog vremena za embriotransfer u MPO postupcima. ERA test funkcionira kroz analizu genetskog profila endometrija, pružajući precizne informacije o tome kada je endometrij najspremniji za prihvatanje embrija. Proces započinje uzimanjem malog uzorka endometrija tijekom specifične faze menstrualnog ciklusa, obično nakon primjene progesterona u hormonski potpomognutom ciklusu. Ovaj uzorak se zatim analizira pomoću tehnologije sekvenciranja sljedeće generacije (NGS) kako bi se utvrdio ekspresija više od 200 gena povezanih s endometrijskom receptivnošću. Na temelju rezultata analize, endometrij se klasificira kao pre-receptivan, receptivan



ili post-receptivan. Ako je endometrij receptivan, embriotransfer se može obaviti odmah ili u sljedećem ciklusu. Ako nije, liječnici mogu prilagoditi terapiju kako bi se transfer uskladio s prozorom implantacije. ERA test time omogućuje personalizaciju embriotransfera, povećavajući šanse za uspjeh MPO postupaka i smanjujući rizik od neuspješne implantacije. Ovo je posebno korisno kod žena s ponovljenim neuspjesima implantacije, jer prilagođavanje “prozora implantacije” može dramatično povećati šanse za uspjeh.

AI analiza embrija

Umjetna inteligencija (AI) postaje ključna tehnologija u optimizaciji procesa medicinski potpomognute oplodnje, osobito u analizi i selekciji embrija. Tradicionalno, embriolozi procjenjuju kvalitetu embrija na temelju morfoloških kriterija, što podrazumijeva vizualnu procjenu oblika i razvoja embrija pod mikroskopom. Međutim, ova metoda može biti subjektivna i ovisi o sposobnosti embriologa. AI modeli, posebno oni bazirani na dubokom učenju, pružaju rješenja za ove izazove omogućujući objektivnu, konzistentnu i preciznu analizu embrija kroz automatiziranu procjenu slika.

Konvolucijske neuronske mreže (CNN) koriste se za prepoznavanje složenih obrazaca u slikama embrija, što omogućuje točniju procjenu njihovog razvojnog potencijala. CNN su vrsta dubokih neuronskih mreža koje se koriste za prepoznavanje i klasifikaciju slika. CNN se temelji na “slojevitoj”, automatskoj *feed-forward* obradi značajnih karakteristika, poput obrazaca, rubova i tekstura, što ih čini idealnima za analizu slika. Ovaj pristup omogućava preciznu analizu i olakšava raspoznavanje složenih struktura kao što je embrij.

Istraživanje koju su proveli Kanakasabapathy i sur. 2020. godine pokazalo je da AI

Što promatraju embriolozi pri procjeni kvalitete embrija?

Embriolozi procjenjuju kvalitetu embrija prema ključnim morfološkim parametrima:

- broj i simetrija blastomera → simetrične i pravilno podijeljene blastomere
- fragmentacija citoplazme → manja fragmentacija povezana je s boljim ishodišta, dok veća može ukazivati na nižu kvalitetu embrija
- kvaliteta citoplazme → homogena citoplazma bez vakuola je poželjna, dok nepravilnosti mogu ukazivati na metabolički stres
- zona pellucida → predebela ili tanka zona može otežati implantaciju
- ekspanzija blastociste → dobar razvoj blastociste, s jasno diferenciranim stanicama, povezan je s većim šansama za uspješnu implantaciju

može predvidjeti razvoj embrija u fazi cijepanja s točnošću koja nadmašuje ljudsku procjenu, identificirajući embrije s najvećim potencijalom za razvoj u visokokvalitetne blastociste. Slično, istraživanje Lasena i sur. iz 2022. godine validiralo je AI model, iDA Score v2.0, koji rangira embrije prema njihovoj vjerojatnosti za uspješnu implantaciju, koristeći podatke prikupljene tijekom različitih faza razvoja embrija.

Ovi AI sustavi omogućuju personaliziraniji pristup MPO-u. AI tehnologija može smanjiti vrijeme i troškove potrebne za procjenu embrija, čineći postupke MPO-a dostupnijima i učinkovitijima. Kako se AI tehnologija dalje razvija, očekuje se da će njezina primjena u reproduktivnoj medicini donijeti još veće doprinose, omogućujući preciznije predviđanje ishoda i poboljšanje ukupne kvalitete skrbi za pacijente koji se bore s neplodnošću.



Zaključak

Personalizirana medicina u medicinski potpomognutoj oplodnji donosi revoluciju u pristupu liječenju neplodnosti. Korištenjem genetskog testiranja, preciznog praćenja hormona i naprednih tehnologija poput umjetne inteligencije, terapije se mogu prilagoditi specifičnim potrebama pacijentica. Ovaj pristup omogućuje optimizaciju stimulacije jajnika, selekciju najboljih embrija, te precizno određivanje idealnog vremena za embriotransfer. Time se povećava vjerojatnost uspješne trudnoće, smanjuje rizik od nuspojava poput sindroma hiperstimulacije jajnika, te se smanjuje emocionalni i fizički stres pacijentica. Personalizirani pristup također omogućuje bolju selekciju embrija i smanjenje rizika od genetskih bolesti, otvarajući nove mogućnosti za reproduktivnu medicinu.

Literatura:

1. Kanakasabapathy MK, Thirumalaraju P, Kandula H, Gupta R, Durmus NG, Kurkuri MR, et al. Deep learning mediated single time-point image-based prediction of embryo developmental outcome at the cleavage stage. *Arxiv*. 2020. Dostupno na: <https://arxiv.org/abs/2006.08346>
2. Lassen J, Rischer V, Valojerdi MR, Bruinsma J, Christiansen R, Bermúdez MG, et al. Development and validation of deep learning based embryo selection across multiple days of transfer. *Arxiv*. 2022. Dostupno na: <https://arxiv.org/abs/2210.02120>
3. Lu Y, Wang R, Xue Y, Zhang Y, Zhang X, Zhang Y, et al. Deep learning-based artificial intelligence for embryo assessment: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1021939. Dostupno na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10219399/>
4. Sandro C, Baha S, Andre J, et al. Evaluation of Artificial Intelligence in Embryo Selection for IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertil Steril*. 2020;113(2):280-288. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.11.028.
5. Tesarik, J., et al. "Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening: A Review of Techniques and Applications." *Human Reproduction*, vol. 35, no. 5, 2020, pp. 1134-1141.



KAKO OBJEKTIVIZIRATI SUBJEKTIVNO?

Personalizirani pristup u terapiji kronične boli

Marin Cvitić

Jedan od najčešćih i najbazičnijih simptoma – bol. Puno, puno prije farmakologije, patofiziologije, pa i same medicine, a vjerojatno i poljoprivredne revolucije, ljudi su tražili načine da olakšaju bol.

Holistički pristup i prevencija

U svim aspektima moderne medicine sve veći naglasak stavlja se na personalizirani, preventivni, holistički pristup zbrinjavanja pacijenata. Iako prevladavaju identična načela, gotovo u svakoj grani to predstavlja različitu skupinu problema, a samim time i rješenja. Posebice u domeni boli, ovo otežava sveobuhvatno i smisleno preventivno djelovanje, zato što bol kao simptom pokriva gotovo cijeli spektar mogućih etiologija. S time da su više specifične mjere češće djelotvornije, u javnom zdravstvu ovo predstavlja problem dubine vs. širine. Visoko specifične mjere (npr. javnozdravstvene edukacije o pravilnom držanju stava tijela) bit će izrazito djelotvorne u uskoj skupini bolesnika (osobe koje pate od lumbosialgije), dok će u drugima biti manje djelotvorne (sportske ozljede) ili pak nimalo (metastatska bol). Zbrinjavanje i prevencija boli većinom spada u granu medicine koja pokriva uzrok te boli i jedinstven će pristup izvan specijalističke struke teško biti od koristi, no promatranjem problema iz daljine moguća su generalna načela pristupa, vođena odrazom boli na pacijentovo blagostanje i kvalitetu života.

Neuralni biomarkeri

Jedan od najzanimljivijih noviteta u zbrinjavanju boli jesu biomarkeri. Biomarkeri u ovom kontekstu predstavljaju određene obrasce neurološke aktivnosti povezane s prisutnošću i intenzitetom boli. Već su ranije razvijeni modeli vrednovanja EEG moždane aktivnosti kako bi se bol objektivizirala, ali su bili nezadovoljavajući. Problem su činili nepraktičnost korištenja,

preklapanje signala raznih regija i kompleksnost interpretacije nalaza EEG-a za dublje shvaćanje. Metode ciljanog pozicioniranja elektroda još se razvijaju kako bi se postigli smisleniji rezultati. Iako su uspješnije, još uvijek djeluju izolirano, bez veće koristi od dosljednog prepoznavanja da je nekakva bol negdje prisutna. Razvoj smislenijeg pristupa s dubljim uvidom predstavlja novo metoda intrakranijskog pozicioniranja elektroda. Shirvalkar i suradnici su kod četiri pojedinca s neuropatskom boli postavili elektrode u anteriorni cingulatni i orbitofrontalni korteks i uz pomoć modela strojnog učenja objektivizirali bol na razini pojedinca. Uspješno su odredili, na razini pojedinca, doživljaj boli i dokazali korist signala iz orbitofrontalnog korteksa u njegovom predviđanju i vrednovanju kod kroničnih pacijenata.

Slično ovome, postoje brojne razne metode koje strojnim učenjem pokušavaju intraindividualno objektivno procijeniti bol. Puno nade polagano je u *resting state* fMR i uspoređivanje nalaza zdravih pojedinaca i onih s boli. Vrhunac rezultata postignut je 2012. godine, kada se ovom metodom uspješno predvidjeti tek 76% slučajeva lumbosakralne boli, opet bez dubljeg uvida u kvalitete boli. S napretkom umjetne inteligencije i strojnog učenja, povećao se opseg obradivih informacija i odmakli smo se od jednostavnog uspoređivanja nalaza. Trenutno postoje projekti za AI modele koji putem EEG nalaza, verbalnih i neverbalnih reakcija pojedinaca, rezultatima multivarijantnih testova i raznim parametrima za određenog pojedinca kroz određene podražaje stvaraju cijelu skalu boli. Uključivanjem većeg broja faktora rezultati su sve pouzdaniji i zapravo već dovoljno pouzdani, no još se čeka praktična klinička primjena.

Osim stvaranja “mape boli” za pojedinca kroz razne podražaje, ideja je kroz vrijeme stvoriti “mape boli” za podražaje kroz

gRNA

Nov i uzbudljiv terapijski pristup predstavljaju takozvani *guide* RNA sustavi. Pomoću CRISPR/Cas9 sustava, ručno se kroje određene RNA molekule. Ovo nije ništa toliko novo niti zanimljivo. Ono što jest zanimljivo je da su istraživači iz POSTECH-a po prvi put ikada skrojili skup RNA molekula koji funkcionira kao logički sklop, gdje je *input* jedan dio enzimskog sustava neke funkcije, a *output* regulacija genske ekspresije proteina koji može ili ne mora biti dio tog sustava. Riječ je o početku pravog *biocomputinga*. Kang, Park i Kim uspjeli su u *E. coli* stvoriti gRNA logički sustav za ekspresiju metaboličkih gena *lacZ*, *malT*, *poxB* i citoskeletnih gena *ftsZ* i *mreB* i efektivno preoteli enzimski sustav diobe. *Input* su bili razni i utjecali su na brojne jednostavne sklopove, a najkompleksnija logička funkcija bila je s 3 *inputa* i Booleovom funkcijom A OR (B AND C). Iako je ovaj koncept još daleko od kliničke primjene, smatra se da ima puno potencijala u "reprogramiranju" jednostavnijih sustava. Ukratko, to znači da smo daleko od regulacije razine šećera u krvi gRNA sustavima, ali kod relativno samostojećih sklopovi, poput primjerice endogenog opijatnog sustava, bi se u bližoj budućnosti mogla pronaći primjena ovog koncepta.

razne pojedince. Ovime bi objektiviziranje boli nadišlo intraindividualnu razinu, no pitanje je bi li takvi rezultati imali značaj veći od statističkog ili bi određene kvalitete bolnosti određenih podražaja u odnosu na druge mogle imati dijagnostičku svrhu.

Sindrom fantomske boli

Neizostavna komponenta personalizirane terapije boli je uračunavanje pacijentovog mentalnog i emocionalnog stanja, i psihosomatskih posljedica.

Jedan od najboljih primjera značaja psihosomatike u terapiji kronične boli je sindrom fantomske boli. Promatran kao fenomen pojave boli u izgubljenom dijelu tijela, najčešće udu, zapravo predstavlja kliničku slagalicu s više dimenzija, koja je tek dio šire slike. Što to zapravo znači je da se sindrom fantomske boli može sagledati iz perspektive obiteljskog liječnika, neurologa, fizijatra, pa čak i psihijatra, dok istovremeno patofiziološki mehanizmi koji vode do njega mogu dovesti i do drugih stanja. Ta su stanja na gradijentu od fenomena raznih vrsta nebolnih osjeta u fantomskom udu do rezidualne boli uda u batrljku.

Otpočetak se intuitivno činilo razumnim pretpostaviti da je fantomska bol povezana s traumom živaca amputiranog dijela tijela, što se djelomično i pokazalo točnim. Naime, uočeno je da u slučaju traume perifernih živaca, što uključuje i kirurške zahvate, ako dođe do dovoljne ozljede perineurija, regeneracija živaca postaje neregulirana i neefikasna. Prekidom u perineuriju, aksoni se mogu granati i rasti u okolni ekstraperineuralni prostor, što je najprotuproduktivnije u slučaju amputacije, kada tkivo koje se nastoji reinervirati više u potpunosti ne postoji. Ovaj mehanizam, u manjini slučajeva amputacije, može dovesti do sindroma fantomske boli putem nastanka traumatskog neurinoma na krajnjem dijelu ozlijeđenog živca, rezultirajući s disreguliranom nociceptivnom aktivnosti. Jasno je da psihoterapija u ovim slučajevima neće modificirati podliježeću bolest, već eventualno pomoći u nošenju s njom. Neki oblik farmakoterapije bio bi učinkovit, no vjerojatno će voditi do sistemskih posljedica što opet narušava kvalitetu života. Zapravo, najuspješnija terapijska metoda je prevencija, i to kirurška. Osim kirurških metoda koje štede živce, kao modernija terapija sa širim rasponom



primjene pojavila se tehnika *regenerative peripheral nerve interface (RPNI)*. Riječ je o području čiji je cilj premoštavanje jaza između perifernog živčanog sustava i računalnog sučelja, odnosno čitanje obrazca živčane aktivnosti, ali i prenošenja digitalnog signala u bioelektrici. U slučaju fantomske boli, dio RPNI koji je pronašao primjenu bio je usmjeren u neuroprotektiku i bolju funkcionalnost umjetnih udova. Mišićni presadak transplantira se na kraj batrljka s idejom da se ponovo inervira i služi u svrhu preciznije motorike protetičkog uda. Primarna svrha bila je dobivanje inerviranog mišićnog dijela na kraju batrljka, čija mehanička aktivnost služi kao *buffer* između dva električna signala, no usput se ispostavilo da živci kojima se na ovaj način pridoda funkcija puno pravilnije cijele i znatno rjeđe dolazi do formiranja neurinoma. Ovime se unutar neuroprotektike razvila kirurška metoda za prevenciju neurološkog uzroka idiopatske bolesti.

Kao što je ranije spomenuto, ovo predstavlja manjinu pretpostavljenih uzroka

sindroma fantomske boli. Zanimari-ši periferni mehanizam neurinoma, još uvijek je neempirijski smatrano logičnim da je etiologija ovog sindroma isključivo neurološka. Potpuni mogući etiološki profil sindroma fantomske boli nadilazi opseg ovoga teksta, jer je ovdje korišten samo kao primjer, ali će znatno detaljnije biti raspravljen u zasebnom tekstu nadolazećeg broja, posvećenom boli. Ukratko, spinalni *crossstalk* također može uzrokovati fantomsku bol, što je kompleksna pojava, ali je relativno dobro shvaćena. Pravi problem predstavljaju centralni mehanizmi, zbog toga što patofiziologija ovoga sindroma zalazi u područje gdje središnji živčani sustav više nije samo živčani sustav. Kada bi traumatski neurinomi i spinalni *crossstalk* u potpunosti objašnjavali ovo stanje, apsolutna, iako dramatična, terapija bila bi hordotomija. Normalno, ova terapija nije došla do kliničkih istraživanja, no zabilježeni su slučajevi u kojima unatoč (nejatrogene) hordotomije fantomska bol ustraje. Očigledno je u priči nešto nedostajalo.

Psihosomatika

Još u devedesetim godinama prošlog stoljeća Ronald Melzack predlaže opsežni sustav između talamusa i kore mozga te kore i limbičkog sustava. Ovaj sustav, kasnije nazvan neuromatriks, pretpostavlja da su svijest i svjesno opažanje sebe i okoline utemeljeni na obrascima neurološke aktivnosti koji se pojavljuju pri obrađivanju perceptualnih *inputa*. Središnja ideja je da genetski predodređeni živčani sustav kroz obrađivanje *inputa* stvara mehanizme kojima mijenja sustav kojim obrađuje *inpute*, i tako u nedogled. U nekim ili svim aspektima, sa svrhom ili bez, znatno ili ne, ovime se specifični "neuralni potpis" uda, dijela tijela, pokreta ili osjeta konstantno mijenja. Ova teorija stoji na pragu neuroplastičnosti, psihosomatike i načela kognitivno-bihevioralne terapije u široj slici, no ne nudi pravo rješenje ili konkretne uvide u obrasce neurološke aktivnosti, već samo ukazuje na opseg i dubinu problema.

Jedan od oblika terapije koji bi se mogao smatrati u području psihosomatike jest terapija zrcalom. Pred osobu se stavlja zrcalo na način da se zdravi ud zrcali kako bi stvorio iluziju toga da se na mjestu amputiranog uda nalazi zdravi ud. Osoba zatim promatra ud, pomiče ga, razgibava, opušta, dira ili slično, sa svrhom kako bi se somatosenzorni korteks preoteo u svrhu svjesnog percipiranja odsutnosti boli, čime bi se utjecalo na neuromatriks da podesi percepciju boli kako bi odgovarala percepciji vizualnog *inputa*. Ipak, problem nije toliko jednostavan, jer nije dovoljno samo promatrati ud, već kroz simulaciju pokreta, osjeta dodira, duboke propriocepcije "dokazati" da je to zbilja amputirani ud i da nema boli. Vizualni *input* služi kako bi se vidom potvrdilo da je osjet koji dolazi iz npr lijeve, zdrave ruke zapravo iz desne, amputirane, a s time da taj osjet ne dolazi s istog mjesta kao i fantomska bol, to znači da u amputiranom udu nema boli. Ovo

vrijedi u teoriji, ali u stvarnosti vidom zavarati tijelo da mu je izrasla nova ruka nije lak posao i upravo zato je terapija zrcalom dugotrajna, iznimno ovisi o terapeutu i pacijentu te je nejasne učinkovitosti, opsega i značaja. Znatno je lakše osjetom dodira (i razumom) dokazati da ruka koju vidimo na mjestu amputirane nije zapravo ta ruka, nego zavarati tijelo vidom da je ruka koju cijeli život osjećamo kao lijevu zapravo desna. Istraživanja u ovom području su manjkava, s brojnim nekvalitetnim radovima zbog korijena terapije u alternativnoj medicini, no unatoč tomu jednoznačno je potvrđeno da je terapija zrcalom učinkovitija od placeba, preostaje jedino pitanja koliko, kada, kako i zašto...

Farmakoterapija sindroma fantomske boli

Primjena antiepileptika poput gabapentina, pregabalina i topiramata pokazala je nejednoznačne rezultate u kliničkim istraživanjima, trenutno bez kvalitetnih randomiziranih ispitivanja koja potvrđuju njihovu učinkovitost.

Triciklički antidepresivi, poput amitriptilina, često se koriste za ublažavanje kronične boli, a nedavno su primijenjeni i za smanjenje fantomske boli, ali istraživanja nisu donijela dosljedne rezultate.

Antagonisti NMDA receptora, poput ketamina, smatraju se korisnima jer mogu preokrenuti proces centralne senzibilizacije u kralježničnoj moždini, što je predloženo kao mogući mehanizam za razvoj fantomske boli. Ketamin je pokazao smanjenje fantomske boli, dok se memantin, iz iste klase lijekova, nije pokazao korisnim.

Olakšanje boli može se postići i primjenom opioida, kalcitonina i lidokaina. Doze analgetika često se značajno smanjuju kada se kombiniraju s drugim tehnikama, ali se rijetko potpuno ukidaju.



Odmičući se od sindroma fantomske boli kao samo jednog od primjera, širi se primjena “reprogramiranja” neuromatriksa u terapiji kronične boli. Trenutno klinička ispitivanja prolazi metoda zvana *pain re-processing therapy (PRT)* u svrhu terapije kronične boli u leđima prvenstveno kognitivnim i bihevioralnim alatima.


Zaključak

Poanta ovoga teksta je samo kratki pregled nekih od napredaka u području terapije boli, više u svrhu najave sljedeće Teme broja nego potpunog prikaza problema.

Navedene metode tek su neke od onih koje se razvijaju, a svaki pojedini slučaj ima svoje posebnosti. Očigledno je da “bol” nije jednoznačna pojava, nego samo ukupni učinak na kvalitetu života osoba, koji proizlazi iz tisuće patofizioloških mehanizama. Bez holističkog pristupa izgubljeni smo u moru etiologija, a bez personaliziranog plovimo tim morem bez jadra.

Literatura:

1. Ashar YK, Lumley MA, Perlis RH, Liston C, Gunning FM, Wager TD. Reattribution to mind-brain processes and recovery from chronic back pain: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e2333846. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.33846
2. Crow JM. Could biomarkers mean better pain treatment? Precision-medicine approaches for chronic pain could help people to receive effective treatment from the start. *Nature*. [12.12.2024].
3. Gulur P, Christie N, Pope A, Zambrano D, Vorenkamp K, Nelli A. Duke Health Integrated Pain and Wellness Program – A proactive population health model. *NEJM Catalyst*. 2024;5(4). doi:10.1056/CAT.23.0308
4. Kang H, Park D, Kim J. Logical regulation of endogenous gene expression using programmable, multi-input processing CRISPR guide RNAs. *Nucleic Acids Res*. 2024. doi:10.1093/nar/gkae549
5. Shirvalkar P, Prosky J, Chin G, Ahmadipour P, Sani OG, Desai M, et al. First-in-human prediction of chronic pain state using intracranial neural biomarkers. *Nat Neurosci*. 2023;26:1090–9. doi:10.1038/s41593-023-01313-6.



Uloga farmakogenetike u personaliziranoj medicini

Eva Brenner

Nova medicinska disciplina koja je u zadnjih desetak godina svakako doživjela veliki porast u važnosti je upravo farmakogenetika. Farmakogenetika je grana tzv. genomske medicine koja se bavi proučavanjem utjecaja varijanti u pojedinim genima na učinkovitost i toksičnost pojedinih lijekova. S velikim napretkom raspoloživih tehnologija i resursa u genomskoj medicini, mogućnost identifikacije i profiliranja farmakološki relevantnih gena postala je jednostavnija i dostupnija. Dok su brojne studije u literaturi prikazale potencijalnu korist farmakogenetike na specifičnim situacijama, i dalje postoje oni koji njezinu korist dovode u pitanje, ili barem tvrde da nije očito koju bi ulogu trebala igrati. Cilj ovog članka je kritički procijeniti gdje u medicini leže problemi koji bi iziskivali primjenu farmakogenetike te koliko ona može doprinijeti rješenju.

Predviđanje neučinkovitosti i nepoželjnih nuspojava farmakoterapije

Nepoželjne nuspojave lijekova svakodnevna su pojava kod korištenja farmakološke terapije. Dok su uzorci nuspojava farmakoterapije izrazito raznoliki, istraživanja su pokazala da se dio nuspojava događa zbog brzine kojom ljudsko tijelo metabolizira određene lijekove. Ova je brzina metabolizacije karakteristična za svaku pojedinačnu osobu, a jedan od faktora koji ju određuju su geni koji kodiraju proteine

metaboličkog puta. Naime, ovisno o polimorfizmima prisutnim u danom genu, osoba može biti „normalan“, „brži“ ili „sporiji“ metabolizator za neke lijekove. Kod pojedinaca koji su normalni metabolizatori, eliminacija nekog lijeka iz organizma teče „očekivanom brzinom“, odnosno brzinom odgovarajućom za neku dozu propisanu prema aktualnim smjernicama. Kod pojedinaca koji su sporiji metabolizatori, eliminacija lijeka bit će sporija te će se lijek više nakupljati u organizmu. Ovo nakupljanje može dovesti do nuspojava koje bi bile očekivane za previsoku dozu lijeka prema aktualnim smjernicama. Recipročno tomu, brži metabolizatori imat će bržu eliminaciju lijeka iz organizma. Ovo može dovesti do izostanka učinka lijeka koji bi bio očekivan za prenisuku dozu prema aktualnim smjernicama. Dok se ovi nepoželjni ishodi kod brzih i sporijih metabolizatora mogu premostiti s vremenom, kroz titiranje terapije, postavlja se pitanje mogu li se oni predvidjeti? Za odgovor na ovo pitanje bila su ključna dva pravca istraživanja. Prvo, bilo je potrebno identificirati enzime odgovorne za metabolizaciju pojedinačnih lijekova. Ovo je bio predmet brojnih studija te danas za mnogo lijekova. Drugo, bilo je potrebno identificirati kako određeni genetički polimorfizmi utječu na aktivnost enzima kojeg ti geni kodiraju. U tom su pravcu bile ključne brojne farmakogenetičke studije, koje su uspješno uspostavile genotipsko-fenotipsku korelaciju

Opterećenje nuspojava farmakoterapije

Neželjene reakcije na lijekove (engl. *adverse drug reactions*, ADR) predstavljaju veliko opterećenje za zdravstveni sustav većine razvijenih zemalja. S obzirom na sve veću upotrebu farmakoterapije zbog mnogo sociodemografskih faktora, očekuje se da će broj ADR slučajeva samo rasti. U 2021., u Hrvatskoj je zabilježeno 9966 ADR slučajeva, 148% više nego što je zabilježeno u 2020. U SAD-u i Kanadi je utvrđeno da ADR slučajevi čine do 30% hospitalizacija te da je u tom slučaju prosječno trajanje hospitalizacije 8 do 20 dana. Jednom je studijom pokazano da ADR slučajevi u SAD-u godišnje stvaraju trošak do 30 milijardi dolara. Iz navedenih je podataka jasna važnost pronalaženja načina za proaktivno sprječavanje ADR.



između genetičkih polimorfizama i brzine metabolizacije danim enzimom. Zahvaljujući ovim spoznajama, danas poznajemo ključne gene za metabolizam lijekova te njihove polimorfizme možemo povezati s djelovanjem lijeka u organizmu. Ovo je upravo okosnica potencijalne primjene farmakogenetike u kliničkoj praksi. Proaktivnim farmakogenetičkim testiranjem osoba koje uzimaju farmakoterapiju, potencijalno bi se mogle unaprijed podesiti njihove doze sukladno njihovom farmakogenetičkom profilu. Time bi se mogao izbjeći dio štetnih nuspojava ili izostanaka djelovanja lijekova te poboljšati kvaliteta skrbi pacijenata. Ovo se i pokazalo u jednoj farmakogenetičkoj studiji na hrvatskoj populaciji, u kojoj je farmakogenetičkim testiranjem utvrđeno da čak 73,7% pacijenata podvrgnutih testiranju imaju relevantne polimorfizme na temelju kojih bi se moglo proaktivno djelovati. Varfarin, jedan od široko korištenih antikoagulacijskih lijekova, pokazao varijabilnu razinu metabolizacije s obzirom na polimorfizme *CYP2C9*, *CYP4F2* i *VKORC1* gena. Statini, sastavni dio terapije pretilih osoba koje pate od kroničnih kardiovaskularnih bolesti, pokazali su metaboličku ovisnost o polimorfizmima *CYP2C9* i *SLCO1B1*

gena. Slična je i priča s beta blokatorima i *CYP2D6* polimorfizmima te klopidoogrelom i *CYP2C19* polimorfizmima. Primjera učestalo propisanih lijekova koji imaju relevantne genetičko-metaboličke faktore je još mnogo, a njihov broj naglašava korist farmakogenetički vođenih smjernica za propisivanje farmakoterapije.

Proaktivno farmakogenetičko testiranje u anesteziologiji

Osim farmakoterapije, još jedno područje u kojemu metabolizam farmakoloških spojeva može biti od presudne važnosti je opća anestezija. U stanju opće anestezije, vitalne funkcije pacijenta održavaju se administracijom precizno propisanih doza lijekova. Odstupanja u djelovanju, bilo preslabo ili presnažno, mogu u kratkom vremenu dovesti do životno ugrožavajućih stanja. Nadalje, brojni od lijekova koji se koriste u periodu postoperativnog oporavka, nakon buđenja iz opće anestezije, također mogu uzrokovati teške i čak životno ugrožavajuće nuspojave. Međutim, postavlja se pitanje kakvu ovdje ulogu farmakogenetika može imati? Naime, za navedene su lijekove također ustanovljeni geni odgovorni za njihovu metabolizaciju, te polimorfizmi koji

Povijest farmakogenetike

Prema nekim autorima, Pitagora je prije više od 2000 godina počeo proučavati kako djelovanje određenih supstanci varira od osobe do osobe. Mnogi su se znanstvenici kroz stoljeća doticali slične tematike, ali sam termin „farmakogenetika“ prvi je puta uveo Friedrich Vogel u 1950-im godinama. Disciplina je prvi nagli uspon doživjela u 1970-ima, otkrićem *CYP2D6* polimorfizama i poveznica s djelovanjem lijekova. Daljnjim otkrivanjem farmakološki relevantnih gena razvija se pojam „farmakogenomika“, kao obuhvatniji pojam u znanstveno-istraživačkom radu. Klinička implementacija farmakogenetike do danas nastavlja biti vrlo specifična, uz nadu da će daljnji napredak i veća dostupnost tehnologije stvoriti put većoj primjeni.

mogu imati ubrzavajući ili usporavajući utjecaj na djelovanje produktnog enzima. Jedan konkretan primjer navedenoga je morfij, jedan od predstavnika iz skupine opijata. Više je studija proučavalo genetičke faktore prisutne u pojedinaca koji su imali teške nuspojave nakon postoperativne primjene morfija, poglavito respiratornu depresiju, te su se polimorfizmi gena *OCT1*, *ABCB1*, i *ABCC3* pokazali relevantnima. Također, pokazalo se da u postoperativnoj primjeni „adekvatne doze“ metadona ovise o polimorfizmima *CYP2B6* gena, a oksikodona i tramadola o polimorfizmima *CYP2D6* gena. Što se tiče intraoperativne primjene, pokazalo se da „adekvatne doze“ rokuronija variraju o *OPRM1* i *ABCG2* polimorfizmima, a fenilefrina o *ADRB2* polimorfizmima. Teoretski, provedbom proaktivnog testiranja na par probranih gena prije uvida u opću anesteziju, administracija lijekova mogla bi se podesiti sukladno otkrivenim polimorfizmima i utjecaju koji predstavljaju. Takvim bi se pristupom potencijalno mogao djelomično smanjiti rizik

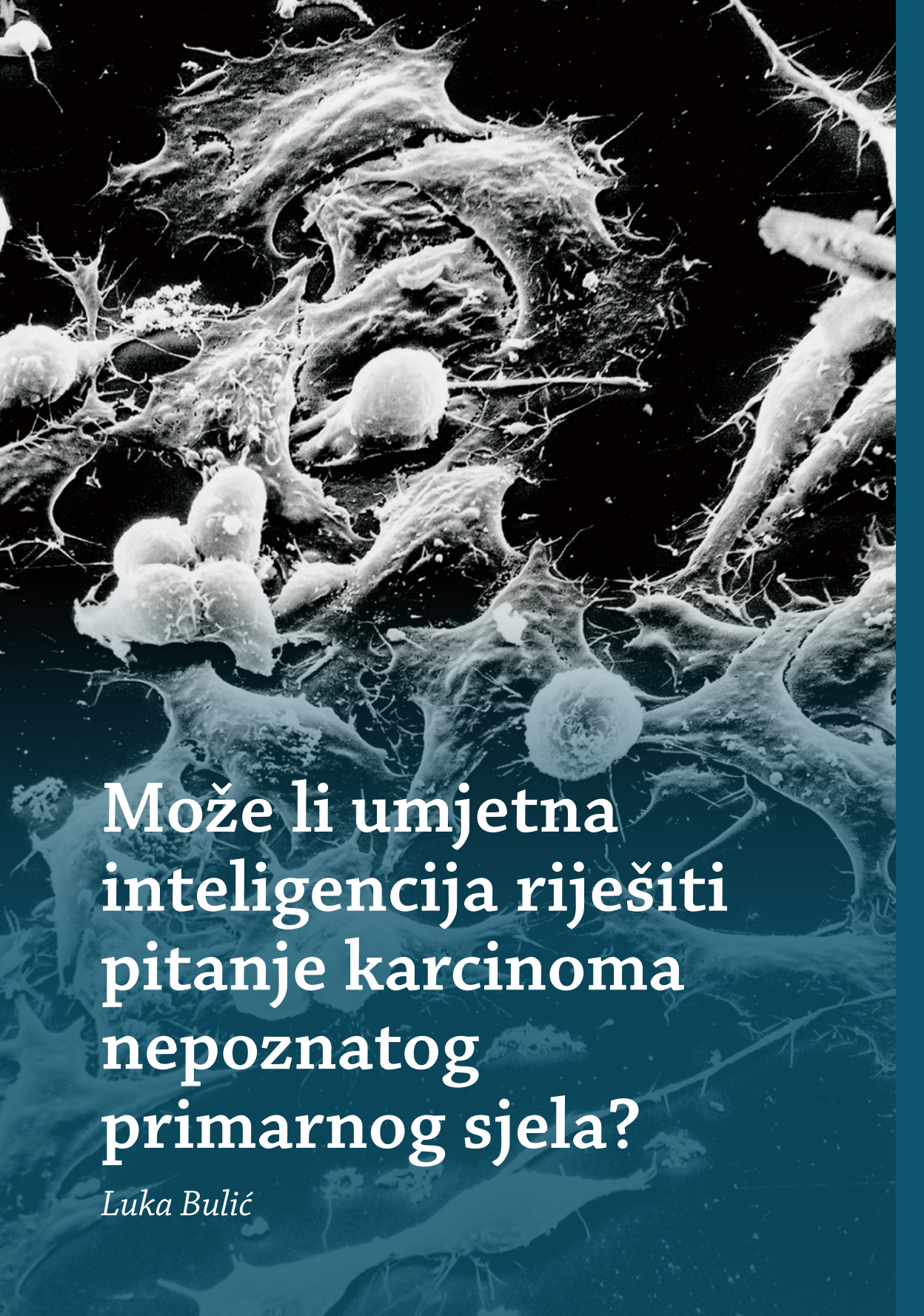
od teških nuspojava kojemu su anesteziološki pacijenti izloženi.

Zaključak

Iz prodiskutiranih primjera očito je da genetika uvelike utječe na djelovanje većine lijekova koji se koriste u medicinskoj praksi. Određene varijante u ključnim genima, koje se razlikuju na individualnoj razini, imaju potencijal smanjiti učinkovitost ili povećati toksičnost određenih lijekova u njihovoj standardnoj propisanoj dozi. Farmakogenetičko testiranje u tom je pogledu značajan alat koji nam omogućuje procjenu rizika za potencijalno neželjeno djelovanje lijeka te priliku za preventivno djelovanje. Naglasak personalizirane medicine je individualizirani pristup svakom pacijentu, sukladno njegovom specifičnom biomolekularnom profilu. Ovakav pristup bi stoga svakako trebao podrazumijevati i genetički usmjereno propisivanje lijekova, što je krajnji cilj napora farmakogenetike.

Literatura:

1. Matičić V, Brlek P, Bulić L, Molnar V, Dasović M, Primorac D. Population Pharmacogenomics in Croatia: Evaluating the PGx Allele Frequency and the Impact of Treatment Efficiency. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13498.
2. Brlek P, Bulić L, Bračić M, et al. Implementing Whole Genome Sequencing (WGS) in Clinical Practice: Advantages, Challenges, and Future Perspectives. *Cells.* 2024;13(6):504.
3. Matičić V, Brlek P, Molnar V, et al. Experience with comprehensive pharmacogenomic multi-gene panel in clinical practice: a retrospective single-center study. *Croat Med J.* 2022;63(3):257-264.
4. Müller DJ, Rizhanovsky Z. From the Origins of Pharmacogenetics to First Applications in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2020;53(4):155-161.
5. Morgan B, Aroke EN, Dungan J. The Role of Pharmacogenomics in Anesthesia Pharmacology. *Annu Rev Nurs Res.* 2017;35(1):241-256.



**Može li umjetna
inteligencija riješiti
pitanje karcinoma
nepoznatog
primarnog sjela?**

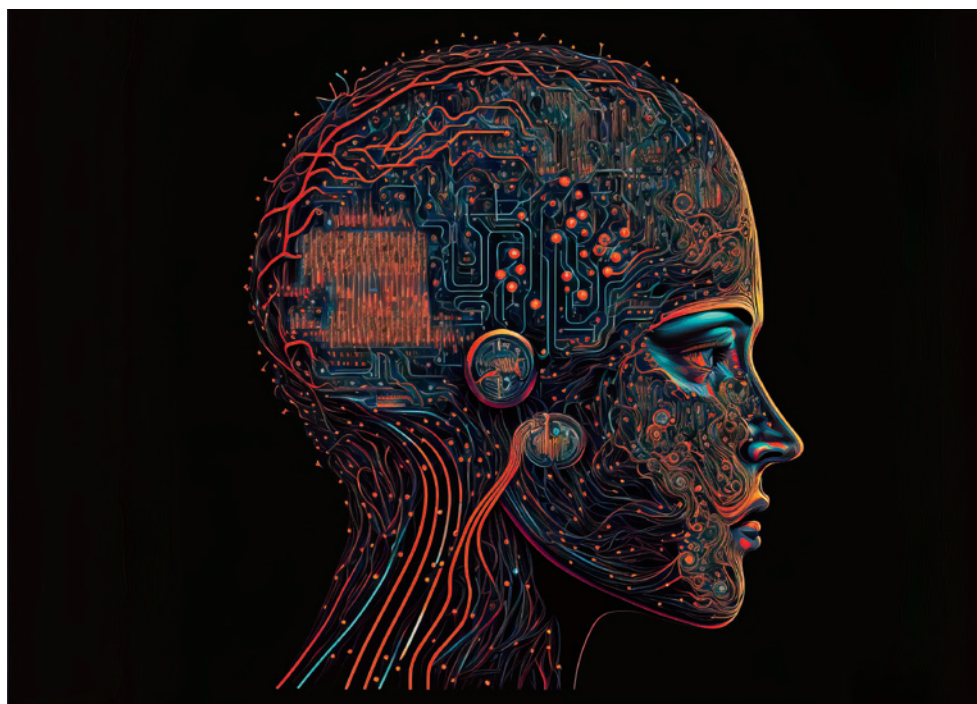
Luka Bulić

Karcinomi nepoznatog primarnog sjela predstavljaju jedan značajan dijagnostički i terapijski izazov u onkologiji. Naime, radi se o pacijentima kod kojih je potvrđena metastatska maligna bolest, ali se standardnim dijagnostičkim postupcima nije uspjelo odgonetnuti primarno sjelo tumora. Prema procjenama epidemioloških studija, ovi slučajevi čine 5% svih malignih bolesti diljem svijeta, a 84% pacijenata s karcinomom nepoznatog primarnog sjela ima smrtni ishod unutar godine dana od postavljene dijagnoze. Izazov liječenja ovih pacijenata, uz već postojeći veliki izazov liječenja bolesnika s metastatskom bolešću, proizlazi iz manjka informacija o samom tumoru. Profiliranje ovih tumora svodi se na profiliranje metastaza, što uključuje histološke, imunohistokemijske i genetičke pretrage. Posljednjih se godina u ovu priču uključila i umjetna inteligencija, odnosno strojno i duboko učenje, kao i u brojna druga područja medicine. Ideja

rješavanja ovog problema kroz strojno učenje upravo se bazira na učenju tumorskih karakteristika prema podacima dobivenih iz profiliranja metastaza te povezivanje tih karakteristika s tipom tumora. Nekoliko je istraživanja pristupilo ovom problemu iz različitih aspekata i uspjelo postići dobru preciznost u predviđanju primarnog tumorskog sjela. Upravo takvi modeli imaju mogućnost napraviti veliki iskorak u dijagnostici i terapiji slučajeva karcinoma nepoznatog primarnog sjela.

TOAD (engl. Tumor Origin Assessment via Deep Learning)

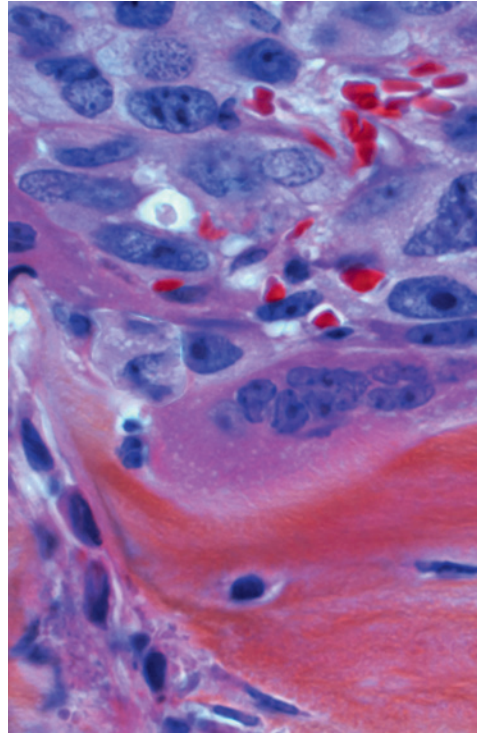
Autori Lu MY i ostali 2021. su godine objavili rad kojim su prikazali svoj TOAD model za predikciju primarnog sjela kod karcinoma nepoznatog primarnog sjela. Model se temelji na dubokom učenju te koristi analizu histoloških preparata obojenih hemalaun-eozinom za predikciju



primarnog sjela. Model je u procesu učenja prošao preko 22 tisuće uzoraka te je evaluiran na preko 6 tisuća uzoraka. Nakon razvoja, model je mogao diskriminirati između 18 sjela karcinoma s točnošću od preko 80%. Prednost ovakvog modela je ekonomski povoljniji proces izrade histoloških preparata naspram naprednijih biomolekularnih metoda profiliranja. S druge strane, nedostatak je veća računalna snaga potrebna za treniranje i evaluaciju dubokih mreža, koje su u području umjetne inteligencije ključan alat u obradi slika.

TORCH (engl. Tumor Origin Differentiation using Cytological Histology)

U sličnom smjeru razmišljanja išli su i autori Tian F i ostali sa svojim TORCH modelom, objavljenim u 2024. godini. Njihov su fokus bile manifestacije proširene maligne bolesti prisutne na pleuri i peritoneumu, uz serozne izljeve. Model je također temeljen na dubokoj mreži koja je analizirala desetke tisuća citoloških slika. Točnost koju su uspjeli ostvariti također nadmašuje 80%, a ROC-AUC (engl. *receiver operating characteristic area under curve*) evaluacija dostiže vrijednosti preko 0.95. U usporedbi s ljudskom procjenom od strane patologa, TORCH je pokazao značajno bolju prediktivnu moć. Nadalje, pacijenti čije je liječenje bilo vođeno TORCH predikcijom imali su značajno bolje



preživljenje (TORCH – 27 mjesec, kontrola – 17 mjeseci).

CUP-AI-Dx

U 2020. godini, autori Zhao Y i ostali prezentirali su svoje rješenje za karcinome nepoznatog primarnog sjela – CUP-AI-Dx model. Oni su iskoristili podatke RNA profiliranja tumora kako bi razvili model temeljen na jednodimenzionalnoj

ROC-AUC vrijednost

U području strojnog učenja, evaluacija modela glavna je sastavnica metodologije uz njihovo treniranje. Dok je bazična mjera procjene kvalitete modela točnost (udio točnih predikcija), postoje i brojne druge mjere po kojima se modeli mogu suditi i uspoređivati. Jedna često korištena je površina ispod ROC krivulje koja predstavlja odnos između prirasta broja lažno pozitivnih i stvarno pozitivnih rezultata. ROC-AUC vrijednost je broj u intervalu od 0 do 1, a veća vrijednost znak je veće kvalitete modela. Vrijednost od 0.5 karakteristična je za tzv. nasumični model, odnosno model koji predikciju donosi tako da „bez razmišljanja“ od ponuđenih odgovora bira onaj koji je najčešći.

konvolucijskoj neuronskoj mreži. Za treniranje i evaluaciju korišteno je preko 18 tisuća transkriptomskih zapisa te je u klasifikaciju uključeno 32 vrste tumora. Model je uspio postići točnost od preko 95% na unutarnjoj validaciji, što predstavlja vrlo moćan rezultat s obzirom na broj tipova tumora. U svom radu autori naglašavaju kompleksnost samog modela kao i procesa izrade modela, koji uključuje ekstenzivnu optimizaciju i računarsku slojevitost. Ovim je modelom pokazan potencijal za korištenje podataka dobivenih molekularnim profiliranjem u svrhu pronalaska tumorskog ishodišta.

OncoNPC (engl. *Oncology NGS-based primary cancer-type classifier*)

Autori Moon I i ostali 2023. su godine također razvili prediktivni model temeljen na genetičkoj analizi tumorskog tkiva. Njihov je model temeljen na jednom od algoritama strojnog učenja – *XGBoost*, koji gradi i koristi brojna stabla odlučivanja

Stablo odlučivanja

Stablo odlučivanja u strojnom učenju predstavlja strukturu sastavljenu od čvorova i listova koja na temelju unesenih informacija pruža odgovor. Svaki čvor u stablu predstavlja grananje puta na temelju odluke koja se tiče nekog od unesenih podataka. Početna točka stabla je korijen (prva grana), a završne točke su listovi koji predstavljaju odgovore modela na postavljeno pitanje. Ovisno o unesenim podacima, slijedi se put niz stablo te se na kraju završava na određenom listu koji pruža određeni odgovor. Danas su u strojnom učenju vrlo popularni složeni algoritmi temeljeni na ovoj strukturi, poput slučajne šume, koji paralelno koriste stotine ili čak tisuće stabala odluke te do konačnog odgovora dolaze „glasanjem“ između tih stabala.

kako bi došao do svoje završne predikcije. Takve modele u strojnom učenju nazivamo složenima, jer brojne jednostavne modele kombiniraju u jednu cjelinu koja pruža daleko bolje performanse. Za treniranje i ispitivanje ovog modela korišteno je preko 36 tisuća uzoraka, a model je zasebno ispitan na 22 tipa tumora i 13 tipova tumora. Glavna metrika evaluacije bila je F1-vrijednost (također na skali od 0 do 1, uzima u obzir osjetljivost i pozitivnu prediktivnu vrijednost) te je na 13 tipova tumora postignuta vrijednost od 0.81. Slično kao kod TORCH modela, pacijenti koji su terapiju primali sukladno s OncoNPC predikcijom imali su značajno bolje ishode liječenja.

OncoOrigin

Najmlađi od modela umjetne inteligencije koji se bavi tumorima nepoznatog primarnog sjela je OncoOrigin, kojega su Brlek P i ostali objavili 2024. godine. Model je treniran na preko 20 tisuća uzoraka koji su uključivali genetičko profiliranje tumorskog tkiva te razlučuje između deset glavnih tipova karcinoma. U izradi OncoOrigin modela ispitano je više složenih algoritama strojnog učenja temeljenih na stablu odluke, a to su *RandomForest*, *ExtraTrees*, *CatBoost* i prethodno spomenuti *XGBoost*. Najbolje je rezultate dao *XGBoost* s top-2 točnošću od 91% i ROC-AUC vrijednosti od 0.97. Nadalje autori su dobiveni model uklopili u grafičku aplikaciju te time omogućili bilo kome direktnu komunikaciju s modelom. To ga izdvaja od ostalih navedenih modela, s kojima je komunikacija moguća samo kroz programski kod od strane inženjera.

Zaključak

Iz navedenih smo modela vidjeli konkretna rješenja na problem karcinoma nepoznatog primarnog sjela. Za razliku od brojnih drugih novih medicinskih tehnologija,



implementacija ovih modela teoretski ne bi trebala biti financijski zahtjevna, a s obzirom na to da se radi o računalnim programima, postoji potencijal za brzom diseminacijom. Daljnjim napretkom znanosti i tehnologije, usavršavat će se modeli koji će se nositi sa sve više tipova karcinoma i to sa sve većom točnošću. Druga strana priče leži u kliničkoj implementaciji, koja podrazumijeva nove terapijske smjernice koje u obzir uzimaju predikcije ovih modela. Na kraju ovog procesa, terapijski ishodi za pacijente s karcinomima nepoznatog primarnog sjela mogli bi biti značajno bolji.

Literatura:

1. Lu MY, Chen TY, Williamson DFK, et al. AI-based pathology predicts origins for cancers of unknown primary. *Nature*. 2021;594(7861):106-110.
2. Tian F, Liu D, Wei N et al. Prediction of tumor origin in cancers of unknown primary origin with cytology-based deep learning. *Nat Med*. 2024;30:1309-1319.
3. Zhao Y, Pan Z, Namburi S, et al. CUP-AI-Dx: A tool for inferring cancer tissue of origin and molecular subtype using RNA gene-expression data and artificial intelligence. *EBioMedicine*. 2020;61:103030.
4. Moon I, LoPiccolo J, Baca SC, et al. Machine learning for genetics-based classification and treatment response prediction in cancer of unknown primary [published correction appears in *Nat Med*. 2024 Feb;30(2):607. doi: 10.1038/s41591-023-02693-x]. *Nat Med*. 2023;29(8):2057-2067.
5. Brlek P, Bulić L, Shah N, Shah P, Primorac D. Development and Validation of OncoOrigin: An Integrative AI Tool for Primary Cancer Site Prediction (v1). medRxiv, 2024;2024.11.29.24318189.

A futuristic medical laboratory setting. In the center, a transparent human figure stands, revealing internal organs and a glowing blue energy flow. A doctor in a white coat is seated in the foreground, viewed from behind, looking at the figure. The room is filled with medical equipment, including multiple computer monitors displaying various data and images. The lighting is warm and orange, creating a high-tech atmosphere.

REVOLUCIJA U ZDRAVSTVU

Kako umjetna inteligencija mijenja praćenje i liječenje kroničnih bolesti

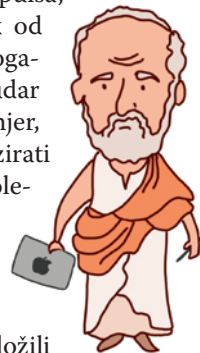
Patricia Barić

Kronične bolesti poput dijabetesa, srčanih bolesti i kroničnih respiratornih stanja vodeći su uzroci morbiditeta i mortaliteta širom svijeta, utječući na milijune ljudi i predstavljajući značajan izazov za zdravstvene sustave globalno. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO), kronične bolesti odgovorne su za oko 71 % svih smrtnih slučajeva godišnje. Te bolesti često zahtijevaju kontinuirano praćenje i dugoročno upravljanje, uključujući redovite preglede, prilagodbe terapija i praćenje simptoma, što stvara golem pritisak na zdravstvene sustave i resurse. Pružanje učinkovite skrbi postaje sve složenije zbog rastućeg broja pacijenata, sve starije populacije i ograničenih zdravstvenih resursa. U posljednjih nekoliko godina, umjetna inteligencija (UI) pojavila se kao snažan alat za transformaciju načina na koji se kronične bolesti prate i liječe. Primjenom sofisticiranih algoritama, modela strojnog učenja i napredne analitike podataka, UI omogućuje bržu i točniju analizu medicinskih podataka, identifikaciju obrazaca i potencijalnih rizika, te razvoj personaliziranih planova liječenja. Tehnologije UI pomažu liječnicima u donošenju informiranih odluka, smanjujući mogućnost ljudske pogreške i poboljšavajući ishode za pacijente.

Prediktivna analitika: Predviđanje rizika i prevencija pogoršanja

Prediktivna analitika, jedna od najvažnijih primjena umjetne inteligencije u zdravstvu, omogućuje predviđanje rizika i potencijalnih pogoršanja kroničnih bolesti prije nego što se simptomi manifestiraju. Ova tehnologija koristi napredne algoritme UI za analizu golemih količina podataka, uključujući povijest bolesti pacijenta, genetske informacije, podatke o načinu života te podatke prikupljene iz nosivih uređaja, kao što su pametni satovi, glukometri i monitori krvnog tlaka. Cilj je identificirati

obrasce i trendove koji mogu ukazivati na pogoršanje stanja pacijenta. Na primjer, promjene u razini glukoze u krvi ili u broju otkucaja srca mogu biti znakovi nadolazeće krize kod pacijenata s dijabetesom ili srčanim bolestima. Sustavi UI mogu analizirati te promjene u stvarnom vremenu, upozoriti liječnika ili pacijenta i omogućiti im da poduzmu proaktivne mjere kako bi spriječili komplikacije. Studije su pokazale kako UI može učinkovito predvidjeti akutne komplikacije poput hiperglikemije ili hipoglikemije kod pacijenata s dijabetesom, kao i zatajenje srca ili srčani udar kod pacijenata sa srčanim bolestima. U jednoj studiji, sustavi UI su uspješno identificirali pacijente s visokim rizikom od hospitalizacije zbog srčanih komplikacija čak 48 sati prije nego što su se pojavili simptomi. Takva predviđanja omogućuju liječnicima da prilagode terapije, promijene lijekove ili interveniraju na druge načine kako bi spriječili daljnje pogoršanje stanja. Ova vrsta predviđanja ne samo da smanjuje broj hospitalizacija i hitnih intervencija, već također poboljšava kvalitetu života pacijenata, smanjuje troškove liječenja i optimizira korištenje resursa u zdravstvenom sustavu. UI također koristi analitiku u stvarnom vremenu za predviđanje budućih rizika i prilagođavanje liječenja. Algoritmi strojnog učenja mogu analizirati promjene u biomarkerima, kao što su razine hormona, enzima ili lipida, ili u drugim pokazateljima zdravlja pacijenta, poput krvnog tlaka i pulsa, kako bi predvidjeli rizik od ozbiljnih zdravstvenih događaja, kao što su srčani udar ili moždani udar. Na primjer, sustavi UI mogu analizirati podatke o razinama kolesterola, krvnom tlaku i otkucajima srca kako bi identificirali pacijente s povećanim rizikom od koronarne bolesti i predložili



preventivne intervencije, poput promjena u načinu života, prilagodbi u terapiji ili uvođenja novih lijekova.

Personalizirano liječenje: Individualizirani pristupi skrbi

Jedna od najvećih prednosti umjetne inteligencije u upravljanju kroničnim bolestima je njezina sposobnost da omogući personalizirani pristup liječenju. Tradicionalni medicinski modeli često se oslanjaju na standardizirane protokole liječenja koji se temelje na prosječnim rezultatima kliničkih studija i smjernicama koje ne uzimaju u obzir individualne karakteristike svakog pacijenta. Takvi protokoli mogu biti djelotvorni u mnogim slučajevima, ali u praksi često nisu optimalni za sve pacijente, s obzirom na različitost genetskih, fizioloških i okolišnih čimbenika koji utječu na razvoj i tijek bolesti. Primjenom umjetne inteligencije, liječnici mogu razviti daleko preciznije i prilagođenije planove liječenja koji su specifično krojeni prema potrebama svakog

pacijenta. UI ima sposobnost analizirati goleme količine podataka koji dolaze iz različitih izvora, kao što su genetski testovi, rezultati laboratorijskih pretraga, povijest bolesti pacijenta, podaci o načinu života te informacije prikupljene putem nosivih uređaja i mobilnih aplikacija. Na primjer, UI sustavi mogu analizirati podatke iz pacijentovog genoma kako bi identificirali specifične genske mutacije ili varijante koje mogu utjecati na učinkovitost određenih lijekova ili terapija. Tako UI pomaže liječnicima da prepoznaju koji lijekovi ili kombinacije lijekova imaju najveću vjerojatnost uspjeha, smanjujući potrebu za metodom “pokušaja i pogrešaka” u pronalaženju optimalnog liječenja. Uz to, UI može identificirati i pratiti specifične biomarkere u krvi ili drugim tjelesnim tekućinama koji ukazuju na napredovanje bolesti ili reakciju na terapiju. Korištenjem tih podataka, UI sustavi mogu preporučiti promjene u doziranju lijekova, dodavanje novih terapija ili prestanak neučinkovitih tretmana, čime se postiže optimalna razina kontrole bolesti.



Praćenje u stvarnom vremenu: Kontinuirana skrb uz pomoć pametnih uređaja

Tehnologije UI u kombinaciji s nosivim uređajima i pametnim aplikacijama omogućuju praćenje stanja pacijenata u stvarnom vremenu. Pametni uređaji, poput pametnih satova, glukometara i monitora krvnog tlaka, prikupljaju podatke o vitalnim znakovima pacijenata te ih šalju u oblak gdje se analiziraju s pomoću algoritama UI. Ovi podaci omogućuju liječnicima i pacijentima da kontinuirano prate stanje bolesti i reagiraju na bilo kakve promjene na vrijeme. Praćenje u stvarnom vremenu također omogućuje rano otkrivanje potencijalnih komplikacija, smanjujući potrebu za hitnim intervencijama. Na primjer, kod pacijenata s kroničnim srčanim bolestima, UI može analizirati podatke iz nosivih uređaja kako bi predvidio rizik od zatajenja srca i upozorio pacijenta i liječnika na potrebne preventivne mjere. Također, UI može poboljšati praćenje pridržavanja terapije, identificirajući kada pacijenti ne uzimaju lijekove prema uputama, čime se omogućuje pravovremena intervencija i edukacija pacijenta.

Zaključak

Umjetna inteligencija donosi značajnu promjenu u načinu na koji se upravlja kroničnim bolestima, pružajući inovativna rješenja za predviđanje rizika, personalizaciju liječenja i praćenje pacijenata u stvarnom vremenu. Tehnologije UI ne samo da unapređuju kvalitetu zdravstvene skrbi, već i smanjuju opterećenje zdravstvenih sustava, smanjujući potrebu za skupim hospitalizacijama i intervencijama. Kako se tehnologija nastavlja razvijati, očekuje se da će uloga umjetne inteligencije u zdravstvu nastaviti rasti, donoseći nove mogućnosti za učinkovito upravljanje kroničnim bolestima i poboljšanje kvalitete života pacijenata diljem svijeta.

Reference:

1. Singareddy S, Sn VP, Jaramillo AP, Yasir M, Iyer N, Hussein S, et al. Artificial Intelligence and Its Role in the Management of Chronic Medical Conditions: A Systematic Review. *Cureus [Internet]*. 2023. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10607642/>
2. Arefin S. Chronic Disease Management through an AI-Powered Application. *Journal of Service Science and Management [Internet]*. 2024; 17(04):305–20. Dostupno na: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=134529>
3. Medscience O. Artificial Intelligence in Healthcare: Revolutionising Diagnosis and Treatment. *Open MedScience [Internet]*. 2024. Dostupno na: <https://openmedscience.com/artificial-intelligence-in-healthcare-revolutionising-diagnosis-and-treatment/#:~:text=Predictive%20Analytics%3A%20AI%20can%20predict,medicine%20and%20managing%20chronic%20conditions>
4. Bates A, Bates A. Revolutionizing Treatment of Chronic Disease Through AI and Innovative Connected Devices - Eularis. *Eularis - Accelerating Business Growth [Internet]*. 2024. Dostupno na: <https://eularis.com/revolutionizing-treatment-of-chronic-disease-through-ai-and-innovative-connected-devices/>
5. Artificial intelligence has long been improving diagnoses. *The Economist [Internet]*. 2024 Mar. 27. Dostupno na: https://www.economist.com/technology-quarterly/2024/03/27/artificial-intelligence-has-long-been-improving-diagnoses?utm_medium=cpc.adword.pd&utm_source=google&ppccampaignID=18151738051&ppcadID=&utm_campaign=a.22brand_pmax.&utm_content=conversion.direct-response.anonymous&gad_source=1&gbruid=OAAAAAD-f4Abbz3JoVuFcRhRdsUD4cfDJSk&gclid=C-jwKCAjw3P-2BhAEEiwA3yPhwEANCN-BguaV_257HVao8jqCks0EvqGwHYVC7Z-mX_Q3-tzeXzs5hqDBoCVPAQAvD_BwE&gclid=aw.ds



Personalizirana medicina u kliničkoj praksi

Lina Kisjelica

Personalizirana medicina inovativan je pristup u medicinskoj skrbi koji se temelji na prilagođavanju pacijentima, uzimajući u obzir njihove specifične genetske, okolišne i životne čimbenike tijekom njihova liječenja. Posebno je prilagođena individualnim karakteristikama, što povećava učinkovitost i smanjuje rizik nuspojava. Upravo to predstavlja veliki potencijal za optimizaciju liječenja i poboljšanje ishoda bolesti. Ovaj tekst analizira trenutne primjene i perspektive, ali i buduće izazove personalizirane medicine u kliničkoj praksi.

Povijest personalizirane medicine

Personalizirana medicina, iako moderni medicinski pojam, vuče korijene tisućama godina unatrag. Drevne prakse već su prepoznavale individualne varijabilnosti u liječenju. Tako je i sam Hipokrat naglašavao primjenu terapije na temelju specifične konstitucije pacijenta. Međutim, koncept je izbljedio tijekom sljedećih stoljeća kako je medicina usvojila opći pristup "jedna veličina za sve". Ponovno "buđenje" personalizirane medicine započelo je sredinom 20. stoljeća, obilježeno ključnim napretkom u genetici i molekularnoj biologiji. Otkriće dvostruke spiralne zavojnice DNK 1953. godine omogućilo je dublje razumijevanje individualnih genetskih profila. Termin farmakogenomika pojavio se kasnije, naglašavajući odnos između genetske varijabilnosti i odgovora na lijek. Značajno postignuće u ovom području bio je završetak Projekta ljudskog genoma 2003. godine. On je pružio temelje za razumijevanje kako individualne genetske razlike utječu na osjetljivost oboljevanja od specifičnih bolesti i terapijsku učinkovitost. Era "omika" dodatno je proširila doseg personalizirane medicine. "Omika" je pojam koji obuhvaća više znanstvenih grana biologije kojima je cilj kolektivna karakterizacija i kvantifikacija bazena bioloških

molekula koje se prevode u strukture, funkcije i dinamiku organizma. Napredak u genomici, proteomici i metabolomici omogućio je detaljno molekularno profiliranje, transformirajući prevenciju, dijagnozu i liječenje bolesti.

Aktualne primjene personalizirane medicine u kliničkoj praksi

Primjena personalizirane medicine u kliničkoj praksi već je unaprijedila liječenje u područjima poput onkologije, kardiologije i farmakogenomike. Jedan od ključnih primjera je upotreba biomarkera za ciljanu terapiju malignih tumora. Jedan je od primjera PD-L1 koji je prekomjerno izražen u određenoj vrsti karcinoma pluća i melanoma. Tada imunološki sustav ne prepoznaje malignu stanicu i ne može ju suzbiti imunološkim reakcijama. Određivanje PD-L1 ekspresije omogućuje odabir imunoterapije poput pembrolizumaba za bolesnike s uznapredovalim melanomom ili karcinomom pluća, čime imunološki sustav ponovno postaje sposoban prepoznati i ukloniti tu malignu stanicu. Također se provodi i testiranje gena CYP2C9 i VKORC1 za prilagodbu doze antikoagulansa varfarina, smanjujući rizik od krvarenja i tromboze te točnije prilagođavanje doze lijeka kod pacijenata koji ga koriste. Osim u farmakoterapiji, personalizirana medicina koristi se i u dijagnostici. Neinvazivne metode poput tekućih biopsija omogućuju detekciju tumorske DNA (ctDNA) iz uzorka krvi, čime se izbjegavaju invazivni postupci. Tekuća biopsija također je dijagnostički opravdana kada nije moguće učiniti klasičnu biopsiju tkiva zbog bilo koje kontraindikacije. Nadalje, sekvenciranje egzoma (WES) koristi se za identifikaciju rijetkih



genetičkih bolesti, omogućujući pravovremeno i ciljano liječenje istih.

Perspektiva u budućnosti

Nekoliko područja personalizirane medicine aktivno se istražuju. Na primjer, genomsko sekvenciranje postalo je kamen temeljac istraživanja, omogućujući prepoznavanje genetskih predispozicija za razvoj bolesti i razvoj ciljanih terapija. Otkriće biomarkera još jedno je područje fokusa. Istraživači identificiraju molekularne markere koji mogu predvidjeti kako će pacijent reagirati na određeno liječenje, čime se poboljšava učinkovitost i smanjuju nuspojave. U onkologiji se ispitivanja imunoterapije prilagođavaju profilu tumora pacijenata, pokazujući obećavajuće rezultate u poboljšanju stope preživljenja. Integracija umjetne inteligencije (AI) i analitike velikih podataka ubrzava personaliziranu medicinu analizom velikih baza podataka iz elektroničkih zdravstvenih zapisa. Te tehnologije omogućuju praćenje zdravstvenog stanja pacijenata u stvarnom vremenu, predviđanje rizika od bolesti i razvoj personaliziranih planova liječenja. AI također unapređuje otkrivanje lijekova modeliranjem potencijalnih interakcija između lijekova i genetskih profila, jedan od primjera za ovo je i AlphaFold 3. Takve inovacije mogle bi u konačnici dovesti do bržeg i isplativijeg razvoja lijekova.

Do 2030. godine očekuje se da će zdravstveni sustavi opsežno integrirati personaliziranu medicinu. Ekonomske i političke prilagodbe, uključujući bolje modele naknade i ravnopravan pristup, neophodne su kako bi se osiguralo da personalizirana medicina koristi svim pacijentima. Ulaganje u digitalnu infrastrukturu i stručno osposobljavanje medicinskih djelatnika podržat će ovu tranziciju prema učinkovitijoj zdravstvenoj skrbi.

Izazovi u kliničkoj praksi

Personalizirana medicina ima puno potencijala za preobrazbu zdravstvene skrbi, ali više izazova sprječava njezino široko usvajanje u kliničku praksu.

Moć personalizirane medicine oslanja se na ogromne količine podataka o pacijentima, uključujući podatke o genomu, proteomu te svim laboratorijskim i slikovnim pretragama. Međutim, integracija tih podataka u kliničku praksu složena je zbog nedostatka standardiziranih sustava između zdravstvenih platformi. Također se javljaju i problemi s privatnošću, jer velike baze podataka postaju sve osjetljivije na kibernetičke napade. Visoki troškovi povezani s genomskim sekvenciranjem, testiranjem biomarkera i naprednim terapijama ograničavaju dostupnost personalizirane medicine. Mnogim zdravstvenim sustavima nedostaju odgovarajući modeli financiranja ili naknade koji bi podržali njegovu provedbu, što dovodi do nejednakosti u pristupu pacijentima i njihovom liječenju. Regulatorni okviri nisu se u potpunosti prilagodili složenosti personalizirane medicine, posebice u pogledu odobravanja popratne dijagnostike i ciljanih terapija. Etičke dileme, poput upravljanja slučajnim nalazima genomskog testiranja i mogućnosti genetske diskriminacije, dodatno kompliciraju njegovo usvajanje. Bitno je istaknuti da postoji značajna neinformiranost zdravstvenog osoblja u vezi primjene personalizirane medicine. Intenzivni programi obuke trebali bi biti provedeni prije implementacije personalizirane medicine u klinički rad, kako bi kliničare opremili vještinama potrebnim za tumačenje genetskih podataka, njihovu integraciju u liječenje pacijenata te na kraju i tumačenje odgovora terapijskih postupaka i tijeka bolesti. Infrastruktura, uključujući biobanke i objekte za sekvenciranje, mora se značajno proširiti i stalno unaprijeđivati. Izazovno



je i predviđanje dugoročnih kliničkih i ekonomskih ishoda zbog novosti mnogih terapija i nedostatka većih istraživanja.

Korištenje umjetne inteligencije u personaliziranom pristupu pacijentima donosi dodatne izazove, uključujući algoritamsku pristranost i transparentnost. Razvijanje etičkih smjernica za donošenje odluka na temelju umjetne inteligencije ključno je za osiguravanje pravedne skrbi.

Zaključak

Personalizirana medicina će svoj puni potencijal tek ostvariti jednoga dana. Brže i učinkovitije metode liječenja i dijagnostike učinit će neugodan i iscrpljujući proces, kao što je liječenje maligne ili bilo koje druge bolesti, jednostavnijim i boljim. Do tada bismo kao zdravstveni djelatnici trebali raditi na svojoj edukaciji te na edukaciji pacijenata i kolega o važnosti personalizirane medicine u budućnosti. Edukacija šire javnosti također je bitna jer samo tako možemo infrastrukturno osigurati razvoj personalizirane medicine u zdravstvenom području. Personalizirana medicina

utjelovljuje pristup liječenju svakog pacijenta kao jedinstvene osobe, koristeći vrhunsku znanost kako bi osigurala najučinkovitiju i prilagođenu skrb.

Izvori:

1. Zhou Y, Peng S, Wang H, Cai X, Wang Q. Review of personalized medicine and pharmacogenomics of anti-cancer compounds and natural products. *Genes*. 2024;15(4):468. doi:10.3390/genes15040468. Dostupno na Review of Personalized Medicine and Pharmacogenomics of Anti-Cancer Compounds and Natural Products [pristupljeno 18.11.2024]
2. Phillips CJ. Precision Medicine and Its Imprecise History, Jan 31 2020. <https://doi.org/10.1162/99608f92.3e85b56a>. Dostupno na Precision Medicine and Its Imprecise History Issue 2.1, Winter 2020 [pristupljeno 18.11.2024]
3. Venne J, Busshoff U, Poschadel S, et al. How personalised medicine will transform healthcare by 2030: the ICPeMed vision. *J Transl Med*. Dostupno na <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02316-w> [pristupljeno 19.11.2024]

INTERAKCIJA HRANE I GENOMA TE KORIST
OVE POVEZNICE U PERSONALIZIRANOJ MEDICINI

Od hrane do terapije – klinička primjena nutrigenetike i nutrigenomike

Iva Grebenar



Već se drevnim civilizacijama javila pomisao da ako neka hrana uzrokuje bolest, neka bi trebala uzrokovati zdravlje te bi se trebala koristiti kao lijek. Iako je ova misao naivno pojednostavljena i iako smo od tada smo skrojili mnoštvo lijekova i terapija, hrana će uvijek biti osnovna potreba i važan čimbenik ljudskog zdravlja. Nutri-genetika je moderno polje medicine koje proučava utjecaj genetskih varijacija na odgovor tijela na prehranu, dok nutrigenomika istražuje obrnuti smjer, ona proučava utjecaj hranjivih tvari i bioaktivnih spojeva na gensku ekspresiju. Njihov je zajednički cilj informirati ljude o njihovim individualnim rizicima za zdravlje i savjetovati prilagodbe u prehrani kako bi se ti rizici smanjili ili čak kako bi se postojeće bolesti liječile. Kakav je njihov potencijal unutar personalizirane medicine? Jesu li one u uporabi već danas? Hoćemo li mi budući liječnici u našem radnom vijeku koristiti ove alate svakodnevno u kliničkoj praksi?

Nutrigenomika: kako hrana koju jedemo utječe na našu DNA

Ako želimo saznati kako usavršiti svoju prehranu kako bi poboljšali svoje zdravlje, moramo početi s razumijevanjem koju moć hrana posjeduje na sitnoj razini – našem genomu i to od početka ljudskog razvoja. 1944. godine dio Nizozemske trpio je glad kao posljedicu odvijanja Drugog svjetskog rata zbog čega su stanovnici područja, uključujući trudnice, preživljavali na 400 do 800 kalorija na dan. Kasnija istraživanja su pronašla veće razine pretilosti, dislipidemija i kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi kod djece rođene u ovome periodu u odnosu na drugu djecu. Očito je prehrana trudnice ostavila duboko korijenje u organizmu nerođene djece sa značajnim posljedicama. Kao drugi, medicinarima poznat primjer možemo navesti nedostatak folne kiseline kao

uzrok nepotpunog zatvaranja neuralne cijevi fetusa i povećanog rizika od razvoja leukemije u djetinjstvu. Nadalje, nedostatak cinka šteti funkciji enzima popravaka DNA i djeluje teratogeno. Zbog visoke stope diobe stanica, rani razvoj i djetinjstvo su periodi života s velikom vjerojatnosti razvoja mutacija i DNA je u ovom periodu ranjiva prema pothranjenosti i nedostatku mikronutrijenata. Značajna je poveznica između prehrane i nastanka malignih bolesti, na epigenetskoj razini. Folat, vitamin B12, kolin i metionin su osnovne hranjive tvari potrebne za održavanje ispravne metilacije DNA, koja sprječava nepoželjnu aktivaciju gena, osobito onkogeni, i tako smanjuje rizik od nastanka raka. Stoga, svjestan odabir hrane ima bitan utjecaj na dovoljan unos mikronutrijenata i zaštitu naše DNA.

Nutri-genetika: kako naša DNA utječe na metabolizam

Najviše istraživanja u ovome polju vezano je uz metabolički sindrom i povezana stanja uključujući pretilost, dijabetes i kardiovaskularne bolesti. Poznato je da nositelji mutacije na razini jednog nukleotida u APOA1 genu imaju veću koncentraciju HDL-C kolesterola ako im je prehrana bogata polinezasićenim masnim kiselinama. Ovo je bilo jedno od prvih otkrića koje je prikazalo kako se promjene u navikama hranjenja mogu suprotstaviti nepovoljnim genetskim čimbenicima i otvorilo je vrata daljnjim istraživanjima u polju nutri-genetike. Nadalje, poznato je kako nositelji 4. polimorfizma u APO E genu (APO E4) imaju čak do 46% povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti u usporedbi s nositeljima APO E3 oblika gena. No naravno da povezanost nije isto što i uzrok. Bitno je naglasiti da je genetika samo jedan od čimbenika u zamršenoj pozadini nastanka ovih bolesti, a još rjeđe je jedan gen krivac, već se radi o poligenomskom (ponekad preko



U kojoj hrani možemo naći potrebne mikronutrijente?

Samo 30 grama pileće jetre potrebno je za zadovoljavanje preporučene dnevne doze (RDA, eng. *Recommended Dietary Allowance*) folata i vitamina B12. Brokula je povrće najbogatije folatom (RDA folata je u otprilike 600 grama kuhane brokule), dok je vitamin B12 dostupan samo u hrani životinjskog podrijetla. Metioninom bogata hrana uključuje meso, ribu, sir i orašaste plodove, dok su jaja i jetra (još jednom!) najbolji izvor kolina.

sto gena!) kompleksu. Cijela slika nastanka bolesti obuhvaća utjecaje okoliša, nezdrave životne navike i genetiku te svi zajedno povećavaju rizik od obolijevanja i teških kliničkih slika. Metabolički fenotip se može prikazati kao jednadžba: *genotip + okoliš + (genotip x okoliš)*. Tek nam je kroz prethodnih dvadesetak godina postao dostupan pristup tajnama genoma, stoga istraživanja u ovom polju postaju češća i dostupnija, unutar medicinskih ustanova, ali i izvan njih.



Medicinski i komercijalno dostupno testiranje

Današnji standard preporuka za unos određenih hranjivih tvari je već spomenuta RDA doza. Ona nije personalizirana, već je okvirna preporuka s temeljima u općoj statistici. Odgovor na pitanje mogu li se preporuke za prehranu prilagoditi pojedincima ovisno o njihovom genetskom profilu pokušava dati nekolicina testova, danas često u obliku proizvoda specijaliziranih, tvrtki koje komuniciraju izravno s korisnicima. Najveće tržište je u Sjevernoj Americi dok je Južna Europa druga po redu, a cijene su varijabilne, od ispod 100\$ do iznad 200\$. Korisnik plati putem interneta, na adresu mu stigne set za prikupljanje DNA te uzorak pošalje natrag laboratoriju na analizu. Rezultat stiže nakon 4 do 6 tjedana. Od testiranih polimorfizama i mutacija, najčešće se nudi otkrivanje intolerancije na laktozu, osjetljivost na kofein i alkohol, metabolizam lipida, vitamina (osobito vitamina D) i testovi "upravljanja težinom". Zanimljivo, u usporedbi rezultata 45 komercijalno dostupnih testova, samo 22 daju izvještaj koji jasno i opširno prikazuje sve korake analize i sve rezultate. Većinom se rezultati prikazuju u obliku tablica u korisnicima jasno razumljivom formatu, no postoje sumnje u pouzdanost ovih testova jer nisu uvijek precizno naglašene testirane varijante ili čak geni koji su se pretraživali u analizi.

Klinička primjena personalizirane prehrane u Crohnoj bolesti

Danas, liječnici imaju nekoliko prilika iskoristiti genetsko testiranje i personaliziranu prehranu za poboljšanje zdravlja svojih pacijenata. Jedan primjer bi bio liječenje bolesnika s Crohnomovom bolesti. Prepoznato je više od 200 gena koji su povezani s razvojem Crohnove bolesti, u interakciji s mikrobiomom i imunološkim statusom oboljelog. Bioaktivne tvari u zelenom čaju utječu na STAT3 glasnički sustav, mijenjaju rad mitohondrija i djeluju epigenetski na smirivanje upale, stoga je pijenje zelenog čaja prijedlog pacijentima tijekom egzacerbacija. Vitamini D i E, kalcij i folat smanjuju oštećenja DNA i također moduliraju upalne puteve. Polimorfizmi u jednom genu su povezani s osjetljivosti na određenu hranu, poput povrća u obitelji kelja i gljiva, stoga se pacijentima s potvrđenim odgovornim polimorfizmima preporučuje izbjegavanje tih namirnica. Zanimljivo, vlakna iz žitarica mogu djelovati blagotvorno, ali i provocirajuće na simptome ovisno o varijacijama u FFAR2 ekspresiji kod različitih pacijenata.

Dnevno-noćni ritam i personalizirana prehrana

Još jedan oblik personalizirane prehrane se nalazi i u regulaciji povezanosti kronotipa (tzv. jutarnji, srednji ili noćni tip osobe) i



metaboličkog sindroma, česte pojave zbog nepravilnih pravila prehrane, preskakanja obroka i jedenja kasno navečer. Prigodno nazvani CLOCK gen u G varijanti nosi niži rizik za razvoj šećerne bolesti i hipertenzije, dok se u C varijanti često nalazi u ljudima s noćnim kronotipom navikama kasno jesti i s višim BMI, te ovi pojedinci imaju slabije rezultate pri pokušajima gubitka na težini. Njima je preporučena dijeta s povremenim postom (eng. *intermittent fasting*) i ranijim obrocima, što dokazano povećava toleranciju na glukozu i smanjuje inzulinsku rezistenciju.

“DNA-prehrana”

“DNA-dijeta” je naziv za plan prehrane koji predlažu rezultati genetskog testiranja za prehranu. Neki rezultati testova dolaze s planovima za jelo, receptima i popisima za kupnju u trgovinama. Među predloženim planovima ćete naći uravnoteženu dijetu (raznolika prehrana iz svih kategorija hrane, najčešće preporučena ljudima bez prepoznatih genetskih naklonjenosti bolestima), dijetu s niskim udjelom ugljikohidrata, s niskim udjelom masti, mediteransku prehranu, prehranu bez laktoze ili bez glutena.

Zaključak

Nutrigenomika i nutrigenetika nude uzbudljive mogućnosti za personaliziranu medicinu jer povezuju prehranu s genetikom i daju uvid u donedavno skriveni genom. Na temelju ovih saznanja cilj je prilagoditi prehranu kako bi smanjili rizik od znatnog broja bolesti od kojih su u ovome članku kratko razjašnjene dislipidemija i pretilost, kardiovaskularne bolesti te Crohnova bolest. Danas postoje komercijalni testovi koji omogućuju analizu genetskih osobitosti i prehrane, no potrebno je dodatno istraživanje kako bi se osigurala njihova točnost i specifičnost u primjeni. Personalizirana medicina je bez ikakve sumnje medicina budućnosti, a prehrana ima ključnu ulogu u održavanju zdravlja. Toga su bili svjesne i najstarije civilizacije, a toga smo svjesni i mi danas, uz dodatak modernih spoznaja i naprednih metoda analize. Kao budući liječnici, moći ćemo koristiti ove pristupe kako bismo pružili bolje i učinkovitije liječenje, prilagođeno svakom pojedincu.

Literatura:

1. Barrea L, Annunziata G, Bordonì L, Muscoguri G, Colao A, Savastano S, et al. Nutrigenetics-personalized nutrition in obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes Suppl.* 2020 Jul;10(1):1-13.
2. Caio G, Lungaro L, Caputo F, Zoli E, Giancola F, Chiarioni G, et al. Nutritional Treatment in Crohn's Disease. *Nutrients.* 2021 May 12;13(5):1628.
3. Fenech M, El-Soheemy A, Cahill L, Ferguson LR, French TA, Tai ES, et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2011;4(2):69-89.
4. Floris M, Cano A, Porru L, Addis R, Cambedda A, Idda ML, et al. Direct-to-Consumer Nutrigenetics Testing: An Overview. *Nutrients.* 2020 Feb 21;12(2):566.
5. Franzago M, Alessandrelli E, Notarangelo S, Stuppia L, Vitacolonna E. Chrono-Nutrition: Circadian Rhythm and Personalized Nutrition. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 29;24(3):2571.



SVE O KOMERCIJALIZACIJI, POTENCIJALNOJ
PRAKTIČNOJ PRIMJENI, ALI I SKRIVENIM
OPASNOSTIMA POPULARNIH GENETIČKIH
TESTIRANJA

Genetički testovi: Marketinški trik ili revolucija u medicini

Katarina Toljan



Posljednjih godina vjerojatno ste naišli na reklamne kampanje ili sadržaj na Internetu koji nudi genetička testiranja. Ova testiranja daju senzacionalistička obećanja da će vam otkriti skrivene tajne vašeg podrijetla, povezati vas s korijenima vaše obitelji, pa čak i otkriti gene koji će otključati skrivene potencijale vašeg tijela. Uspjeh ovakvih promidžbi i sama radoznalost korisnika rezultirala je prodajom više od 10 milijuna testova, a industrija se procjenjuje na oko 17 milijardi dolara. Glavno tržište su društvene mrežame, gdje se ostvaruje oko 65% ukupnog prometa, a iako je inicijalno bilo usmjereno na SAD, sve više se širi na svjetsko tržište, uključujući i Hrvatsku. Uz svjetski poznate testove dostupne putem Interneta, slične usluge nude i hrvatske privatne bolnice i laboratoriji. Ova situacija postavlja važna pitanja o točnosti, ali i etičkoj problematici samih testiranja, o čemu će se raspraviti u ovom tekstu.

Što su uopće komercijalni genetički testovi

Prvo, važno je razumjeti osnovne principe ovakvih testova. Komercijalna genetička testiranja (poznata kao *direct-to-consumer genetic testing* ili DTC-GT) predstavljaju laboratorijske analize genetskog materijala koje naručuje i plaća sam pojedinac. Postupak je jednostavan: kupac putem pošte dobiva sav potrebni materijal, uzima uzorak slina te ga šalje natrag na analizu.

Unutar nekoliko tjedana, korisnik uz opširnu obradu, dobiva i

sekvencu svoje DNA koju može koristiti u budućnosti. Dva su osnovna cilja ovih testiranja: otkrivanje specifičnih podataka o genetskom nasljeđu i etničkoj pripadnosti, te informacije o zdravstvenim predispozicijama i prevenciji potencijalnih bolesti.

Otkrivanje etničke pripadnosti

Pojedinac dobiva vrlo specifične podatke koji govore koliki postotak njegovog genoma pripada određenoj državi ili regiji. Na taj način moguće je pratiti rodoslovlje mnogo generacija unatrag. S obzirom na veliki udio stanovništva SAD-a europskih korijena koje se do sad testiralo, čak 60% tih stanovnika može se identificirati samo na temelju jednog zajedničkog rođaka iz trećeg koljena (znači na temelju istih praprabaka). Baš zbog ovoga 2018. pronađen je serijski ubojica samo putem jednog zajedničkog člana dalje obitelji koji je postojao u zbirci podataka. Veliki potencijal ovih testova leži baš u otkrivanju rodoslovlja, pogotovo u osoba koje nemaju podatke o vlastitim krvnim srođnicima. Daju individualnu mogućnost svakom pojedincu da pronade članove vlastite obitelji te složi priču o svom etničkom nasljeđu i pripadnosti.

Uloga u personaliziranoj medicini

Ovi testovi pružaju informacije o predispozicijama za određene bolesti te o nošenju dominantnih ili recesivnih gena vezanih uz nasljedne bolesti. Na taj način



Kako moj DNA zna da imam zlatnu ribicu?

Testovi daju stotinjak zabavnih podataka o osobinama korisnika, primjerice kakvu teksturu kose ima, koliko je optimističan, koje životinje su mu najdraže, koliko je dobar plesač, radi li bolje ujutro ili navečer, ima li spojene obrve, kolike su šanse da se boji visine pa čak i kakve konzistencije mu je cerumen.



otvaraju mogućnost za prevenciju bolesti, a i velika su motivacija za promjenu na zdraviji način življenja. Geni za bolesti koje nosi mogu pomoći u planiranju obitelji i upozoriti na rizike. Nadalje, neki laboratoriji nude opširnu analizu brzine metaboliziranja specifičnih lijekova što može biti važno u farmakološkoj terapiji pacijenata. Čak i testovi koji nude isključivo podatke o podrijetlu daju cjelovitu sekvencu DNA, a istraživanja pokazuju da čak 89% korisnika koji su dobili sekvencu DNA istražuje svoje rezultate u bazama podataka o bolestima.

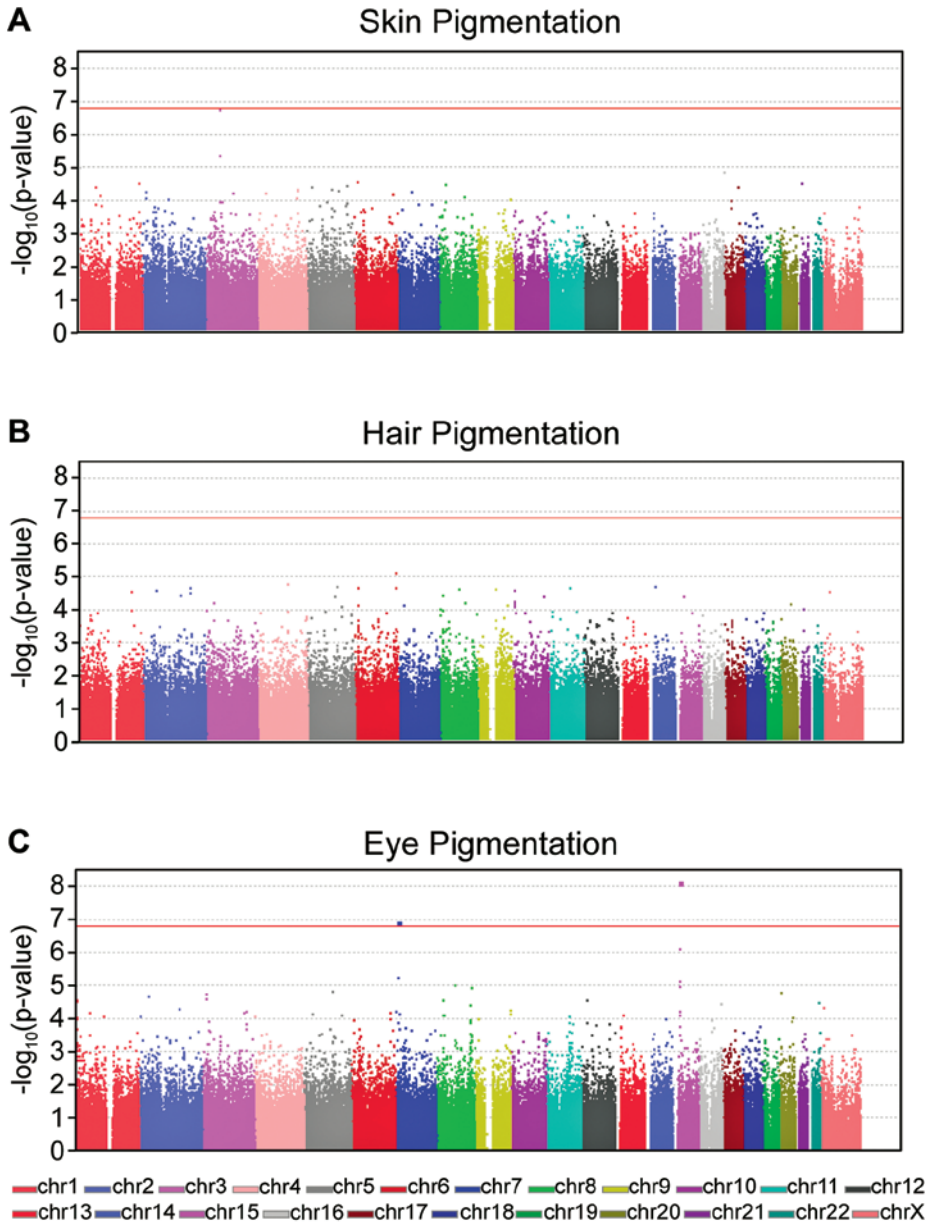
Kolika je njihova točnost

No, unatoč svim prednostima, rezultate ovih testova treba uzimati s oprezom. Mnogi analitički alati koriste SNP-ove (*single nucleotide polymorphisms*) što su najčešći oblici genetske varijacije među ljudima. Radi se o promjeni nukleotida u sekvenci DNA koja se javlja na istom mjestu u genomu kod različitih jedinki, a može se povezati s etničkom pripadnosti. Iako je analiza ovih varijacija 99,9% točna, s obzirom na milijune sekvenci, to može rezultirati tisućama grešaka. Ovo objašnjava

razlike u rezultatima kod identičnih bliznaca koje su već opisane u nekoliko slučajeva. Čak i nakon točne analize, ovaj podatak ne govori koliko je postotak pripadnosti određene osobe etničkoj grupi, nego samo koliko genetskoj materijala je naslijedila od određenog člana porodice. Zbog ovoga dva brata mogu imati vrlo različite podatke iako su im preci jednaki. Drugi problem nalazimo u bazama podataka koje koriste različite korporacije, a koje se pune nesigurnim podacima o pripadnosti određenoj regiji ili etničkoj skupini. Ovi podaci zatim se koriste za usporedbu s dobivenim rezultatima kupca. Naravno, s godinama i brojem korisnika baze se povećavaju te bi točnost trebala biti veća, ali to otvara i novu problematiku. Naime, s obzirom na to da većina baza podataka dolazi iz europske bijele populacije, podaci za korisnike drugih etničkih skupina postaju sve manje relevantni.

Što nam genom zapravo govori o zdravlju

Pitanje točnosti se nastavlja kada se analizira povezanost određenog dijela genoma s potencijalnim bolestima. Laboratoriji



koriste GWAS (*genome-wide association study*) koji je nastao nakon sekvenciranja cjelovite ljudske DNA. Velika baza podataka koristi mapu DNA te pronalazi dijelove koji su zajednički u osoba s određenom dijagnozom. Na taj način otkriva gene koji ne moraju nužno uzrokovati specifičnu

bolest, a ni činiti osobu više podložnom, nego se samo nalaze na toj lokaciji. Uzima se u obzir i to da se ne radi o samo jednom genu nego se računaju poligenomski skorovi, to jest velike količine SNP-ova. Za sada postoje uvjerljivi dokazi da je količina SNP-ova proporcionalna s rizikom

od nastanka srčanih bolesti, ali i rakom dojke, čak i ako se ne uzmu u obzir BRCA geni. GWAS se koristi i u psihijatrijskim dijagnozama, govori primjerice o riziku razvoja depresije, anksioznosti, shizofrenije ili bipolarnog poremećaja. Iako su svi ovi podaci inovativni i zvuče potencijalno vrlo korisno, ipak se do sada nisu pokazali učinkovitijima od osnovnog prikupljanja obiteljske anamneze. Dodatno, valja istaknuti da su GWAS studije sastavljene prvenstveno na temelju genetskih podataka Europljana bijele rase, što ograničava njihovu primjenjivost na širu populaciju. Ova manjkavost postaje sve očitija jer novija istraživanja sugeriraju da smo, unatoč napretku, tek zagrebli površinu razumijevanja genoma. Naime, novija istraživanja prepoznaju važnost okolnih gena koji imaju značajan utjecaj na ekspresiju odabranih gene, što znači da je potrebno razumjeti i njihovu složenu međusobnu interakciju. Ovaj pristup razvio je cijelu novu granu genetike, poznatu kao omni-genetika, koja teži proučavanju genoma kao integrirane cjeline.

Nije sve zapisano u genima

Čak i kada bi informacije koje dobivamo analizom gena bile potpuno točne, još uvijek ne bismo imali potpuno razumijevanje stvarnog zdravstvenog stanja pojedinca. Razlog leži u činjenici da okolišni čimbenici značajno utječu na aktivaciju i izražavanje gena, a taj utjecaj procjenjuje se na otprilike 40%, premda ovaj postotak varira između različitih studija. Na primjer, osoba može imati poligenski rizik za visinu koja premašuje prosječnu, no zbog nutritivnih deficita ili drugih vanjskih čimbenika ostaje nižeg rasta.

Genetika može pružiti smjernice o predispozicijama, ali one se ostvaruju u kombinaciji s okolinom i životnim okolnostima.

Opasnosti za korisnika i njegovog liječnika

Unatoč svim navedenim ograničenjima komercijalnih DNA testova, ljudi ih svejedno masovno kupuju, vođeni radoznalošću, strahom ili željom da bolje razumiju svoje genetske predispozicije. No, ovakav trend otvara i prostor za nastanak mnogih psiholoških problema. Naime, tumačenje složenih genetskih rezultata zahtijeva visoku razinu stručnosti i razumijevanje konteksta u kojem su dobiveni. Velik dio korisnika, međutim, nije dovoljno educiran da bi mogao pravilno procijeniti značaj i relevantnost ovih informacija, što ih često ostavlja u stanju nesigurnosti i stresa. Jedan od zabrinjavajućih fenomena jest porast broja pacijenata koji dolaze liječnicima s uvjerenjem da boluju od ozbiljnih bolesti temeljem genetskih rezultata, iako nemaju nikakve simptome ili dijagnozu. Primijećeni su slučajevi u kojima ljudi traže terapiju za genetske rizike koji zapravo predstavljaju samo potencijalnu predispoziciju, a ne dijagnozu bolesti. Osim toga, zbunjuju ih i informacije o metabolizmu lijekova što može rezultirati time da pacijenti samoinicijativno mijenjaju doze terapija na temelju rezultata testova, često bez razumijevanja stvarnih implikacija ili bez konzultacija s liječnikom.

Pitanje etike

Otvara se i niz etičkih problema. Posebno zabrinjava činjenica da privatne tvrtke sada posjeduju genomske podatke milijuna ljudi. Već sada se ti podaci koriste za znanstvena istraživanja, ali koristi ih i policija u svrhu forenzike što je već opisano u primjeru otkrivanja ubojice na temelju njegovog rođaka iz trećeg koljena. Ovi podaci mogu ugroziti privatnost ne samo onih koji su svojevolumno poslali DNA uzorke, već i njihovih rođaka koji nisu dali nikakvu privolu za analizu. Uz privatnost, javlja se i bojazan od budućih zloupotreba ovih

Google sve vidi

Osobe koje su već iskoristile mogućnost analiziranja DNA prijavljuju kako su kretnule dobivati reklame lijekova i dodataka prehrani u skladu s njihovim rezultatima što i ne čudi s obzirom na sponzoriranje ovih privatnih firmi od strane farmaceutskih kompanija.

informacija. Distopijske hipoteze sugeriraju da bi razvojem genetike mogla nastati društvena segregacija prema genetskim obilježjima. Primjeri u SAD-u već pokazuju mogućnosti poput odabira spola i određenih karakteristika djeteta u postupcima in vitro fertilizacije. Ovakva tehnologija mogla bi omogućiti osiguravajućim kućama da cijene svojih usluga usklade s individualnim rizikom od bolesti temeljenim na genetskim analizama, čime bi se povećali troškovi za one s većom sklonosti razvoja bolesti. Naravno ove ideje su za sada daleko od ostvarivanja, ali važno je razmotriti ih prije nego što nam to postane moguće.


Novo doba medicine

S druge strane, u rukama educiranih znanstvenika ovakva testiranja imaju potencijalno korisne primjene. Širenjem baza genetskih podataka povećava se razumijevanje o funkciji gena, što pomaže u razvoju personalizirane medicine, prilagođene specifičnim potrebama pacijenata. Ovi podaci

mogu omogućiti bolje dijagnostičke procjene, procjenu nuspojava terapija i optimizaciju liječenja. No, opasnost zlorabotrebne u marketinške svrhe i dalje je velika te naglašava važnost opreza i regulacije. Kako bi se maksimalno smanjile potencijalne opasnosti, a povećale koristi, važno je podići svijest o tim testovima, kako među budućim zdravstvenim djelatnicima, tako i unutar šire javnosti te potaknuti javnu raspravu o potrebi njihove regulacije u budućnosti.

Literatura:

1. Ancestry.com [Internet]. Curiosity center. [pristupljeno 03.11.2024.]. Dostupno na: https://www.ancestry.com/c/traits-learning-hub?_gl=1*1trqb77*_up*MQ..*_ga*NTQ1MDC-3Nz12LjE3MzEwNz3M3Nz1.*_ga_4QT8FMEX-30*NzAxZmFiMjltNj11OC00ZGM0LWE5N2ItYWI1NDk1NTAzZjk1LjEuMC4xNzMxMDczNzcyLjAuMC4w
2. Horton R, Crawford G, Freeman L, Fenwick A, Wright, CF, i sur. Direct-to-consumer genetic testing. *Bmj*.2019;367. doi: 10.1136/bmj.l5688
3. Majumder MA, Guerrini C.J, & McGuire AL. Direct-to-consumer genetic testing: value and risk. *Annual Review of Medicine*.2021;72(1), 151-166.
4. Mendoza B, Diallo A. The Best DNA Testing Kit. *nytimes* [Internet]. 2024 Oct 18 [pristupljeno 03.11.2024]. Dostupno na <https://www.nytimes.com/wirecutter/reviews/best-dna-test/>
5. Oh B. Direct-to-consumer genetic testing: advantages and pitfalls. *Genomics Inform*. 2019; 17(3):e33.doi: 10.5808/GI.2019.17.3.e33



Personalizirani pristup hematološkom pacijentu

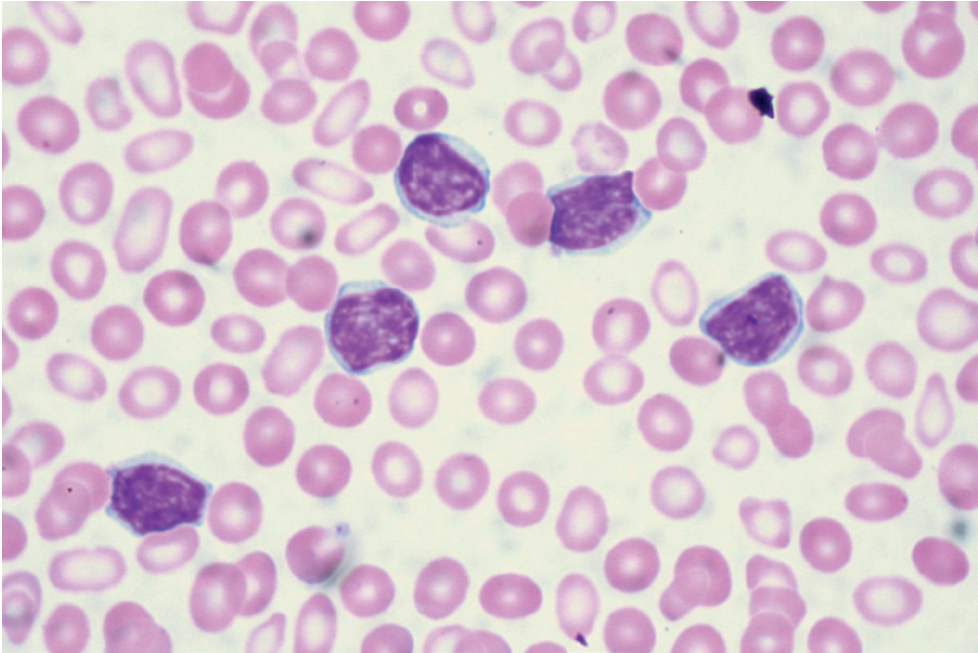
*Korina Pervan, Tin Trobić, Kristijan Marčić,
prim. dr. sc. Inga Mandac Smoljanović, dr. med.*

Personalizirani pristup predstavlja promjenu u liječenju malignih bolesti gdje se na osnovu velikog broja informacija definira točna dijagnoza, prognoza, terapijski plan i ishod liječenja. Za takav pristup, koji se oslanja na principe medicine zasnovane na dokazima, treba prijeći dijagnostički put koji uključuje laboratorijske, genetičke, epigenetičke, molekularne i radiološke činjenice koji zajedno vode prema „pravom lijeku za pravog bolesnika u pravo vrijeme“. Definiciju personalizirane medicine pokušala je dati i Europska komisija 2015. godine referirajući se na medicinski pristup koji obuhvaća fenotipske i genotipske karakteristike bolesnika u svrhu odabira pravog terapijskog pristupa. Personalizacija medicinskog pristupa omogućena je relativno novim dijagnostičkim metodama, primarno metodom next generation sequencing (NGS) koja je bila temelj za razvitak revolucionarnih ciljanih terapija.

Personalizirana hematologija

Do kraja devedesetih godina prošlog stoljeća, liječenje malignih bolesti nije bilo ciljano. Stoga su se hematolozi i onkolozi morali pridržavati pristupa „one size fits all“, što je značilo da su bolesnici koji su bolovali od iste maligne bolesti bili liječeni istim citostaticima. Kasnijom reevaluacijom ishoda liječenja pokazalo se kako su ti lijekovi kod nekih bolesnika imali učinak, a kod nekih ne, dovodeći do zaključka da univerzalna terapija za liječenje maligne bolesti za svakog pacijenta ne postoji, već da se trebaju otkriti jedinstvene karakteristike pojedinca poput spola, dobi i pratećih bolesti, kao i specifična obilježja tumora koje bi omogućile ciljanu terapiju uz veću efikasnost i minimalan efekt na zdravo tkivo. Razvoj takvog pristupa u hematologiji najočitiji je na primjeru jedne od najčešćih hematoloških dijagnoza, B-kronične limfocitne leukemije (B-KLL). Naime, unazad desetak godina značajno se promijenio

pristup i način liječenja bolesnika s B-KLL. Prije ere novih ciljanih lijekova za B-KLL, bolesnici s kriterijima za početak liječenja stratificirani su prema kronološkoj i biološkoj dobi, odnosno komorbiditetima. U mladih bolesnika ispod 65 godina, bez komorbiditeta, zlatni standard je bila FCR imunokemoterapija (fludarabin, ciklofosfamid, rituksimab). Budući da djelovanje tih lijekova nije ograničeno isključivo na tumorske stanice, nije iznenađujuće da su fludarabinski protokoli imali izraženu hematološku toksičnost, naime, čak je preko 50% bolesnika razvilo neutropeniju, a oko 25% bolesnika oboljelo od infekcije. Kasnijim praćenjem bolesnika pokazalo se kako su bolesnici imali i povećani rizik za pojavu sekundarnih hematoloških neoplazmi, primarno akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnog sindroma, odnosno Richterove transformacije kronične limfocitne leukemije u difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL). Trebalo je stoga pronaći nove modalitete liječenja koji bi postigli brži i održan terapijski odgovor, uz što manje ozbiljnih nuspojava. Hematolozi su postajali svjesniji kako za uspješno liječenje bolesnika neće biti dovoljan nalaz broja limfocita, veličine limfnog čvora ili slezene, razine hemoglobina ili trombocita, nego i citogenetske i molekularne karakteristike B-KLL te utjecaj pojedinih signalnih puteva u mikrookolišu B-KLL. Razvijena su sjajna monoklonalna protutijela protiv CD20 biljega izraženog na B limfocitima poput rituksimaba i obinutuzumaba, no zbog nuspojava poput infuzijske reakcije i otpornosti nekih leukemija trebalo je pronaći terapiju koja bi bila učinkovita i sigurna za takve pacijente. Najizraženija otpornost zabilježena je kod B-KLL s delecijom kraćeg kraka sedamnaestog kromosoma (del 17p) što predstavlja gubitak TP53 tumorsupresorskog gena koji je odgovoran za nastanak brojnih karcinoma. Takvi bolesnici zahtijevaju terapiju koja ne ovisi o funkciji p53 proteina. Kako bi se pronašli



dovoljno specifični lijekovi korištena je nova tehnologija next generation sequencing ili NGS kojom je u rezistentnim tumorima dokazana aktivacijska mutacija BTK, BCL-2 ili drugih gena. Brutonova tirozin kinaza (BTK) jedna je od važnih kinaza u putu B-staničnog signaliziranja koji omogućuje proliferaciju, preživljenje i migraciju malignog KLL klona. BCL-2 gen kodira Bcl-2 protein koji blokira programiranu staničnu smrt ili apoptozu što je odgovorno za inicijaciju onkogeneze, progresiju bolesti i rezistenciju na lijekove. Zato su pokrenuta brojna velika klinička istraživanja za lijekove koji su specifično inhibirali takve gene poput RESONATE studije iz 2014. nakon koje je odobren i prvi takav lijek, ibrutinib. Inhibicijom BTK, ibrutinib blokira B-staničnu signalizaciju te uzrokuje staničnu smrt malignih B-stanica. Kasnije su razvijeni i drugi BTK-inhibitori, Bcl-2 inhibitori kao i inhibitori brojnih drugih kinaza. Danas u liječenju B-KLL u Hrvatskoj uz ibrutinib, imamo dostupne i novije BTK-inhibitore s manje nuspojave

poput akalabrutiniba i zanubrutiniba, a od Bcl-2 inhibitora dostupan je venetoklaks.

Kronična mijeloična leukemija (KML) jedna je od prvih malignih poremećaja kod koje je primjenjena molekularno ciljana terapija, inhibitor tirozin kinaze (TKI). KML klonska je zloćudna bolest hematopoetske matične stanice koja zahvaća jednu ili više loza mijeloidnih stanica te dovodi do nakupljanja zrelih i nezrelih stanica mijeloidne loze u koštanoj srži, perifernoj krvi, jetri i slezeni. Za KML je karakteristična recipročna translokacija genskog materijala između kromosoma 9 i 22, tzv. Philadelphia (Ph) kromosom pri čemu nastaje novi, fuzijski gen BCR-ABL koji ima onkogeni potencijal. Ta mutacija prisutna je u više od 95% bolesnika s KML. BCR-ABL fuzijski gen kodira protein s tirozin-kinaznom aktivnošću, enzim koji fosforilira svoje tirozinske ostatke i tirozinske ostatke drugih proteina koji dalje aktiviraju različite signalne puteve poput Ras/MAPK, PI3K/Akt koji uzrokuju staničnu proliferaciju i



ekspanziju mijeloidnih tumorskih stanica. Blokiranje tirozin-kinaze onemogućuje se daljnje slanje signala u jezgru za nekontroliranu diobu stanica KML-a. Prvu generaciju BCR-ABL inhibitora predstavlja imatinib koji je poboljšao prognozu pacijenata s KML i predstavlja revoluciju kao dokaz koncepta za ciljanje abnormalnosti enzima. Nažalost, kod nekih pacijenata, mutacije ABL uz otpornost na lijek što je dovelo do potrebe razvoja inhibitora druge generacije (dasatinib i nilotinib) koji djeluju na većinu rezistentnih BCR-ABL mutanata osim BCR-ABL^{T315I} mutanta. Treću generaciju TKI predstavlja ponatinib, odobren 2012. godine, koji djeluje na aktivnost T315I¹³ mutanata obuhvaćajući i tu podskupinu bolesnika. Ponekad niti ovaj lijek ne postiže zadovoljavajuć uspjeh, zato je nedavno alosteričkom inhibitoru asciminibu odobrena indikacija za bolesnike s KML-om sa ili bez BCR-ABL^{T315I} koji su doživjeli recidiv, neučinkovitost ili intoleranciju na TKI terapiju.

Uloga farmakogenomike u hematologiji

Značajna uloga farmakogenomike u hematologiji jest otkrivanje specifičnih mutacija koje će biti indikacija za promjenu standardne terapije za specifičnu leukemiju. Uz to, veliki dio hematoloških bolesnika nema samo jednu, malignu dijagnozu, nego često i brojne komorbiditete radi kojih uzimaju brojne lijekove. Terapija za te druge bolesti može u interakciji s kroničnom terapijom za leukemiju dodatno izazvati nuspojave koje dovode do sve slabijeg podnošenja ciljanog lijeka, a onda i do ukidanja tog lijeka. Na primjer, bolesnik sa AML i FLT3 mutacijom ima indikaciju za liječenje FLT3 inhibitorom midostaurinom, iznimno potentnim lijekom koji se metabolizira putem CYP3A4 jetrenog enzima zaduženog i za eliminaciju većine lijekova. Nuspojave tog lijeka uključuju produljenje QTc-intervalu, hematološku toksičnost, bolove u mišićima, poremećaj elektrolita. Stoga, ukoliko se uzimaju modulatori (induktori

ili inhibitori) CYP3A4 jetrenog enzima midostaurina teoretski može doći ili do pojačanja intenziteta ovih ozbiljnih nuspojava ili do smanjenja djelotvornosti terapije zbog prebrze eliminacije lijeka. Naime, jedna je od značajnih komplikacija općenito u bolesnika s AML-om invazivna gljivična infekcija koja se liječi ili prevenira posakonazolom i drugim azolima koji su poznati inhibitori CYP3A4 enzima. Iako nije dokazana značajna veća pojavnost težih nuspojava s ovom kombinacijom lijekova, i dalje se preporuča modificiranje doze midostaurina kod ove skupine pacijenata.

Ponekad, unatoč modifikaciji doze ili promjenama terapije kod bolesnika, nemamo zadovoljavajući klinički oporavak, ili ne možemo standardnim kliničkim ili laboratorijskim nalazima objasniti određena odstupanja. Tada nam može pomoći farmakogenetika kao disciplina koja provodi testiranje na genetičke varijacije koje mogu utjecati na učinkovitost i nuspojave lijekova. To se postiže interpretacijom farmakogenetičkih nalaza koji se fokusiraju na otkrivanje polimorfizama jetrenih metaboličkih enzima faze I i II zaduženih za eliminaciju lijekova, poznatih transportnih proteina i ciljnih mjesta djelovanja lijeka. Posljedično, omogućuje se modifikacija terapije prema međunarodno usvojenim smjernicama što pomaže kliničarima u propisivanju pravog lijeka u pravoj dozi, za pravog bolesnika.

Personalizirani pristup uz korištenje umjetne inteligencije

Svakodnevno se generira mnoštvo podataka o pojedinoj bolesti, a umjetna inteligencija preuzima ulogu analize i razjašnjavanja tih informacija. Iako je još daleko od idealne, može pomoći liječnicima u izboru bitnih informacija i poboljšati kvalitetu donošenja odluka. U medicini se umjetna inteligencija pionirski počela koristiti u radiološkim pretragama u vidu analize

medicinskog oslikavanja tijela, što je nepo- bitno poboljšalo dijagnostiku i prepoznavanje različitih vrsta tumora. U posljednjih pet godina tehnologije temeljene na AI brzo su napredovale, što je rezultiralo raznovrsnoj primjeni u svim aspektima skrbi o pacijentima u hematologiji. Nekoliko je istraživanja pokazalo da se tehnike temeljene na umjetnoj inteligenciji mogu koristiti za automatsko prepoznavanje i kategorizaciju „slika jedne stanice“ ili uzoraka iz digitalne mikroskopije što se može koristiti za prepoznavanje patoloških stanica. Također, AI se može koristiti za pomoć u analizi podataka protočne citometrije, za podršku genskog profiliranja tumora, odnosno kariotipizaciju što omogućuje ranije otkrivanje hematoloških poremećaja i poboljšava prognozu. Uz to, AI bi se mogao koristiti za stvaranje personaliziranih modela za svakog pacijenta koji integriraju sve relevantne pacijentove podatke kako bi liječnici lakše procijenili odgovor na specifične terapije, kao i za precizno predviđanje prognoze različitih oblika leukemije. Stoga u rukama liječnika, modeli zasnovani na umjetnoj inteligenciji potencijalno mogu poboljšati hematološku dijagnostiku izvan onoga što bi bilo tko mogao postići samostalno te poboljšati personalizaciju liječenja svakog pacijenta. No, za tako naprednu dijagnostiku potrebno je razviti standardizirane protokole za pretvorbu mnoštva podataka i nalaza pacijenata u formatu prikladne za AI, riješiti etičke probleme poput zaštite privatnosti pacijenata i činjenice da algoritmi mogu izražavati i ljudske pristranosti u donošenju odluka, a zatim bi se trebao i implementirati učinkovit sustav za praćenje učinkovitosti tog AI modela u kliničkoj praksi. Kako bi se sve to uopće počelo razvijati potrebno je uvjeriti medicinsku, i širu, javnost da postoje potencijalni benefiti koji nadmašuju ove navedene loše strane od čega nas još uvijek dijele godine istraživanja i razvijanja poboljšanih AI modela.

Zaključak

Shvaćanjem važnosti personaliziranog liječenja, životni vijek pacijenata se produžio, bilo da je riječ o izlječenju ili produženju života s određenim dijagnozama koje su pomoću pažljivo odabranih lijekova postale kronične. B kronična limfocitna leukemija i kronična mijeloična leukemija hematološke su bolesti čije se liječenje drastično promijenilo i prilagodilo svakom pojedinačnom pacijentu koliko je to moguće. Personalizirana medicina potiče stvaranje novih lijekova zbog izražene jedinstvenosti svakog pacijenta i bolesti koju nosi. U novije vrijeme personalizaciji pomaže umjetna inteligencija koja svojom efikasnosti u radu s velikim brojem informacija može, ako je dobro usmjerena i u suradnji s liječnicima, unaprijediti dijagnostiku i odabir terapije. Gledajući u budućnost, može se pretpostaviti kako će medicina postajati sve više fokusirana na pojedinca, a ne na samu dijagnozu.

Literatura:

1. Jäger U, Kapitein P, Gribben J. Personalized Treatment for Hematologic Diseases in Europe: An EHA Position Paper. *Hemasphere*. 2020;4(5):e474. doi: 10.1097/HS9.0000000000000474.
2. Rosenquist R, Bernard E, Erkers T, Scott DW, Itzykson R, Rousselot P, Soulier J, Hutchings M, Östling P, Cavelier L, Fioretos T, Smedby KE. Novel precision medicine approaches and treatment strategies in hematological malignancies. *J Intern Med*. 2023 Oct;294(4):413-436. doi: 10.1111/joim.13697.
3. Mollstedt J, Mansouri L, Rosenquist R. Precision diagnostics in chronic lymphocytic leukemia: Past, present and future. *Front Oncol*. 2023;13:1146486. doi: 10.3389/fonc.2023.1146486.
4. Lingaratnam S, Shah M, Nicolazzo J, Michael M, Seymour JF, James P, Lazarakis S, Loi S, Kirkpatrick CMJ. A systematic review and meta-analysis of the impacts of germline pharmacogenomics on severe toxicity and symptom burden in adult patients with cancer. *Clin Transl Sci*. 2024;17(5):e13781. doi: 10.1111/cts.13781.
5. Walter W, Pohlkamp C, Meggendorfer M, Nadarajah N, Kern W, Haferlach C, Haferlach T. Artificial intelligence in hematological diagnostics: Game changer or gadget? *Blood Rev*. 2023 Mar;58:101019. doi: 10.1016/j.blre.2022.101019.



Mozak – mucanje, maštanje i mnogo više

Lina Kisjelica

Mozak je jedinstven i kompleksan organ. Ono što nas razlikuje od drugih vrsta; sve emocije, sva sjećanja, sposobnost razmišljanja i zaključivanja, ali i upravljanje autonomnim živčanim sustavom i vitalnim funkcijama – naš mozak obavlja te i mnoge druge funkcije. Brojna su neurološka stanja i bolesti povezane sa zahvaćanjem mozga ili njegovih dijelova. Nova će nam saznanja o mozgu i njegovom funkcioniranju pomoći u razumijevanju fizioloških i patoloških procesa te u liječenju brojnih bolesti. Brojna su istraživanja napravljena, puno smo saznali o tom bitnom organu, ali buduća istraživanja i saznanja bit će još fascinantnija.

Boli me mozak?

Ponekad glavobolja može biti vrlo neugodna, toliko da bismo mogli pomisliti na „boli mozak“. No mozak ne može zapravo boljeti, jer nema receptore za bol, što primijenjeno vidimo u određenim neurokirurškim operacijama. Naime, kako bi neurokirurzi procijenili i sačuvali funkciju određenog dijela mozga koji je zahvaćen patologijom (npr. tumorom), pacijent ostaje budan ili blago sediran te izvršava određenu radnju (govor, motorika) dok kirurzi odstranjuju patologiju, a na mjestu kraniotomije primijenjena je lokalna anestezija. Tako neurokirurzi rade



Koliko posto mozga koristimo?

Već dobro poznati mit da koristimo samo 10% mozga naravno nije točan. Koristimo cijeli mozak – 100%. No, ovisno o radnji i aktivnosti, određeni su dijelovi mozga aktivniji od drugih.

što poštenije uklanjanje zahvaćenog dijela mozga. Ono što nas zapravo boli kada imamo glavobolju su mišići, aponeuroze i fascije mišića glave. Glavni neurotransmiter prisutan u glavobolji je serotonin.

Mucanje i moždane mreže

Mucanje je poremećaj govora koji karakteriziraju nevoljna ponavljanja, produljenja ili stanke u govoru koje sprječavaju tipičnu govornu produkciju. Otprilike 5-10% djece i 1% odraslih muca. Teško mucanje može imati dubok negativan utjecaj na život pogođenog pojedinca i stvarati nesigurnost i anksioznost. Mucanje također može biti posljedica moždanog udara, Parkinsonove bolesti i drugih neuroloških bolesti. Znanstvenici s Turku sveučilišta u Finskoj proučavali su pacijente koji su nakon preboljelog moždanog udara počeli mucati. Otkrili su da iako su se moždani udari nalazili u različitim dijelovima mozga, svi su lokalizirani na istu moždanu mrežu, za razliku od moždanih udara koji nisu uzrokovali mucanje. Kod pacijenata s razvojnim mucanjem s pomoću funkcionalne magnetne rezonance utvrđeno je da je mucanje bilo povezano sa strukturnim promjenama u čvorovima moždane mreže. Zahvaćeni ključni putevi moždanih mreža utvrđeni su između amigdala, putamena i klaustroma. Putamen je zadužen za regulaciju motoričke funkcije, dok amigdala regulira emocije. Klaustrom pak djeluje kao čvor za nekoliko moždanih mreža. Ovo otkriće sugerira da je mucanje uzrokovano zajedničkom moždanom mrežom, bez obzira na etiologiju (razvojnu ili neurološku). Lokalizacija moždane mreže zadužene za mucanje je znanstveni uspjeh sam za sebe, jer omogućava razvoj novih terapijskih pristupa, bolje razumijevanje funkcioniranja neuralnih mreža te bolju dijagnostiku i prognozu pacijenata.

Pomaganje drugima

Studija objavljena u časopisu *Nature Human Behaviour*, koju su proveli istraživači sa Sveučilišta u Birminghamu i Sveučilišta u Oxfordu, po prvi put pokazuje kako baš ventromedijalni prefrontalni korteks (vmPFC) ima ključnu ulogu u pomaganju drugima. U istraživanju su promatrane tri skupine bolesnika – prva grupa od 25 pacijenata imala je oštećenje vmPFC, druga skupina od 15 pacijenata imala je oštećenje u nekom drugom dijelu mozga, a treća skupina od 50 pacijenata bila je kontrolna skupina tj. zdravi pojedinci. Svaki sudionik prisustvovao je eksperimentu u kojem je anonimno upoznao drugu osobu bez da ju je vidio. Zatim su dovršili zadatak donošenja odluka koji je mjerio koliko su spremni uložiti fizički napor (stiskanje uređaja) kako bi zaradili nagrade (novac) za sebe i osobu koju su upoznali. Svaki izbor koji su sudionici napravili varirao je u tome koliko je novaca za njih ili drugu osobu bilo dostupno i koliko bi snage morali izvršiti da bi dobili nagradu. To je omogućilo istraživačima da zasebno mjere utjecaj nagrade i truda. Rezultati istraživanja ukazali su da je aktivacija vmPFC ključan za pomaganje drugima. Naime, pacijenti s oštećenjem vmPFC, u usporedbi s kontrolnom skupinom, pokazali su manju želju za pomaganjem, manje su stiskali uređaj i konačno „zaradili“ manje novaca za sebe i osobu koju su upoznali.

„Lutanje misli“

„Lutanje misli“ česta je pojava koja se događa svima. Taj fenomen bolje su proučili znanstvenici sa Sveučilišta Osaka u Japanu. Svaki puta kada maštamo i razmišljamo o nečemu što se trenutno ne događa, naš mozak je u stanju „samogeneriranja“ odnosno izmišljanja informacija. Istraživači iz Japana utvrdili su da su ta samogenerirana stanja povezana sa specifičnim obrascem moždane aktivnosti poznatim



kao „mreškanje oštih valova“. Ovi valovi počinju u hipokampusu, regiji mozga koja je ključna za stvaranje sjećanja i samo prisjećanje. Pratili su pacijente s farmakorezistentnom epilepsijom s pomoću ugrađenih elektroda u hipokampusu. Primijetili su da se kod njih samogeneriranje informacija događa noću, vjerojatno tijekom spavanja. Utvrđena je i veza između povećane aktivnosti oštih valova i misli koje su bile životopisnije ili maštovitije. Dokazano je i da samogenerirano stanje mozga ima uske poveznice s inteligencijom, ADHD-om, autizmom, ali i srećom i blagostanjem. Sve bolje razumijevanje ovog fenomena pomoći će znanstvenicima u budućnosti pri otkrivanju detaljnijeg mehanizma i potencijalnog liječenja raznih stanja.

Spavanje i hipokampus

Prethodno spomenuto mreškanje oštih valova ima ključnu ulogu u sjećanju. Također, san je jedan od ključnih faktora bez kojih ne bi bilo moguće pohraniti sjećanja. Istraživanja na štakorima kojima je san bio uskraćen pokazuju promjene u ostrim valovima – smanjenje snage i povećanje frekvencije. No, snažno aktiviranje i obilje oštih valova ipak je dovelo do smanjene aktivacije neurona u hipokampusu. Pokazao se oporavak valova nakon spavanja, ali ne do prijašnjih, zdravih razina. Ovi rezultati ukazuju na štetne posljedice gubitka sna na funkciju hipokampusa na mrežnoj razini i otkrivaju disocijaciju između

mnogih mrežkanja oštih valova izazvanih tijekom deprivacije sna i nekoliko reaktivacija i ponavljanja do kojih dolazi tijekom tih događaja.

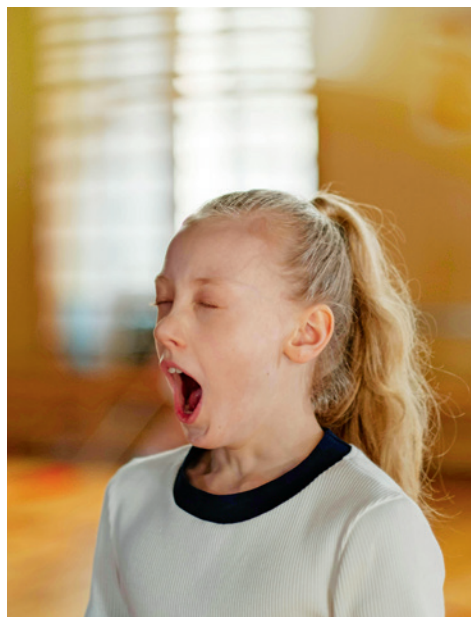
Nada i mozak

Nada je, po definiciji Syndera, percipirana sposobnost izvođenja putova do željenih ciljeva i motiviranje putem agencijskog razmišljanja da se koriste ti putovi. Agencijsko razmišljanje utjelovljuje motivaciju za pokretanje i održavanje nečijih postupaka za postizanje cilja. Svako ljudsko biće nada se u nekom trenu života. Mnoge su discipline kroz godine proučavale nadu – od teologije i antropologije do medicinskih znanosti. Također, nada nije isključivo individualno iskustvo te se može doživjeti i u određenoj masi ljudi koja ima iste želje i vizije. Nada je kognitivni proces te se smatra da je povezana s moždanim mrežama u frontalnom korteksu. Ako govorimo o neurotransmiterskoj razini nade, nažalost, još ne znamo puno, ali znamo da se optimizam i pozitivno razmišljanje temelje na dopaminu. Dopamin je važan u obradi nagrada i motivaciji, a može biti uključen u predviđanje pozitivnih ishoda. Drugi neurotransmiteri kao što su oksitocin, serotonin i noradrenalin, uključeni su u doživljavanje pozitivnih emocija i regulaciju raspoloženja pa stoga također mogu biti temelj nade. Buduća medicinska istraživanja nade otkrit će puno više.

Zijevanje

Zijevanje je složeni neurološki proces koji započinje u moždanom deblu, u blizini vitalnih centara (disanje, gutanje, kašljanje). Kortikalni, limbički i hipokampalni centri zaduženi su za pokretanje zijevanja, a ono se u konačnici ostvaruje aktivacijom kranijalnih, cervikalnih i torakalnih živaca. Utvrđeno je da niz hormona i neurotransmitera sudjeluje u pokretanju zijevanja – serotonin, dopamin, ACTH,

acetilkolin, glutamat itd. O funkciji zijevanja zapravo se još raspravlja, no postoje četiri teorije. Prva je da zijevanje difuzno aktivira mozak, pogotovo kortikalne i subkortikalne regije, a zijevanjem se povećava i osjećaj motivacije aktivacijom dopaminskih puteva. Druga teorija tvrdi da je zijevanje mehanizam oksigenacije, prvenstveno mozga, jer zijevanjem udišemo veći volumen zraka pa tako i kisika. Treća teorija govori o zijevanju kao mehanizmu komunikacije i grupne sinkronizacije pogotovo ako grupa mora ostati budna i koncentrirana (važan evolucijski mehanizam). Četvrta teorija navodi da je mehanizam iza zijevanja hlađenje mozga; kada duboko udahnemo i raširimo usta, hladniji zrak ulazi u pluća, ohladi krv te tako posljedično i mozak. Ako postoji bilo kakav oblik opstrukcije gornjih dišnih puteva, zijevanje će također biti učestalije. Prijedlozi za daljnja istraživanja uključuju preciznu aktivaciju mišića prije, tijekom i nakon zijevanja te se sve više smatra da je disanje povezano s nekim oblikom opstrukcije gornjih dišnih puteva.





Zaključak

Mozak je organ koji je neizmjereno važan u patogenezi mnogih stanja i bolesti te sve više istraživanja teži pronalasku novih metoda liječenja. Liječenje neurodegenerativnih bolesti (Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest), upalni proces unutar mozga, ali i povezivanje umjetne inteligencije i mozga samo su neka od velikih budućih otkrića koja će značajno promijeniti razumijevanje, liječenje i prognozu brojnih neuroloških, ali i psihijatrijskih bolesti. Nažalost, postoji podosta ograničenja u znanstvenim istraživanjima koja usporavaju i otežavaju sam proces dolaska do cilja. Tehnološka ograničenja (preciznost i invazivnost zahvata), individualna biološka raznolikost, etička te financijska ograničenja samo su neka od njih, ali i samo uvođenje u praksu uvijek je izazovno.

Literatura:

1. Theys C, Jaakkola E, Melzer TR, De Nil LF, Guenther FH, Cohen AL, et al. Localization of stuttering based on causal brain lesions [Internet]. May 2024 [cited 2024 Jul 2]. DOI: 10.1093/brain/awae059. Available from: Researchers have located the brain network responsible for stuttering | ScienceDaily
2. Lockwood PL, Cutler J, Drew D, Abdurahman A, Jeyaretna DS, Apps MAJ, et al. Human ventromedial prefrontal cortex is necessary for prosocial motivation [Internet]. May 2024 [cited 2024 Jul 3]. DOI: 10.1038/s41562-024-01899-4. Available from: Brain damage reveals part of the brain necessary for helping others | ScienceDaily
3. Iwata T, Yanagisawa T, Ikegaya Y, Smallwood J, Fukuma R, Oshino S, et al. Hippocampal sharp-wave ripples correlate with periods of naturally occurring self-generated thoughts in humans [Internet]. May 2024 [cited 2024 Jul 3]. DOI: 10.1038/s41467-024-48367-1. Available from: From ripples to daydreams: The brain activity behind mind wandering | ScienceDaily
4. Dasgupta J, Furlano JA, Bandler Z, Fittipaldi S, Canty AJ, Yasoda Mohan A, et al. Hope for brain health: impacting the life course and society [Internet]. Jun 2023 [cited 2024 Jul 4]. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1214014. Available from: Hope for brain health: impacting the life course and society – PMC (nih.gov)
5. Giri B, Kinsky N, Kaya U, Maboudi K, Abel T, Diba K. Sleep loss diminishes hippocampal reactivation and replay [Internet]. Jun 2024 [cited 2024 Jul 4]. Available from: Sleep loss diminishes hippocampal reactivation and replay | Nature

PITANJE STARO KAO I VRIJEME

Što je starenje?

Tomislav Ivanović



Starenje se može opisati kao progresivna promjena koja rezultira slabljenjem funkcije tkiva i smrću. Prije se smatralo da je razlog tomu skriven isključivo u genima te da starenje primarno nastaje akumulacijom mutacija. Danas se udaljavamo od takvog razmišljanja jer se pronalaze dokazi da kod miševa i ljudi s velikom stopom mutacija izostaju znakovi ubrzanog starenja. Starenje je produkt lošeg staničnog održavanja (engl. *housekeeping*), blokade staničnog ciklusa i samim time lošom staničnom i tkivnom regeneracijom što rezultira nagomilavanjem staničnih oštećenja i upalom. Neka novija istraživanja su povezala starenje s lošom interorganskom komunikacijom, naročito između mozga i adipocita, ali i srca. Uz to došlo je i do otkrića gena koji uzrokuju nagomilavanje F-aktina u mozgu vinske mušice (*Drosophila melanogaster*). Uočeno je da se sa starenjem usporavaju autofagija i mitofagija. Usporavanje tih procesa dovodi do nakupljanja ostarjelih stanica, što je razlog loše interorganske komunikacije. Jedan od razloga usporavanja autofagije i mitofagije je aktinska disregulacija. Također se sve veća pažnja stavlja i na epigenetske modifikacije genoma. One su se pokazali kao pokretači starenja bez direktne promjene DNA koda.

Telomere i genetska podloga starenja

Uz starenje povezujemo određene genetske karakteristike poput skraćivanja telomera i genomsku nestabilnost. Telomere

Autofagija i mitofagija

Autofagija je temeljni proces kojim stanica uklanja svoj stanični otpad i reciklira se. Ona je važan proces u održavanju zdravlja. Mitofagija je podtip autofagije, to je proces kojim stanica uklanja oštećene mitohondrije.

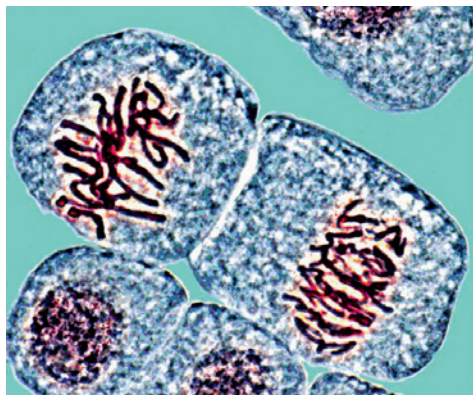
Telomeraza

Telomeraza je specijalizirana reverzna transkriptaza koja na 3' kraju nadodaje TTAGGG sekvencu te tako produžuje telomere. Humana telomeraza je sačinjena od TERT proteina (*hTERT*, 5p15.33) i telomerne RNA sa AAUCCC kalupom (RNA gen za *hTERC*, 3q21-q28).



su TTAGGG ponavljajuće sekvence na kraju kromosoma. Preveniraju da stanica prepozna krajeve kromosoma kao dvostruke lomove DNA i štite kromosome od degradacije i sljepljivanja. Odgovorne su i za slanje signala o DNA oštećenju tijekom starenja te služe kao zaštitni antitumorski mehanizam stanice. Dvostruko smanjenje telomera u ljudi izaziva kliničke simptome poput aplastične anemije, imunodeficijencije i pulmonalne fibroze.

Prirodno skraćivanje telomera, uslijed replikacije DNA, dovodi do stagnacije same DNA replikacije i samim time blokade staničnog ciklusa, što je jedna od karakteristika ostarjelih stanica. Već spomenuta usporena autofagija i mitofagija, a samim time i loša proteostaza su pokazatelji starenja. Geni povezani s neuronskom mitofagijom i autofagijom su pronađeni kod nematode *Caenorhabditis elegans* kao i kod *D. melanogaster*. Kod *D. melanogaster* geni koji utječu na aktinsku dinamiku su se pokazali izrazito važnima za životni vijek kao i za kognitivnu funkciju. To su geni koji transkribiraju izoforme aktina (*Act5c* i *Act42a*) i djeluju na polimerizaciju F-aktina (*Fhos*, *Gelsolin* i *Tsr*). Knockdown *Fhos* i *Act5c* gena kao i pojačana ekspresija *Gelsolin* i *Tsr* gena u neuronima *D. melanogaster* je dovelo do poboljšanja kognitivnih i



lokomotornih funkcija kao i do produljenja života. Općenito govoreći, inhibicija aktinske dinamike u *D. melanogaster* poboljšava mitofagiju što dovodi do produljenja života i poboljšanja njegove kvalitete. Do danas je u čovjeka pronađeno 27 gena povezanih sa starenjem. Većina tih gena se nalazi u blizini gena koji kodira APOE. APOE je povećan u većine modela ostarjelih stanica te je odgovoran za starenje stanica regulacijom stabilnosti heterokromatina. Ekspresija lipoproteina A (LPA) i VCAM1 (vascular cell adhesion molecule 1) limitira zdravi životni vijek, a ekspresija SASP-a (senescence-associated secretory phenotype) dovodi do starenja okolnih stanica uslijed parakrinog djelovanja SASP molekula. Također danas znamo i za polimorfne gene i mutacije koje produljuju život. Tako mutacija u *daf2*

Telomeropatije i progeroidni sindromi

Telomeropatije su nasljedne bolesti koje uzrokuju prekomjerno skraćivanje telomera i ubrzano starenje, a dijelimo ih na primarne i sekundarne. U sekundarne spadaju progeroidni sindromi odnosno fenotipovi s ubrzanim starenjem poput Hutchinson-Gilford Progerije (HGPS). HGPS je najočitiiji segmentalni genetski poremećaj starenja uzrokovan mutacijom u laminu A.

genu, APOE2 varijanta i neke varijante G protein povezanog receptora 78 (GPR78) su povezane s duljim životnim vijekom, kao i neke varijante u Wnt signalnom putu koje kontriraju negativnim efektima određenih APOE polimorfni varijanti. Sirtuins genska obitelj (*SIRT1* i *SIRT6*) produljuje životni vijek *C. elegans*. Danas je poznato da većina stogodišnjaka nosi mutacije koje inhibiraju metastaziranje tumora i promoviraju popravak dvostrukih lomova DNA.

Epigenetika starenja

Starenjem dolazi do povećanja razine 5' metilcitozina (5mC) a samim time i do povećane metilacije DNA, što nazivamo epigenetskim satom. Epigenomske promjene, koje obuhvaćaju metilaciju DNA, modifikaciju histona, kromatinski remodeling i RNAi uzrokuju starenje neovisno o genomskim promjenama. Epigenomske promjene su najvjerojatnije glavni pokretač starenja u sisavaca, što se dokazuje obrtanjem znakova starenja u miša obnovom integriteta njegova epigenoma. Važna komponenta epigenetike je fizikalna struktura histona i njihova kemijska modifikacija koja određuje zgusnutost kromatina, a samim time i dostupnost gena za transkripciju. Za to su važni kromatinski faktori, odnosno histonski chaperoni, poput LIN-53 u *C. elegans* (*RBBP4/7* u čovjeka). LIN-53 je povezan s raznim kromatinskim regulatornim kompleksima s kojima zajedno sudjeluje u održavanju životnoga vijeka (engl. *lifespan*) i mišićnog integriteta, odnosno zdravstvenog vijeka (engl. *healthspan*). Za održavanje mišićnog integriteta interagira s NuRD kompleksom, a za osiguranje normalnog životnoga vijeka potreban mu je Sin3. Loss of function (LOF) mutacija čovjekova *RBBP4/7* gena uzrokuje pojavu ubrzanog starenja zbog smanjenja funkcionalnih NuRD kompleksa, a manjak *RBBP4* dovodi do bržeg kognitivnog starenja.

„Cjelina je veća od zbroja svih dijelova“ - Multi-OMICS starenja

Multiomički pristup zdravstvu ima za cilj prevenciju nastupanja bolesti zbirnom procjenom genoma, epigenoma, transkriptoma, proteoma i metaboloma. Kombinacija različitih „-omika“ nam pruža sveobuhvatniji pogled na osobu koji nam pojedina „-omika“ ne može ponuditi. Uzdužno multiomičko profiliranje se koristi u identifikaciji molekularnih promjena tijekom starenja, kao i u identificiranju markera starenja. Multiomika bilježi kompleksno molekularno ispreplitanje i pomaže u razumijevanju fenotipske varijabilnosti starenja. Multiomički podatci nam služe u procjeni biološke starosti organa i kao preporuka za precizne intervencije u borbi protiv starenja.

Liječenje starenja

Pristup liječenju starenja je raznolik. Postoje brojni lijekovi i tretmani koji se danas razvijaju te se nalaze u pretkliničkoj fazi kao i raznim fazama kliničkog istraživanja. NAMPT (Nikotinamid fosforiboziltransferaza) dostavljen stanicama zapakiran u ekstracelularne vezikule (EV) se pokazao efikasnim u produljenju života mišjeg modela za 10%. Ektopična ekspresija *hTERT* i *hTERT* se pokazala da spašava proliferativne mogućnosti fibroblasta, stoga se to gleda kao mogućnost lijeka za bolesti koštane srži povezanih sa defektom gena telomerase. Lijekovi poput citohalasina D i latrunkulina A, koji spadaju u citoskeletne lijekove, pokazali su se efikasnim u smanjivanju staračke akumulacije F-aktina u D. melanogaster. Za liječenje je važna činjenica da je lakše izmijeniti molekule koje kontroliraju epigenetičke procese nego mutiranu DNA. Upravo zbog toga se razvila eksperimentalna genska terapija koja koristi 3 gena: *Oct4*, *Sox2* i *Klf4* (OSK terapija). Ta terapija se pokazala uspješnom u resetiranju epigenomskih informacija kod mišjeg modela.

Borba protiv starenja - Bryan Johnson

Mnogi slavni i bogati danas pomoću tzv. biohakanja (engl. *biohacking*) pokušava usporiti ili obrnuti svoje starenje. Najpoznatiji među njima je američki poduzetnik Bryan Johnson koji u svrhu toga godišnje potroši oko 2 000 000 američkih dolara. Svoj dan započinje i završava u isto vrijeme te tijekom dana konzumira 1 977 veganskih kilokalorija i 18 različitih suplemenata. Uz to svaki dan vježba sat vremena te se nerijetko koristi upitnim i još uvijek ne testiranim metodama. Sa svojim timom liječnika testira svoje zdravstvene parametre i provjerava biljege starenja, a rezultate objavljuje u sklopu „Blueprint Protocol“. Bryan tvrdi da je svojim metodama uspješno obrnuo i usporio vlastito starenje te smatra da ćemo ubrzo svi moći doživjeti 120 godina. Nažalost ideju o radikalnom produljenju životnoga vijeka je demantirao članak objavljen u časopisu *Nature* u listopadu 2024. godine.



Uz OSK na epigenomu se može djelovati i malim molekulama koje induciraju nježni stres. Senolitička i senomorfna terapija su dvije metode inhibitornog djelovanja na SASP. Senomorfna terapija uklanja SASP molekule, dok senolitička uklanja ostarjele stanice koje ih luče. Dosad najprimjenjiviji način borbe protiv starosti jest kalorijska restrikcija. Ona smanjenjem glukoze u stanici potiče stanicu na autofagiju. Postoje i lijekovi poput urolitina A i rapamicina koji pozitivno reguliraju autofagiju. Ti se spojevi nalaze u šipku, jagodama, malinama i orasima. Za ublažavanje efekata starenja važno je i održavanje kognitivne rezerve socijalnim interakcijama i stimulirajućim poslovima i hobijima.

Zaključak

Starenje je očigledno kompleksan problem na koji utječe niz faktora, a glavnim pokretačem se smatraju epigenomske promjene. Razvoj multiomike i njena integracija u zdravstvo nam može uvelike pomoći u ranijem otkrivanju pojave raznih biomarkera, uključujući onih povezanih sa starenjem, kao i u predviđanju pojave rizičnih čimbenika. Gledajući medicinske intervencije u usporavanju starenja neke su se pokazale djelotvornima u produljenju i životnog vijeka i zdravstvenog vijeka. Lijekovi koji se razvijaju uglavnom djeluju na autofagiju, smanjivanje učinka SASP molekula kao i smanjenju oksidativnog stresa, koji naposljetku dovode do boljih fizičkih i kognitivnih funkcija, odnosno do poboljšanja zdravstvenog vijeka što dovodi i do poboljšanja životnoga vijeka. Dakle, možemo zaključiti da su medicinske intervencije, one postojeće i one koje se razvijaju,

usmjerene poboljšavanju zdravog starenja. Uz rast broja „aging gurua“ koji promoviraju razne metode borbe protiv starenja, od kojih neke nisu dovoljno istražene, kao jedna od problematika se javlja i potreba za edukacijom šire populacije o starenju kao i o znanstveno utemeljenim metodama njegovog usporavanja.

Literatura:

1. Dutchen S. Loss of epigenetic information can drive aging, restoration can reverse it [Internet]. HMS.harvard.edu; 12. siječnja 2023. [pristupljeno 8. studenog 2024.]. Dostupno na: hms.harvard.edu/news/loss-epigenetic-information-can-drive-aging-restoration-can-reverse
2. Leslie M. Faulty communication between organs can make us old [Internet]. Science.org; 2024. [pristupljeno 8. studenog 2024.]. Dostupno na: <https://www.science.org/content/article/faulty-communication-organs-make-us-old>
3. Müthel S, i sur. The conserved histone chaperone LIN-53 is essential for normal lifespan and muscle integrity in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*. 2019.;18(6) [pristupljeno 10. studenog 2024.]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/accel.13012>
4. Schmid ET, i sur. F-actin accumulation causes aging of the brain and limits lifespan in *Drosophila*. *Nat Commun*. 2024.;15(1) [pristupljeno 12. studenog 2024.]. Dostupno na: www.nature.com/articles/s41467-024-53389-w, <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53389-w>
5. Zhang J, i sur. New insights into the genetics and epigenetics of aging plasticity. *Genes*. 2023.;14(2):329 [pristupljeno 10. studenog 2024.]. Dostupno na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9956228/pdf/genes-14-00329.pdf>

Povezanost parodontitisa i sistemnog zdravlja

Gabriela Ljubičić, izv. prof. dr. sc. Ivan Puhar



Parodontitis je upalna bolest parodonta, odnosno potpornog aparata koji okružuje zub, a uključuje gingivu, alveolarnu kost, cement i parodontni ligament. Razvija se kao rezultat neravnoteže između patogena i reakcije imunološkog sustava domaćina te kao posljedica oslabljenog imunološkog sustava pacijenata zbog, primjerice, starije dobi, genetskih faktora, pušenja, dijabetesa, stresa, osteoporoze, nepravilnih prehranbenih navika, HIV bolesti i drugih komorbiditeta. Gingivitis je najblaži oblik parodontne bolesti i može se naći kod 90% populacije. Prepoznaje se po tipičnim simptomima upale, uključujući crvenilo, otečenost, bolnost i krvarenje, a u težim fazama bolesti mogu se javiti i spontana krvarenja. Pravovremenim liječenjem gingivitisa i održavanjem pravilne oralne higijene, zahvaćeno tkivo potpuno se oporavlja. Parodontitis nastupa kada gingivitis napreduje u kronično, destruktivno, ireverzibilno upalno stanje bolesti. Bakterije tada mogu prodrijeti dublje u tkiva i okolni parodont, što pokreće odgovor imunološkog sustava s ciljem obrane protiv njihove invazije. Međutim, tijekom procesa zaštite protiv bakterija, obrambeni mehanizmi domaćina također dovode do uništavanja parodonta, što može rezultirati gubitkom alveolarne kosti i potencijalnim gubitkom zahvaćenog zuba. Razgradni produkti bakterijskog metabolizma iniciraju upalni odgovor domaćina, a njihova stalna prisutnost odgovorna je za održavanje upalne reakcije. Stoga glavnu ulogu u pojačavanju i održavanju upalne reakcije te destrukcije zahvaćenog tkiva imaju tvari endogenog porijekla, tzv. upalni medijatori. Oni se luče iz aktiviranih leukocita i plazma stanica koji su kemotaksijom privučeni u zahvaćena tkiva te iz rezidualnih fibroblasta i drugih stanica vezivnog tkiva. Glavni medijatori upalne reakcije kod parodontne bolesti su citokini i prostaglandini, a glavne bakterije etiološki povezane

s parodontitisom su *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* i *Tannerella forsythia*. Sve je više dokaza da neliječena parodontna bolest može imati sistemske posljedice; ona je stalni izvor bakterija i njihovih toksičnih produkata koji putem kapilarnog sustava u upaljenom gingivnom tkivu lako dospijevaju u krvotok. Brojna istraživanja pokazale su da toksični produkti iz parodontitisa mogu putovati kroz krv i utjecati na udaljena tkiva i organe. Osim toga, tkiva zahvaćena parodontitisom obiluju proupalnim citokinima (kao što su TNE, IL-1b, IFN- γ , PGE2), što omogućuje oslobađanje istih medijatora u krvotok, uzrokujući patološke promjene na udaljenim organima. Studije su također pokazale da pacijenti s parodontitisom imaju više razine leukocita i C-reaktivnog proteina u serumu u usporedbi sa zdravim osobama.

Parodontitis i kardiovaskularne bolesti

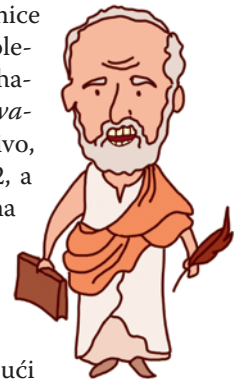
Wu i suradnici proučavali su povezanost zdravlja parodonta i čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti, uključujući lipoproteine visoke gustoće, kolesterol, CRP i fibrinogen u plazmi. Analizom podataka na 10 146 ispitanika, gdje su bili dostupni podaci o kolesterolu i CRP-u, te na 4 461 ispitaniku s podacima o fibrinogenu, utvrđeno je da ugroženo zdravlje parodonta značajno korelira s povišenim razinama CRP-a i fibrinogena. Postoje dva hipotetska razloga za povezanost kardiovaskularnih bolesti s parodontitisom: povećanje razine sistemskog upalnog odgovora i upalnih medijatora te ulazak bakterijskih organizama u krvotok putem oštećenih parodontnih tkiva. Bakterijemija predstavlja značajan rizik, budući da je dokazano da *Streptococcus sanguis* i *Porphyromonas gingivalis* potiču agregaciju trombocita te izravno sudjeluju u infekciji endotela krvnih žila otpuštajući lipopolisaharide

i sudjelujući u formaciji tromboembolusa. Istraživanja provedena na životinjama ukazuju na brže napredovanje aterosklerotičnih promjena kod miševa sa značajnom inokulacijom bakterijom *Porphyromonas gingivalis* pronađenom PCR metodom unutar aterosklerotičkih plakova; parodontopatogene bakterije induciraju proliferaciju vaskularnih stanica, što uzrokuje zadebljanje tunike medije, a proliferacija endotelnih stanica ključna je za lokalnu angiogenezu unutar aterosklerotičnog plaka. Osim toga, apoptozom endotelnih stanica eksponira se bazalna membrana te se na taj način omogućava interakcija trombocita i kolagena te aktivacija tkivnog čimbenika trombokinaze koji je esencijalan čimbenik u stvaranju trombina pomoću fimbrija bakterije *Porphyromonas gingivalis*. Faktori rizika kao što su pušenje, dijabetes, ovisnost i starija dob su zajednički objema bolestima i uklanjanje bilo kojeg od ovih faktora pomaže u napretku liječenja oba stanja. Važno je naglasiti i činjenicu da studije pokazuju da su sistolički i dijastolički tlak viši kod pacijenata koji boluju od parodontitisa. Mehanizmi koji mogu objasniti ovu povezanost uključuju disfunkciju endotela (zbog sistemskog upalnog odgovora), oksidativni stres, upalne medijatore i bakterijemiju. Jockel-Schneider i suradnici 2014. godine svojim istraživanjem došli su do zaključka da pacijenti s parodontitisom imaju veću krutost arterija i manje elastične krvne žile, odnosno da bolesnici s težim oblicima parodontne bolesti imaju niže vrijednosti dilatacije posredovane protokom. Nadalje, naznačeno je da provođenje parodontološke terapije ima pozitivan učinak na smanjenje krvnog tlaka. Važno je naglasiti i da incidencija bakterijemije nakon vađenja zuba varira između 13% i 96%, što predstavlja značajan rizik za oboljenje od infektivnog endokarditisa među rizičnim skupinama. Među organizmima uzročnicima parodontitisa, *Streptococcus viridans* igra najvažniju ulogu u

razvoju infektivnog endokarditisa. Unatoč svim istraživanjima, potrebne su dodatne studije kako bi se potvrdio utjecaj parodontitisa i parodontološke terapije na aterosklerotske kardiovaskularne bolesti.

Parodontitis i Alzheimerova bolest

Alzheimerova bolest kompleksno je stanje koje karakteriziraju brojne fiziološke i stanične promjene u tkivima mozga. Jedna hipoteza vezana uz Alzheimerovu bolest je da neuroinflamacija dovodi do neurodegeneracije s gubitkom kognitivnih funkcija. Smatra se da mikroglijske stanice igraju važnu ulogu u održavanju imunološke homeostaze u mozgu, a prisutnost imunoaktiviranih mikroglijskih stanica koje proizvode pretjerane razine proupalnih medijatora karakteristična je za Alzheimerovu bolest. Proupalni medijatori povećavaju proizvodnju amiloida-beta i mogu dovesti do neurotoksičnih promjena. Zaključno, ako bakterije, njihovi virulentni faktori ili lokalno proizvedeni citokini dođu do mozga putem krvotoka tj. kroz fenestrirane kapilare krvno-moždane barijere, mogu potaknuti mikroglijske stanice na proizvodnju ranije navedenih medijatora, što može rezultirati povećanom produkcijom amiloida-beta i neurodegeneracijom (istraživanja su pokazala da se oralne bakterije mogu izolirati iz ateroma karotidnih arterija). Bakterije uzrokuju povećanu upalu mozga aktivirajući leptomeningealne stanice koje reagiraju na upalne molekule, uključujući lipopolisaharide. *Porphyromonas gingivalis*, za ulazak u moždano tkivo, koristi se receptorima 4 i 2, a lipopolisaharidi vežu se na MD2 (limfocitni antigen 96). Kronična stimulacija neuronskih završetaka dovodi do oštećenja moždanog tkiva, indicirajući





aktivnost glija stanica i astrocita, a posljedica kaskade reakcija poticanje je daljnje neuroinflamacije. Druge parodontopatogene bakterije također su dokazane u različitim tkivima mozga, uključujući organizme crvenog kompleksa kao što su *T. denticola* i *T. forsythia*. Osim toga, antitijela protiv *P. gingivalis*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* i *P. intermedia* identificirana su u mozgovima ispitanika s Alzheimerovom bolesti. *Treponema denticola* je otkrivena u trigeminalnim ganglijama, kako kod ispitanika s Alzheimerovom bolesti, tako i kod kontrolnih uzoraka, što sugerira da *Treponema* može inficirati mozak putem grana trigeminalnog živca. Shen i suradnici su otkrili da je gubitak zuba čimbenik rizika koji može biti pozitivno povezan s povećanim rizikom od demencije kod starijih osoba, dok su Oh i suradnici otkrili da veći broj preostalih zuba može biti povezan s manjim rizikom od razvoja demencije kasnije u životu. Unatoč nedostatku dokaza o utjecaju parodontitisa na razvoj bolesti,

od vitalne je važnosti poboljšati oralno zdravlje osoba s Alzheimerovom bolesti i pružati redovitu stomatološku i parodontološku skrb. Suradnja između stomatologa i neurologa također je potrebna kako bi se osigurala što bolja skrb za pacijenta.

Parodontitis i diabetes melitus

Šećerna bolest tipa 1 (DM1), poznata i kao inzulin-ovisan dijabetes ili juvenilni dijabetes, karakterizira idiopatski ili autoimuni uzrok koji rezultira uništenjem β -stanica pankreasa. Iako se može dijagnosticirati u bilo kojoj dobi, DM1 često se pojavljuje kod djece, adolescenata i mladih odraslih osoba, a prema Američkoj dijabetičkoj asocijaciji, šećerna bolest tipa 1 čini oko 5-10% svih slučajeva dijabetesa. Brojna klinička istraživanja ukazuju da je dijabetes melitus čimbenik rizika za učestalost, napredovanje i ozbiljnost parodontne bolesti. Prema nekim autorima, parodontna bolest se smatra šestim najčešćim komplikacijama dijabetesa. Zajednička značajka parodontitisa i dijabetesa jest pretjerana produkcija proupalnih medijatora, a visoke razine C-reaktivnog proteina zabilježene su u pretih ljudi s inzulinskom rezistencijom. Povišena koncentracija upalnih parametara, posebice tumorskog faktora nekroze (TNF- α) pridonosi razvoju inzulinske rezistencije te vodi k slabijoj kontroli glikemije. Posljedično povišeno upalno stanje u dijabetesu doprinosi, kako mikrovaskularnim, tako i makrovaskularnim komplikacijama. S druge strane, sulkusna tekućina, koja se izlučuje u gingivni sulkus koji okružuje svaki zub, sadrži povišenu razinu glukoze u usporedbi sa zdravim ljudima, stoga pojedine studije na taj način objašnjavaju povišenu incidenciju karijesa kod oboljelih, što daljnjim komplikacijama može voditi k gubitku zubi. Ipak, najveći utjecaj dijabetesa očituje se na parodontnom ligamentu. Naime, patofiziološki dolazi do promjena funkcija

stanica imunološkog sustava, promjena metabolizma kolagena, prisutnosti hiperlipidemije te kompromitiranog cijeljenja rana. Posljedično su kompromitrane adhezija, kemotaksija i fagocitoza, a bakterijski utjecaj je pojačan. Dolazi i do pretjeranog odgovora na bakterijske antigene, što vodi pretjeranom imunološkom odgovoru te ubrzanom oštećenju parodonta. Hiperglikemija vodi i promjenama u metabolizmu kolagena; uslijed taloženja krajnjih proizvoda uznapredovale glikolizacije u tkivu ili stijenkama krvnih žila kompromitiran je odgovor parodonta na reparatorne zahtjeve, a novosintetizirani kolagen brže se razgrađuje uzrokom povišene razine enzima kolagenaze. Zaključno, hiperlipidemija, kao posljedica hiperglikemije, izravno i neizravno utječe na povećanu proizvodnju proupalnih medijatora, citokina i IL-1 β što dovodi do povećane inzulinske rezistencije, a samim time vodi i potencijalnim komplikacijama bolesti. Također, zamijećena je povećana sklonost parodontitisu kod ljudi s lošom kontrolom glukoze u krvi, a DM1 ispitanici s povišenim razinama HbA1c povezani su s povećanim indeksom plaka, dubinama sondiranja > 3 mm te značajnim gubitkom pričvrstka u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Parodontitis i komplikacije u trudnoći

Napretkom trudnoće, amnionska tekućina postaje sve zasićenija prostaglandinima i citokinima poput TNF- α i IL-1, čije razine rastu sve dok ne dostignu kritičnu koncentraciju koja može uzrokovati rupturu amnionskih ovojnica i pokrenuti kontrakcije maternice te dilataciju cerviksa, odnosno porođaj. Na osnovu toga može se zaključiti da su normalna trudnoća i početak porođaja pod izravnim utjecajem proupalnih citokina. Stoga, u slučajevima infekcija, koje uključuju i parodontitis, može doći do povećanja razina proupalnih citokina, što može kao reperkusiju imati utjecaj na

trudnoću i njen daljnji tijek. Iako je parodontitis upalni proces koji se odvija izvan fetoplacentne jedinice postoje dva mehanizma koja objašnjavaju moguću povezanost parodontitisa s neželjenim ishodom trudnoće, poput prijevremenog porođaja. Prvi mehanizam uključuje direktan put infekcije do fetoplacentne jedinice u kojem patogeni povezani s parodontitisom, zajedno sa svojim faktorima virulencije, putem krvi mogu dospjeti do fetoplacentne jedinice. Tamo započinju ektopičnu infekciju i pokreću lokalni upalni odgovor, što rezultira povećanom sintezom proupalnih citokina. Drugi mehanizam je indirektni put, pri kojem proupalni citokini sintetizirani u gingivi i parodontnom tkivu zahvaćenom infekcijom ulaze u sistemsku cirkulaciju. Kroz hematogenu diseminaciju, ovi citokini mogu doći do fetoplacentne jedinice ili, putem cirkulacije, do jetre, gdje stimuliraju sistemni upalni odgovor s posljedičnim povećanjem sinteze proupalnih medijatora akutne faze, posebice CRP-a. Nedavna istraživanja provedena



na štakorima ukazuju da infekcija bakterijom *Porphyromonas gingivalis* u gravidnih štakora uzrokuje prijevremeni porođaj sa smanjenom porođajnom težinom mladunčadi. Štakori zaraženi bakterijom *Porphyromonas gingivalis* imali su značajno manju tjelesnu masu tijekom gestacije u usporedbi s kontrolnom skupinom. Uz to, infekcija bakterijom *Porphyromonas gingivalis* uzrokovala je različite biomolekularne promjene, uključujući povećane razine nekih serumskih interleukina (IL-1 β i IFN). Još jedna od ozbiljnijih komplikacija trudnoće koja je usko povezana s parodontitisom je preeklampsija. Iako razlozi nastanka nisu do kraja razjašnjeni, brojna istraživanja povezala su povećan rizik s povišenim razinama C-reaktivnog proteina indicirajući da parodontna infekcija može uzrokovati povećanu razinu ranije navedenog upalnog parametra. Budući da se placentalna hipoksija također navodi kao potencijalni uzrok toga stanja, istraživanje koje je ukazalo na smanjen ukupni antioksidativni kapacitet u žena s preeklampsijom, a koje istodobno boluju od parodontne bolesti, za razliku od kontrolne skupine, također predlaže podatak kako parodontna infekcija može pridonijeti nastanku preeklampsije.


Zaključak

Znanost je u području parodontologije dostigla značajan napredak, uključujući koncept „parodontne medicine“ koji snažno povezuje parodontitis s oralnim i sistemskim zdravljem, stoga je jasno da se posljedice utjecaja parodontitisa sve više smatraju relevantnima od strane zdravstvenih stručnjaka, iako nedostaju konačni dokazi o ulozi parodontitisa u većini kroničnih sistemskih bolesti. Međutim, istraživanja provedena u posljednjim desetljećima jasno su pokazala da je

razumijevanje etiopatogeneze parodontitisa evoluiralo s isključivo bakterijskog na holistički pristup. S obzirom na sve veću spoznaju o parodontnim bolestima, pružanje „personaliziranog parodontnog liječenja“ postaje ključan pojam. U nadolazećim godinama, kako bi se postiglo učinkovito liječenje parodontnih bolesti, bit će od iznimne važnosti pažljivo analizirati individualne promjenjive rizike poput pušenja, kontrole dijabetesa i prehrane, što će, kroz personalizirani pristup, sigurno poboljšati dugoročne rezultate terapija i kvalitetu skrbi za pacijente na lokalnoj i sistemskoj razini. Međutim, bit će potrebna istraživanja u različitim populacijama kako bi se bolje razumjela povezanost između sistemskih bolesti i parodontitisa te utjecaj koji parodontitis ima na etiologiju, progresiju i uspjeh terapije pojedinih sistemskih bolesti.

Literatura:

1. Isola G, Santonocito S, Lupi SM, Polizzi A, Scalfani R, Patini R et al. Periodontal Health and Disease in the Context of Systemic Diseases. *Mediators Inflamm.* 2023 May 13;2023:9720947.
2. Rahimi A, Afshari Z. Periodontitis and cardiovascular disease: A literature review. *ARYA Atheroscler.* 2021 Sep;17(5):1-8.
3. Bouziane A, Lattaf S, Abdallaoui Maan L. Effect of Periodontal Disease on Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2023 Oct 1;15(10):e46311.
4. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012 Jan;55(1):21-31.
5. Starzyńska A, Wychowański P, Nowak M, Sobocki BK, Jereczek-Fossa BA, Słupecka-Ziemilska M. Association between Maternal Periodontitis and Development of Systemic Diseases in Offspring. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 24;23(5):2473.



Što je transplatacija mitohondrija i za što nam služi?

Magdalena Jambrošić

Mitochondrij je stanični organel koji se još naziva i „elektranom“ same stanice. Na membranama ovog organela i u njemu samom zbivaju se stanični procesi kao što su oksidativna fosforilacija i prijenos elektrona koji su zaslužni za stvaranje energije, a ima i ulogu u metaboličkim procesima kao što su urejin ciklus, glukoneogeneza, oksidacija masnih kiselina i ciklus limunske kiseline (Krebsov ciklus).

Oštećenje mitochondrija, koje nastaje mutacijom jezgrene i mitochondrijske DNA, može dovesti do razvoja takozvanih mitochondrijskih bolesti koje mogu zahvatiti bilo koju dobnu skupinu i značajno narušiti kvalitetu života oboljeloj osobi. Smatra se da jedna u 5 tisuća osoba boluje od mitochondrijskih bolesti, ali da je u stvarnosti broj oboljelih mnogo veći od navedenog omjera. Ovi tipovi bolesti primarno zahvaćaju živčani sustav te mišićno i koštano tkivo. Neki od primjera mitochondrijskih bolesti jesu Legihov sindrom i Leberova optička nasljedna neuropatija. Brojna stanja kao što je manjak kisika u tkivim (ishemija) i Parkinsonova bolest dijele zajedničko obilježje u svojoj patofiziologiji bolesti, a to je prisustvo nefunkcionalnih mitochondrija. Transplantacija mitochondrija jest jedan od najinovativnijih terapijskih pristupa, no može li ova metoda zaista postati standard u liječenju kompleksnih bolesti?

O samoj transplantaciji mitochondrija

Transplantacija mitochondrija je jedan od najnovijih terapijskih pristupa za rješavanje navedenih zdravstvenih problema. Ovaj pristup temelji se na izolaciji zdravih i funkcionalnih mitochondrija koje se transplantiraju u oštećena tkiva ili stanice, no ova metoda još nailazi na brojne izazove.



Prvenstveno je potrebno izolirati funkcionalne, neoštećene mitochondrije visokog stupnja čistoće. Za izolaciju samih mitochondrija potrebno je koristiti kulturu stanica ili uzgojeno tkivo, transplantacija može biti autologna (uzima se zdravo tkivo osobe na kojoj se vrši transplantacija) ili alogenička (uzimaju se zdravi i funkcionalni mitochondriji druge osobe).

Za izolaciju mitochondrija se najviše koriste tehnike kao što su diferencijalno centrifugiranje i centrifugiranje s gradijentom čistoće. Centrifugiranje s gradijentom čistoće se temelji na separaciji radi razlike u gustoći, ova metoda pruža mitochondrije visoke čistoće, a nedostaci su što je ova tehnika dugotrajna i može naštetiti metaboličkoj funkciji mitochondrija. Stupanj čistoće se odnosi na to da se prilikom izolacije nađe što manje onečišćenja kao što su lizosomi, jezgre, proteini i dijelovi staničnine membrana, a što veći udio mitochondrija. Diferencijalno centrifugiranje se temelji na razlici u masi čestica, a više je preferirana tehnika izolacije mitochondrija. Pruža veći broj mitochondrija i mnogo je brža, no jedan od nedostataka jest to što su oni manjeg stupnja čistoće.

Najnovija metoda koja se primjenjuje za izolaciju i ubrizgavanje tj. prijenos mitochondrija u stanice primatelja jest korištenje magnetskih perlica. Naime na mitochondrijskoj membrani se može pronaći protein TOM22, jedan od proteina u kompleksu translokaze koja pomaže u premeštanju drugih molekula na membrani mitochondrija, antitijela za navedeni protein se u kombinaciji sa magnetskim zrcima koriste za lakšu izolaciju mitochondrija s većim stupnjem čistoće. Navedena magnetska zrnca s antitijelima se koriste i za lakši transport čestica u donorske stanice.

Sam prijenos izoliranih mitohondrija u *in vivo* istraživanjima tj. istraživanjima sa živim organizmom se vrši direktnim ubrizgavanjem u tkivo. U *in vitro* testovima tj. testovima nad uzgojenim stanicama ili tkivom se koriste različite metode kao što su:

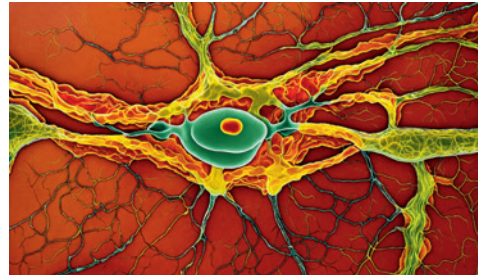
- Ko-inkubacija sa stanicama primateljicama
- Korištenje magnetskih zrnaca u kombinaciji s antitijelima za membranski mitohondrijski protein TOM22, ova metoda još ima i naziv „Magnetomito-transfer“
- Korištenje polimera glukoze-dekstrana; dekstran se pokazao efikasnim u zaštiti mitohondrija na putu do stanica primateljica čime se povećao unos u ciljane stanice
- Korištenje penetrirajućih peptida kao što je primjerice Pep-1 je poboljšao unos mitohondrija za 75% u stanice u usporedbi sa onim golim mitohondrijama
- Fototermalna nanooštrica

Navedene metode se koriste u *in vitro* istraživanjima koja su poprilično značajna za bolje razumijevanje same funkcije mitohondrija i transplatacije. Općenito *in vitro* istraživanja su puno bolje etički prihvaćena i pristupačnija.

Put i prijenos mitohondrija u stanicama

Mitohondrij nije statičan organel, već je poprilično dinamičan. Vršiti procese fizije (razdjeljivanja na dva dijela) i fuzije (spajanje s drugim mitohondrijem). Ubrizgavanjem novog zdravog mitohondrija dolazi do procesa fuzije koji se češće odvijaju od fizije. Proces fuzije tj. spajanja dva mitohondrija povećava proizvodnju ATP-a i metaboličku aktivnost, dok proces fizije služi za odstranjivanje oštećenih mitohondrija.

Transfer mitohondrija u stanice se primarno vrši pomoću raznih vezikula i tunelskih nanotubula koji se ponašaju kao mostići



između stanica i sudjeluju u prijenosu lipida, proteina i ostalih staničnih komponenti. Ova dva načina su jedan od važnijih primjera stanične komunikacije koja je bitna za održavanje homeostaze, stvaranju imunoloških odgovora i slično.

Prema istraživanjima, donorske stanice sa zdravim mitohondrijem mogu prepoznati signale onih oštećenih koje dozivaju u pomoć. Savršen primjer tog transfera se događa prilikom ishemijske koja je uzrokovana moždanim udarom, gdje astrociti (vrsta gljiva stanica) oštećenim neuronima daju svoje zdrave mitohondrije.

U kontekstu transplatacije mitohondrija veoma je važno razumijeti princip stanične komunikacije i način transfera mitohondrija radi lakše optimizacije i boljeg razumijevanja ove metode.

Istraživanja

Prema brojnim istraživanjima poprilično je teško negirati djelotvornost transplatacije zdravih i funkcionalnih mitohondrija. Dokazano je da direktna transplatacija mitohondrija ima pozitivne učinke. *In vivo* istraživanje znanstvenika Jamesa McCullyja i njegovog tima 2009. godine na modelima zečeva koji su imali induciranu ishemijsku srca dokazalo je da direktno ubrizgavanje mitohondrija u tkivo zečeva je napravilo značajni napredak u oporavku. Ovaj događaj je pokrenuo niz *in vivo* istraživanja utjecaja transplatacije mitohondrija u različitim organima kao što su jetra i pluća.

Nekoliko godina kasnije pod vodstvom McCullya provedena je prvo autologna transplatacija mitohondrija u borbi protiv srčane ishemije koja je bila posljedica operacije srca. Četiri od pet pacijenata je pokazalo znatan napredak u svom stanju i nisu trebali pomoć ekstrakorporalne membranske oksigenacije.

U kontekstu mitohondrijskih bolesti transplatacija mitohondrija ima raznolike implikacije. Mitohondrijske bolesti primarno imaju genetsku komponentu i nasljeđuju se, ali u nekim slučajevima vanjski čimbenici mogu dovesti do njihovog razvoja. S obzirom da genetička komponenta ima veliku ulogu, došlo je do razvoja metoda za transfer mitohondrija u ranim stadijima začeća. Jedan od najboljih primjera jest „pronuklearni transfer“ gdje se jezgra oplodjene jajne stanice premjesti u citoplazmu donorske jajne stanice koja sadrži zdrave mitohondrije. Ovim putem osobe koje imaju oštećene mitohondrije ili mitohondrijsku bolest mogu imati zdrave potomke, no ipak ova metoda je visokorizična i za sobom povlači brojna etička pitanja.

Transplatacija mitohondrija se pokazala djelotvornom u brojnim istraživanjima na različitim organima i kao alat u borbi protiv Parkinsonove bolesti, mišićnih

distrofija pa sve do nepolodnosti. Sva klinička ispitivanja provedena na životinjama su se pokazala veoma uspješnim te se danas sve više klinički ispituje potencijal transplatacije kod stanja kao što su srčana i moždana ishemija.

Provedeno istraživanje na štakorima u koje su bili transplahirani funkcionalni mitohondriji pokazalo je pozitivne rezultate. Sinteza ATP-a se znatno povećala, količina slobodnih radikala smanjila te se kod štakora mogla vidjeti znatno bolja motorika i kognitivna sposobnost nego prije tretiranja. Pozitivni rezultati ovog istraživanja daju približan odgovor na pitanja znanstvenicima može li se starenje zaustaviti, barem djelomično.

Što nas ograničava?

Transplatacija mitohondrija nosi sa sobom visok potencijal, no i dalje postoje brojni izazovi u realizaciji ove medicinske metode. Koja su to ograničenja?

Prvenstveno, mitohondrij je organel koji ukoliko je izoliran s vremenom eksponencijalno gubi na svojoj funkcionalnosti, što je najbitnija stavka u transplataciji. Ovaj problem se nastoji riješiti korištenjem posebnih puferskih otopina i idealne temperature pri kojoj bi ostali funkcionalni.

Dovidjenja starenje...ili?

Biti zauvijek mlad je bila najveća želja brojnih znanstvenika i likova iz književnosti, a i samog društva danas. Starenje osim brojnih estetskih problema uzrokuje i kompleksne bolesti kao što su Parkinsonova i Alzheimerova bolest, gubitak sluha i kardiovaskularne bolesti. Starenje jest proces koji je na staničnoj razini karakteriziran s mutacijama DNA, oksidativnim stresom i oštećenjem staničnih organela. Starenjem dolazi do mutacija mitohondrijske DNA pri čemu dolazi do disfunkcije u samom radu mitohondrija, što je karakterizirano povećanom količinom slobodnih radikala i samim time povećanjem oksidativnog stresa. Osim promjena u samoj sekvenci DNA, važno je razumjeti da promjena epigenetskih faktora ima ulogu u procesu starenja. Epigenetika objašnjava gensku regulaciju koja nije regulirana kodom u DNA, starenjem dolazi do smanjena regulacije nekih gena što utječe na funkcionalnost stanice. Više o ovome možete pročitati u drugome tekstu u rubrici, "Što je starenje? Pitanje staro kao i vrijeme".

Etički problemi

Mnoga etička pitanja okružuju ovaj problem, kao što je slučaj i kod transplantacije koštane srži. Transplantacija bilo kojeg genetičkog materijala u drugi organizam uvijek za sobom povlači brojna etička pitanja. Jedno od njih je tko bi bio donor mitohondrija, s obzirom da autologna transplantacija nije moguća kod nekih oboljelih s obzirom na nefunkcionalnost mitohondrija, a u drugu ruku najsigurnija u pitanju imunoloških reakcija. Postavlja se i pitanje pristanka te je li oboljela osoba spremna pristati na terapiju koja još nema poznate dugoročne posljedice na ljudsko zdravlje.

Zatim se postavlja pitanje oko standardizacije i samog protokola uzgoja i transplantacije mitohondrija, no ovdje dolazi do brojnih novih problema kao što su kompatibilnost mitohondrija s donatorom i potencijalnim imunološkim reakcijama gdje može doći do odbacivanja transplantiranog sadržaja. Korištenje autolognog tkiva je najmanje rizično za stvaranje imunološke reakcije, no kod oboljelih koji u svakom tkivu imaju oštećene mitohondrije nije preporučljivo. Potencijalno rješenje za problem imunoloških reakcija jest korištenje liposomalnih čestica. Liposomalne čestice su čestice nanometarskih dimenzija koje su okružene lipidnim slojem, a u unutrašnjosti se nalazi vodeni medij, danas imaju široku primjenu u farmaceutskoj industriji.

Najbitniji problem koji koči uvođenje transplantacije mitohondrija jest nedostatak podataka o dugoročnim učincima ove metode te nedovoljan broj kliničkih ispitivanja i znanja za ovaj poprilično kompleksan proces.

Zaključak

Iako zvuči obećavajuće, transplantacija mitohondrija treba još proći brojna klinička ispitivanja, unatoč izazovima ova metoda nosi visok potencijal u borbi protiv mitohondrijskih bolesti, očuvanju ljudskog zdravlja i borbi protiv starenja. S obzirom da je metoda relativno nova, nedostatak podataka o dugoročnom učinku te potencijalnim posljedicama na ljudsko zdravlje će ipak odužiti standardizaciju ove metode i njeno uvođenje u rutinske pothvate u bliskoj budućnosti.

Izvori:

1. Kim JS, Lee S, Kim WK, Han BS. Mitochondrial transplantation: an overview of a promising therapeutic approach. *BMB Rep.* 2023;56(9):488-495. doi:10.5483/BMBRep.2023-0098. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10547968/#ref42>
2. Zhang TG, Miao CY. Mitochondrial transplantation as a promising therapy for mitochondrial diseases. *Acta Pharm Sin B.* 2023;13(3):1028-1035. doi:10.1016/j.apsb.2022.10.008. <https://www.sciencedirect.com.ezproxy.nsk.hr/science/article/pii/S2211383522004257>
3. Caicedo A, Aponte PM, Cabrera F, Hidalgo C, Khoury M. Artificial Mitochondria Transfer: Current Challenges, Advances, and Future Applications. *Stem Cells Int.* 2017;2017:7610414. doi:10.1155/2017/7610414. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511681/>
4. Medicine: Current Challenges and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24:1969. doi:10.3390/ijms24031969 <https://doi.org/10.3390/ijms24031969>
5. Phua QH, Ng SY, Soh BS. Mitochondria: A Potential Rejuvenation Tool against Aging. *Aging Dis.* 2024;15(2):503-516. doi:10.14336/AD.2023.0712.



CROMSIC PROFESIONALNE RAZMJENE
STUDENATA MEDICINE

Mjesec dana u Helsinkiju

Aurora Vareško, Marin Cvitić

Studentski život pruža brojne prilike za osobni i profesionalni razvoj, a sudjelovanje u međunarodnim razmjenama svakako je jedan od najzujbudljivijih načina da proširimo svoje horizonte. Među najistaknutijim programima za studente medicine u Hrvatskoj su CroMSIC razmjene, koje studentima omogućuju da steknu nova iskustva i bolje upoznaju zdravstvene sustave u različitim zemljama. Kroz ovaj program, studenti imaju priliku raditi u bolnicama širom svijeta i iz prve ruke naučiti kako funkcioniraju razni medicinski sustavi i prakse. U ovome tekstu čitat ćete o iskustvima s profesionalne razmjene na bolničkom odjelu, a u prošlom broju možete pronaći tekst dviju studentica koje su sudjelovale na znanstvenim razmjenama, u laboratorijima.

Kako otići na CroMSIC profesionalnu razmjenu?

CroMSIC omogućuje studentima medicine da sudjelovanjem na predavanjima, radionicama, vršnjačkim edukacijama i kroz volontiranje skupljaju bodove u njihovoj aplikaciji. Prikupljeni bodovi omogućuju prijavu na natječaj za razmjene, koji se svake jeseni otvara za profesionalne (SCOPE) i znanstvene razmjene (SCORE). Profesionalne razmjene namijenjene su studentima s kliničkih godina (studenti s četvrte godine i više), dok su znanstvene dostupne svim godinama studija. Proces prijave odvija se u lokalnim i nacionalnim krugovima. Najprije se provode lokalni krugovi, u kojima studenti biraju razmjenu unutar svoje podružnice CroMSIC-a. Nakon završetka svih lokalnih krugova održava se nacionalni krug, gdje preostala mjesta mogu birati studenti iz svih podružnica CroMSIC-a diljem Hrvatske. Prilikom prijave bira se država i mjesec za razmjenu, a studenti s više bodova imaju prednost. Kada se potvrdi željena razmjena, pristupa se IFMSA portalu za

razmjene, gdje je ključno što prije ispuniti i poslati *Card of Documents (CoD)*. Ovaj korak osigurava mjesto u željenom mjesecu, gradu i na odjelu, jer sustav funkcionira po principu "tko prvi – njegovo". Studenti odabiru tri preferirana grada i četiri odjela. Najkasnije osam tjedana prije početka razmjene stiže *Card of Acceptance (CA)*, koji potvrđuje gdje je student prihvaćen (u koji grad, na koji odjel, gdje će biti smješten i ostale važne informacije), a zatim se slanjem *Card of Confirmation (CC)* potvrđuje sudjelovanje na razmjeni. Razmjena uključuje osigurani smještaj i minimalno jedan obrok dnevno tijekom radnog tjedna. Smještaj varira od studentskih domova i obiteljskog smještaja do hostela, ovisno o tome u koju državu idete.

Zašto smo izabrali Finsku?

Marin i ja odlučili smo otići u Finsku zbog visoke kvalitete života i izvrsnog zdravstvenog sustava, koji se smatra jednim od najboljih na svijetu. Finska je poznata po pristupu zdravstvu, koji je istovremeno inovativan i efikasan, a to je bilo posebno privlačno za nas jer smo htjeli steći profesionalno iskustvo u zemlji koja je pri samom vrhu u pružanju zdravstvene skrbi. Također, priroda je bila jedan od ključnih faktora u našoj odluci. Finska je zemlja tisuću jezera, predivnih šuma i polarne svjetlosti. Osim toga, redovito je na vrhu lista najsretnijih zemalja svijeta, a stabilnost, socijalna sigurnost i opća kvaliteta života učinile su je još privlačnijom destinacijom. Kada smo se odlučili za Finsku, Helsinki nam je bio prvi prioritet, a sretni smo što smo njega i dobili. Marin je odradio svoju razmjenu na odjelu anestezije u Helsinki University Hospital (HUS), što mu je bio prvi izbor, dok sam ja bila na odjelu radiologije, koji mi je bio treći izbor. Na razmjeni su osim nas bili još dvoje studenata iz Portugala, jedna studentica iz Slovenije i dvoje studenata iz Jordana. Razmjena



je započela 1. kolovoza, a na aerodromu nas je dočekala naša kontakt osoba, Rosa. Pomogla nam je smjestiti se i dala nam džeparac, koji smo koristili u studentskoj menzi za ručak. Nakon što smo se smjestili, Rosa nas je povela u razgled bolnice i našeg kvarta, pokazujući nam sve važno za svakodnevni život i rad u Helsinkiju.

Helsinki University Hospital - najveća bolnica u Finskoj

Sljedeći dan, rano ujutro, Rosa nas je otpratila do bolnice gdje smo započeli razmjenu. Iako su bolnica i naš smještaj bili udaljeni samo 15-20 minuta pješke, ili nešto manje biciklom, ona je htjela biti sigurna da se osjećamo ugodno i dobro upoznamo okolinu. U bolnici su nas čekali naši mentori koji su nas upoznali s time što ćemo raditi i kako će izgledati naša razmjena u HUS-u. Marin je bio smješten na odjelu anestezije u Meilahti Tower Hospital, koji je samo jedna od mnogih sastavnica HUS-a, dok sam ja

bila na odjelu radiologije. Posebnost moje razmjene bila je u tome što nisam provela svih četiri tjedna na jednom odjelu, nego sam obišla različite odjele radiologije u sklopu nekoliko bolnica HUS-a. Prvi tjedan sam provela na torakalnoj i kardijalnoj radiologiji u Meilahti Tower Hospital, drugi tjedan na dječjoj radiologiji u New Children's Hospital, treći na UZV abdomena u Meilahti Tower Hospital, a četvrti na muskuloskeletnoj radiologiji u Meilahti Bridge Hospital.

Zadivio nas je opseg HUS-a, s obzirom na to da je Helsinki po broju stanovnika manji od Zagreba. Iako je relativno mali grad, u Helsinkiju se nalazi čak 17 bolnica koje su dio Sveučilišne bolnice Helsinki. Osim toga, bolnice u Helsinkiju surađuju u velikim međunarodnim istraživačkim projektima i smještene su u modernim zgradama koje se kontinuirano nadograđuju. Zanimljivo je i da, zbog veličine kompleksa, HUS ima čak četiri različite menze za zaposlene i studente. Unatoč tomu što je



Helsinki manji u odnosu na neke druge europske prijestolnice, njegov bolnički sustav ima svjetsku reputaciju i konkurira s najvećim svjetskim centrima u pogledu kvalitete zdravstvene skrbi.

Marin je imao priliku praksu odraditi na klinici za ortopediju i traumatologiju, na odjelu anesteziologije, gdje je većinom bio u operacijskoj sali, promatrao postavljanje raznih regionalnih blokova i pratio doktore po odjelu intenzivne. Finski studenti medicine mogu svojevolumno doći na praksu na odjel anesteziologije, koja traje mjesec dana i služi kao neki oblik pretpripreme za specijalizante, tako da je sustav dobro opremljen za praktično obrazovanje studenata. To uključuje svakodnevno obavljanje minimalno 2 ventilacije, postavljanja venskog puta i intubacije, kao i razgovore s mentorom o konkretnim vještinama, ali i teoriji. Zanimljivo je to što u Finskoj anesteziolozi ne moraju biti u sali tijekom cijele operacije, već samo tijekom indukcije, buđenja i eventualnih komplikacija,

tako da je cijelo okruženje dosta dinamično i lako je ispuniti vrijeme. S druge strane, moj rad uključivao je pristup bolničkom informacijskom sustavu, gdje sam samostalno pregledavala nalaze i anamneze pacijenata. Iako je sustav bio na finskom, što mi je u početku stvaralo poteškoće, brzo sam se snašla i iskoristila svaku priliku za učenje. Osim toga, prisustvovala sam mnogim interesantnim zahvatima na radiologiji, od torakocenteze do pretrage gutanja s kontrastom, postavljanja drena pod kontrolom ultrazvuka u jedinici intenzivne njege, fluoroskopiji i kolonografiji, a ono što me možda najviše dojmilo i u čemu sam najviše sudjelovala bili su ultrazvučni pregledi mozga novorođenčadi u ambulanti i na odjelu za intenzivno liječenje novorođenčadi.

Naši radni dani počinjali su rano – Marin je morao biti u bolnici u 7:45, a ja bih dolazila u 8:00. Nakon nekoliko sati rada, obično bismo imali pauzu za ručak između 11 i 12 sati, nakon čega bismo se, ovisno o

danu, vraćali na odjele ili iskoristili dan da istražujemo Helsinkiju.

Mentori i doktori, ali i ostalo osoblje HUS-a, pristupili su nam jako prijateljski i ljudski. Svi su bili pristupačni, spremni podijeliti svoje znanje, a atmosfera u bolnici bila je opuštena. Studenti medicine u HUS-u imaju priliku učiti i razvijati se u visoko stimulirajućem okruženju, s puno "hands-on" pristupa. Što se tiče odnosa doktor-pacijent, doktori se pacijentima predstavljaju imenom, što nas je iznenadilo u odnosu na našu praksu. Osim toga, radni dan doktora je jasno strukturiran i završava oko 15 sati, a prekovremeni rad je iznimno rijedak. Ako se i dogodi da

doktori ostanu raditi prekovremeno, za to su pošteno plaćeni. Dobili smo dojam da ovakav sustav pruža doktorima mogućnost ravnoteže između profesionalnog i privatnog života, što je kod nas često zanemareno, a sve više želimo tomu težiti.

Jedan naš prosječan dan u Helsinkiju

Nakon što smo završili praksu u bolnici, ostatak slobodnog vremena iskoristili smo za istraživanje Helsinkija. Grad je izvršno povezan javnim prijevozom, iako je za naše standarde prilično skup. Zbog toga smo se odlučili za bicikle koje su bile dostupne na svakom koraku, a bile su povoljne za neograničeno korištenje. Helsinkij je



biciklistički raj, s mnogim biciklističkim stazama koje povezuju sve dijelove grada. Dnevno bismo nakon bolnice prešli i više od deset kilometara istražujući.

Tijekom kolovoza, Helsinki je bio domaćin zanimljivog kulturnog događaja – Noći umjetnosti (Night of the Arts). Ovaj događaj nudi nevjerovatnu priliku da uživate u različitim umjetničkim izvedbama, radionicama i uličnim performansima diljem grada. Bilo je nevjerovatno doživjeti glazbene i kazališne nastupe, zanimljive projekcije filmova, ali i raznolike izložbe i koncerte koji su obogatili svaki kutak Helsinkija i njegovih satelitskih gradova, Espooa i Vantaa. Taj dan su ulazi u muzeje, galerije i kina bili besplatni, što smo dobro iskoristili. Jedna od najposebnijih izvedbi dana bio je koncert glazbenog projekta BASSO koji je okupio zbor od više od stotinu basova, puhače i električne basiste, na stepenicama Helsinkinške katedrale.

Nekoliko poslijepodneva proveli smo u knjižnici Oodi, jednom od simbola Helsinkija. Oodi nije samo knjižnica, ona je centar za kreativnost, učenje i druženje. Zgrada je impresivna, s ogromnim prozorima, a u oko nje nalaze se igrališta, travnjaci za druženja, puno cvijeća. Posjetitelji mogu koristiti besplatna računala, radne prostore za razne aktivnosti (od čitaonica do soba za sastanke, kuhinje, studija za snimanje glazbe, igranje videoigrica, uglavnom svašta), uživati u izložbama, sudjelovati na radionicama ili jednostavno opuštati uz društvene igre i kavu. U knjižnici se mogu čak i besplatno posuđivati lopte, skateboardovi, bicikli... Kada smo prvi put došli do Oodija, ispred zgrade održan je flash mob čemu je bilo zabavno svjedočiti jer nikada to nismo vidjeli uživo. Oko Oodija održan je i orijentacijski dan studenata medicine koji je koncipiran tako da su bruoši nasumično podijeljeni u grupice, a svaka grupa treba predstavljati neku od specijalizacija. Grupice dobiju online



mapu na kojoj je označeno gdje se nalaze određene studentske udruge i sekcije, a svaka od njih im organizira nekakvu aktivnost ili izazov koju su trebali proći kako bi skupili potpis da su sudjelovali. Sekcije nisu kao kod nas, nego su usmjerene na interese studenata izvan medicine, pa tako postoji i "wine tasting club", sekcija za organizaciju partija, sekcije za umjetnost... Mi smo na orijentacijskom danu bili dio FiMSIC grupice, ekvivalent hrvatskom CroMSIC-u, a bruoši su na našoj postaji trebali oblikovati granice države koja im je bila dodijeljena uz pomoć špage, što se ocjenjivalo. Nakon što su postavili oblik države, zajednički su oko plahte lansirali plišanog medvjedića unutar tih granica.

Rabbit hole

Ono što nas je još dojmilo bio je način na koji su zečevi neizostavan dio gradskog života. Iznenadilo nas je da su zečevi doslovno posvuda - u parkovima, po cesti, u samom centru grada, pa čak i oko bolnice, a mačke nismo vidjeli nigdje.

Prognoze vremena

S obzirom na to da se u Finskoj nalazi više od 188.000 jezera, to značajno utječe na vremenske uvjete koji se brzo i lako mijenjaju. Jezera stvaraju specifične mikroklimu koje uzrokuju nagle promjene vremena, od magle do pljuskova. Osim toga, Helsinki je poznat po vjetrovima s Baltičkog mora što još dodatno jako utječe na prognozu. Zbog te nepredvidivosti, prognoza vremena u Finskoj je većinom nepouzdana, pa treba i više puta dnevno provjeravati prognozu ako želite znati što vas čeka taj dan!

Tijekom mjeseca, provodili smo vrijeme uživajući u zalascima sunca koji su bili nevjerovatni. Dani su nevjerovatno brzo postajali sve kraći, prvog u mjesecu sunce je zalazilo u 21:49, dok je 31. kolovoza to bilo u 20:24, tako da smo svakodnevno svjedočili kako se brzo skraćuje dan. Ostatak vremena, uživali smo u biciklističkim turama kroz finske močvare, parkove i male otočiće povezane mostovima. Htjeli bi istaknuti Seurasaari, otočić na kojem smo najviše uživali u zalascima sunca. Seurasaari zapravo je muzej na otvorenom gdje možete pogledati tradicionalni finski način života kroz povijest, na njemu nalaze brojne autentične seoske kuće, mlinovi, crkve i druge građevine koje su prevezene sa svih dijelova Finske. Nedaleko od Seurasaari je i vrt s doslovno stotinama sorti ruža iz cijelog svijeta.

U sklopu *social programa* koji su nam organizirali domaćini, proveli smo večer dobrodošlice na periferiji Espooa, koja nas je podsjetila na finske Hamptonse. Domaćini su nam pripremili večeru, a i domaću pitu od borovnica koje su sami nabrali taj dan (slatko!). Također, sudjelovali smo i na "National Food and Drink Party" (NFDP) u kojem smo pripremali

jela tipična za zemlje nas, dolaznih studenata. Bilo je i vremena za finsku saunu, koja je bila neizostavan dio naše kulturne avanture. Posjetili smo privatnu saunu na otoku, a zatim smo se rashladili skakanjem u more, koje je bilo iznenađujuće ledeno i neslano za razliku od našeg. Imali smo priliku doživjeti i javnu saunu, Sompasaunu, koja je bila volonterski vođena i okupljala ljude svih dobnih skupina različitih profila i kultura. To je bilo... zanimljivo iskustvo.

Iako nas je mnogo stvari u Helsinkiju iznenadilo, najveće iznenađenje bila je prilika da svjedočimo aurori, iako su nas svi uvjerali da je u Helsinkiju gotovo nemoguće vidjeti polarnu svjetlost. Nakon što nam je jednu noć promaknula, skinula sam sve moguće aplikacije za praćenje, pa smo imali sreće i nekoliko noći uživali. Nije bila spektakularna poput one kakvu zamišljate na sjeveru, ali još uvijek je to bilo iskustvo koje ćemo pamtiti.

Osim ruža...

Rhododendron Garden u Helsinkiju nalazi se u Kaisaniemi parku i domaćin je više od 100 vrsta rododendrona i azaleja, uključujući i najotpornije sorte koje podnose najhladnije zime (do minus 30°C). Rododendroni imaju simbiotske odnose s gljivama koje im pomažu da apsorbiraju hranjive tvari iz siromašnog tla, što im omogućuje rast na nepovoljnom finskom tlu s niskim pH. U vrtu se nalaze najrjeđe sorte koje su prilagođene sjevernoj klimi, a biljke cvjetaju u svibnju i lipnju u spektakularnim bojama zbog specifične kombinacije hladnog vremena i dugih ljetnih dana. Zbog svega toga, rododendroni su u Finskoj simbol snage i izdržljivosti.

U slobodno vrijeme smo...

Na dane kada nismo imali praksu u bolnici, slobodno vrijeme koristili smo za istraživanje Finske i okolnih gradova. Prva destinacija bila nam je Tallinn, udaljen samo dva sata trajektom od Helsinkija. Proveli smo dva dana istražujući njegovu srednjovjekovnu jezgru, koja je jedna od najbolje očuvanih u Europi. Ono što bismo svima koji se nađu u Tallinnu preporučili je pekara Pulla, gdje smo probali nevjerojatne cimet rollice od kiselog tijesta i, napokon, popili odličnu kavu što je nažalost prava rijetkost na sjeveru. Osim toga, obavezna postaja je Olde hansa, restoran uz glavni trg koji je poseban po svojoj srednjovjekovnoj atmosferi i autentičnoj kuhinji inspiriranoj srednjovjekovnom Estonijom i Baltikom. Možda ne zvuči toliko zanimljivo, ali vjerujte nam. Po povratku iz Tallinna, na trajektu smo sreli mnogobrojne Fince koji su u Estoniju otišli po alkohol, s obzirom na to da je puno jeftiniji nego u Finskoj. Doslovno su u kolicima vukli stotine limenki alkohola što je bio interesantan prizor, a cimeri su nam rekli da je njima to



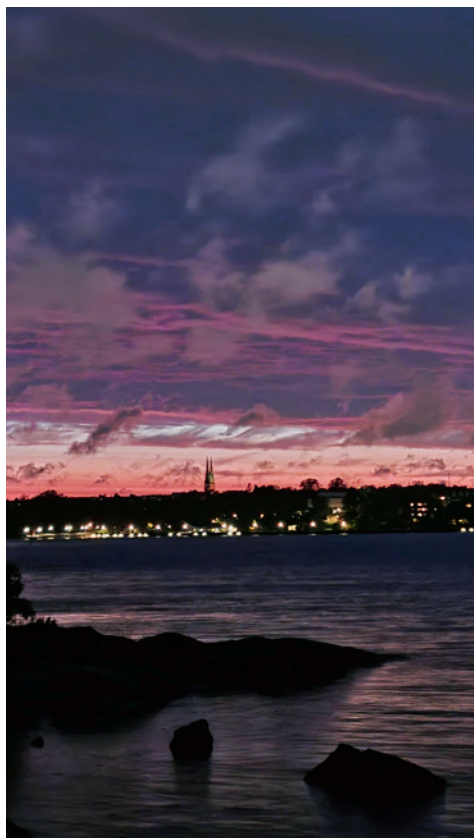
Kava u Finskoj

Finska je poznata kao najveći svjetski potrošač kave po glavi stanovnika, prosječno 12 kilograma kave po osobi na godina. Najpopularnija je filtrirana kahvia, odnosno filter kava, a nikada ne piju kavu sa šećerom, samo ponekad s mlijekom. Unatoč tomu što piju toliko puno kave, tužno je što nismo uspjeli popiti jednu dobru šalicu kave u mjesec dana koliko smo bili tamo.

izlet svaki drugi vikend. Možete pogoditi da su Finci jedni od naroda koji piju najviše alkohola na svijetu, s dvostruko većim stopama alkoholizma od Hrvatske...

Jedan od naših izleta vodio nas je u Tampere, industrijski grad smješten između dva velika jezera. Ono što nas je tamo najviše dojmilo je Moomin muzej, jedini takav u Finskoj, obavezna postaja u Tampereu! Marin je bio oduševljen tradicionalnim jelom mustamakkara – krvavicom koja se poslužuje s pekmezom od brusnica i čašom mlijeka. Zabavna povijesna





činjenica: u Tampereu su se prvi put sreli Lenjin i Staljin, a kada je probao mustamakkaru Lenjin je navodno rekao: „Narod koji proizvodi ovakvu kobasicu zaslužuje neovisnost!“

Bili smo i u Turkuu, najstarijem gradu u Finskoj, osnovan u 13. stoljeću. Turku je do 1812. godine bio glavni grad Finske, a nalazi se na rijeci Auri. To je, za razliku od ostalih većih gradova u Finskoj, povijesni gradić u kojem se isplati prošetati obalom rijeke, posjetiti katedralu i dvorac Turun Linna. Ono što nismo stigli, a žao nam je, je posjetiti predivni finski arhipelag do kojeg je najlaške doći iz Turkuua.

Od dnevnih izleta bili smo na Suomenlinni, povijesnoj tvrđavu na otočiću samo 15 minuta udaljenom trajektom od Helsinkija. Trajekt do otoka je dio javnog prijevoza, tako za trajekt ne trebate dodatno kupovati karte. Suomenlinna je dio UNESCO-ve svjetske baštine i predstavlja impresivan primjer vojnih fortifikacija iz 18.

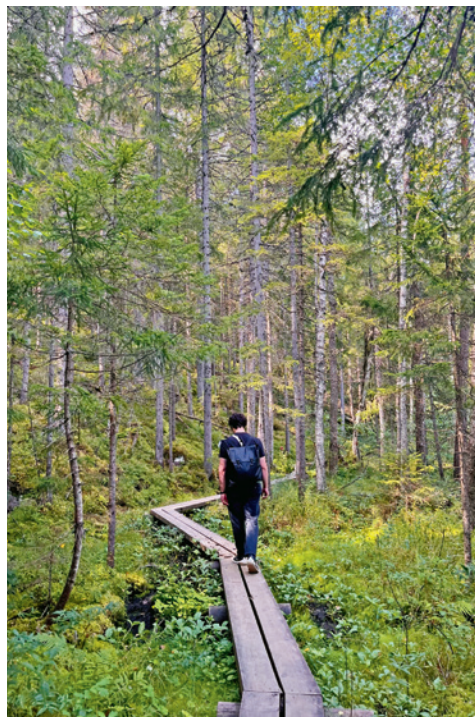
stoljeća. Osim povijesnog značaja, otočić je prepun prekrasnih vidika na koji se ljudi dolaze opustiti kada se žele odmaknuti od grada – savršeno mjesto za piknik, a tamo smo se opustili i u sauni.

Jedan od najslikovitijih izleta bio je u Porvoo, gradić poznat po svojim crvenim kućicama uz rijeku Porvoonjoki i atmosferi iz prošlih stoljeća. Porvoo je dom Johana Ludviga Runeberga, nacionalnog pjesnika Finske, no nas su više privukle Runeberg torte, slastice koje je osmislila njegova žena. Ove torte od badema i kardamoma, s džemom od malina i glazurom, tradicionalno se jedu svake godine 5. veljače, kada Finci slave Nacionalni dan Runeberga, ali u Porvuu ih možete pojesti tijekom cijele godine.

Za kraj, istraživanje prirode bio je nezaoobilazan dio našeg putovanja. Tri dana smo proveli u Nacionalnom parku Nuuksio, udaljenom samo pola sata od Helsinkija. Kampirali smo na jezeru, planinarili i kupali se u jezerima s lopočima, koja su bila toplija

Moomini

Jeste li ikada čuli za Moomine? To su simpatična stvorenja koja žive u fantastičnom svijetu poznatom kao Moominvalley, a stvorila ih je najpoznatija genijalna finska umjetnica Tove Jansson. Moomini su obitelj koju čine avanturist Moominpappa, brižna Moominmamma, Moomintroll i njegova cura Snorkmaiden. Iako su priče o Moominima i njihovim prijateljima namjenjene djeci, Jansson je kroz likove i priče prikazala važne životne teme prijateljstva, ljubavi, prihvaćanja i unutarnje slobode, koristeći njihove pustolovine kao odraz stvarnih životnih izazova i vrijednosti kao što su zajedništvo, ravnoteža i traženje smisla u svakodnevnom životu. Mnogi likovi iz Moomin svijeta temelje se na stvarnim osobama iz Janssoninog života, poput Moominmamme i Moominpappe koji predstavljaju i imaju osobine Toveinih roditelja, lika Too-ticki koji odražava njezinu životnu partnericu Tuulikki i Snufkina kroz koji Tove prikazuje svoj stav prema slobodi i prirodi. Njihove pustolovine o jednostavnim, ali važnim stvarima u životu osvojile su srca diljem svijeta, a Moomini su postali pravi kulturni fenomen! Fenomen za sebe su i Moomin šalice, koje proizvodi Arabia, finski proizvođač keramike. Moomin šalice su kolekcionarski predmeti koje svi Finci koje smo upoznali obožavaju i posjeduju u jaaako velikim količinama, a na njima se nalaze likovi i scene iz Moomin svijeta. Finci toliko obožavaju te šalice da znaju čekati satima, pa čak i danima, ispred Arabia trgovina kako bi osigurali najnovije modele koji izlaze svake godine. S obzirom na to da su šalice simbol finske kulture, svakako preporučujemo da si izaberete jednu ako posjećujete Finsku!





od mora. Na kampiranju smo se prijateljlili s dvije patkice koje se uopće ne boje ljudi, dolaze se družiti kada vide da je vrijeme za hranu, a s nama su odradile kupanje. Po noći smo se borili s mišićima koji su nam

pregrizli vrećicu i došli do kruha (ups). Nuuksio nam je jedno od, ako ne i najdraže iskustvo na razmjeni, a finska flora i fauna su predivne. Fun fact, Nuuksio je poznat i kao stanište rijetke leteće vjeverice.

Zaključak

Umjesto zaključka, Marin's top 5 salmiakki! Ako znate o čemu je riječ, žao mi je, a ako ne znate, salmiakki je finski nacionalni slatkiš, verzija likviricije (crnih bombona koje su vam bake jele) koji iz meni nepoznatog razloga ima soli u sebi. Iskreno ne znam što više reći, tako da slijedi mojih 5 najdražih slatko-sanih supresora nadbubrežne žlijezde.

5. Lakrisal – prvi od pet veličanstvenih, previše kruhast, 3/10
4. Fazer Salmiakki Mix – klasik, mješavina diskova, kovanica i raznih obliha s identičnim okusima, kvintesencijalno salmiakki iskustvo, 4.5/10
3. Apteekin Salmiakki – ovo je nekako, nekada zapravo bio lijek za nešto, 5?/10
2. Tyrkisk Peber – usta će vam krvariti, što na neki način doprinosi cijelom iskustvu, 6.5/10
1. Salmiakki ReMix – čak ukusno, blage note eukaliptusa i amonijevog klorida popraćene okusom karbonizirane biljne materije, 8/10

Počasna priznanja:

Salmiakki Koskenkorva – sve čari ove crne slastice pomiješane s jeftinom votkom, finski nacionalni koktel, potiče slijenjenje, 6/10

Salmiakpulver – otprilike što biste i očekivali, amonijev klorid u prahu i šećer u plastičnoj epruveti, prodaje se u apotekama, -/10

Fisherman's Friend Salmiak – skroz u redu, 5/10

Poron Pipanoita Reindeer Droppings – groždice prekrivene salmiakkom, iznimno neukusno okusom i idejom



INTERVJU S DOKTORICOM MEDICINE
DINOM JOVIĆ, DR. MED.

Rad pod nadzorom u ordinaciji obiteljske medicine

razgovarala Aurora Vareško

1. Pozdrav, Dina! Hvala ti što si odlučila s nama podijeliti svoje iskustvo rada pod nadzorom u praksi obiteljske medicine! Možeš li nam se u nekoliko rečenica predstaviti?

D: Pozdrav svima! Hvala što ste me pozvali. Ja sam Dina, doktorica medicine i trenutno radim pod nadzorom u ordinaciji obiteljske medicine. Diplomirala sam na Medicinskom fakultetu u Zagrebu u srpnju 2024. godine. Veselim se podijeliti svoje iskustvo!

2. Što je to rad pod nadzorom (RPN) i kako izgleda proces prijave za RPN?

D: Rad pod nadzorom (RPN) je program za doktore medicine u Hrvatskoj koji omogućuje mladim liječnicima rad u zdravstvenim ustanovama pod stručnim mentorstvom prije nego što odluče započeti specijalizaciju ili samostalan rad. Rad pod nadzorom nije obavezan. Doktor medicine može raditi pod nadzorom u djelatnosti obiteljske (opće) medicine, u djelatnosti hitne medicine koju obavlja zavod za hitnu medicinu jedinice područne (regionalne) samouprave odnosno Grada Zagreba, u djelatnosti hitne medicine koju obavlja bolnička zdravstvena ustanova, te u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo i zavodima za javno zdravstvo jedinice područne (regionalne) samouprave. Natječaj je ove godine, kada sam se prijavljivala, raspisan krajem srpnja. Na stranicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje objavljen je popis ustanova u kojima je moguće obavljati rad pod nadzorom, kao i dokumentacija koju je potrebno priložiti prilikom prijave. Kao osnovni kriterij za odabir kandidata uzima se težinski prosjek ocjena postignut tijekom šestogodišnjeg studija medicine.

3. Što si ti čula o RPN-u tijekom studiranja, jesu li te stvari istina?

D: O radu pod nadzorom sam čula tijekom studiranja, ali intenzivnije se o tome

počelo govoriti tek na šestoj godini fakulteta. Najviše sam se raspitala o tome prilikom nastave iz obiteljske medicine, gdje sam imala priliku razgovarati s mladim liječnicima koji su obavljali rad pod nadzorom u ordinaciji obiteljske medicine u kojoj sam bila na vježbama. Jedna od stvari koju sam čula, a koja se kasnije pokazala dijelomično netočnom, bila je da je potrebno imati iznimno visok prosjek ocjena kako bi se dobio rad pod nadzorom. Naime, postoji nekoliko krugova natječaja, a osim bolnica i domova zdravlja, rad pod nadzorom moguće je obavljati i u privatnim ordinacijama obiteljske medicine, uz prethodni dogovor s liječnikom koji vodi ordinaciju. S druge strane, čula sam i kako je rad pod nadzorom izvrsna prilika za učenje uz podršku mentora, što omogućuje dodatni razvoj kliničkih vještina u poticajnom okruženju, gdje je moguće usavršiti ne samo praktične vještine, nego i samostalno donošenje kliničkih odluka.

4. Kako to da si se odlučila prijaviti za rad pod nadzorom? Jesi li razmišljala o RPN-u u bolnici?

D: Odabrala sam rad pod nadzorom jer smatram da je to najbolji način za stjecanje iskustva uz podršku mentora. Obiteljska medicina privukla me bliskošću s pacijentima i prilikom da pratim njihov zdravstveni napredak kroz duži period, pružajući im individualiziranu skrb i cjeloviti pristup njihovom zdravlju. Iako sam razmišljala i o RPN-u u bolnici, shvatila sam da rad pod nadzorom u obiteljskoj medicini nudi specifičan i holistički pristup koji me osobno više ispunjava. U konačnici, smatram da je obiteljska medicina idealno područje za početak mog profesionalnog razvoja jer omogućava kombinaciju stručnosti, empatije i dugoročne brige za pacijente.

5. Jesi li razmišljala o drugim opcijama nakon faksa? Ako jesi, koje su to opcije bile?

D: Nakon završetka faksa razmišljala sam o nekoliko opcija. Osim rada pod nadzorom u obiteljskoj medicini, razmatrala sam i mogućnost rada u hitnoj medicini jer me privlače dinamika i izazovi koji prate tu vrstu rada. Međutim, željela sam se baviti širim spektrom medicinske skrbi, a ne samo zbrinjavanjem hitnih stanja, pa sam odlučila da je rad pod nadzorom u obiteljskoj medicini bolja opcija za početak. Iako sam razmišljala o specijalizaciji, nisam se odmah odlučila prijaviti jer me zanima više različitih grana medicine. Smatram da rad pod nadzorom u obiteljskoj medicini pruža jedinstvenu priliku da steknem širinu i upoznam se s različitim aspektima zdravstvene skrbi, što će mi pomoći u daljnjem odlučivanju o specijalizaciji i razvoju karijere.



6. Kako izgleda jedan tvoj prosječan radni dan?

D: Moj prosječan radni dan u ordinaciji ovisi o broju pacijenata i njihovim potrebama, zbog čega je rad u obiteljskoj medicini uvijek raznolik i dinamičan. Radni dan počinje rano, već u 7 sati ujutro, a popodne od 13:30 sati, kada već obično ima pacijenata u čekaonici. Svaki pacijent koji dođe zahtijeva individualni pristup – od uzimanja anamneze i kliničkog pregleda do, kada je potrebno, upućivanja na dodatne pretrage. Na temelju nalaza, donose se odluke o terapiji, a osim toga, često pružam savjete, odgovaram na telefonske pozive, pa čak i otvaram bolovanja, ako je to potrebno. Kroz obiteljski rad pruža se prilika za rad s pacijentima svih dobničkih skupina, što čini posao izuzetno zanimljivim. Dodatno, kućni posjeti, koje obavljamo nekoliko puta mjesečno, omogućuju mi da steknem uvid u zdravlje pacijenata u njihovom svakodnevnom okruženju. Zbog toga mogu detaljnije razumjeti njihove uvjete života i bolje prilagoditi terapije i liječenje. Osim toga, obavljam mnoge druge zadatke poput propisivanja kronične terapije, cijepjenja i davanja injekcija, koji su dio redovite skrbi za pacijente. Kada se pacijenti više ne nalaze u ordinaciji, vrijeme često iskoristim za odgovaranje na e-mailove i završavanje administrativnih zadataka. Svakodnevni rad u obiteljskoj medicini iznimno je važan jer mi omogućuje da se bavim različitim aspektima zdravstvene zaštite i kroz rad s cijelim obiteljima stvaram dublje razumijevanje specifičnih potreba svakog pojedinca.

7. Koje je bilo tvoje mišljenje o obiteljskoj medicini nakon završetka fakulteta? Je li se tvoje mišljenje promijenilo tijekom obavljanja rada pod nadzorom u ordinaciji obiteljske medicine?

D: Nakon završetka fakulteta, nisam bila potpuno svjesna opsega posla u obiteljskoj

medicini niti svih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti koje pruža primarna zdravstvena zaštita. Iako sam znala da obiteljski liječnici igraju ključnu ulogu u zdravlju pacijenata, nisam imala jasno razumijevanje svih izazova i odgovornosti koje taj posao donosi. Tek kroz praktično iskustvo i rad pod nadzorom, počela sam shvaćati koliko obiteljska medicina obuhvaća, od prevencije i liječenja kroničnih bolesti do pružanja podrške obiteljima. Naučila sam da obiteljski liječnici često rješavaju širok spektar zdravstvenih problema, koji nisu uvijek povezani samo s fizičkim zdravljem, već i sa socijalnim i emocionalnim faktorima. Također, kroz rad u obiteljskoj medicini, postala sam svjesna važnosti kontinuiteta skrbi i praćenja pacijenata kroz cijeli njihov život, što mi je otvorilo oči prema važnosti tog područja u medicini.

9. Kako se nosiš s neugodnim pacijentima (u smislu "Google pacijenata", onih koji inzistiraju određenu terapiju ili dolaze opetovano)?

D: Kada se susretne s pacijentima koji inzistiraju na određenoj terapiji ili dolaze opetovano s istim problemom, trudim se razumjeti njihov pristup i zabrinutost. Svi, uključujući i "Google pacijente", žele najbolje za svoje zdravlje, a činjenica da se interesiraju za svoje stanje i istražuju moguće opcije, zapravo pokazuje njihovu aktivnost u brizi za sebe. Iako ponekad to može uključivati i netočnu ili neadekvatnu informaciju, važno je tu motiviranost iskoristiti na pravi način. Kada pacijent inzistira na uvođenju terapije koja nije medicinski opravdana, nastojim kroz razgovor, uz puno poštovanja, razumjeti na temelju kojih informacija je formirao svoje stajalište. Prema mom iskustvu, kada se pristupi na ovaj način, većina pacijenata na kraju prihvati liječnički savjet. Smatram da je najvažnije postići zajednički cilj u brizi za zdravlje pacijenta,



a uspješan dijalog ključan je za izgradnju međusobnog povjerenja.

10. Koje vještine i znanje s fakulteta ti najviše koristi?

D: U svakodnevnom radu s ljudima primjećujem da mi najviše koriste komunikacijske vještine koje sam razvijala tijekom studiranja. Propedeutičke osnove su, također, poslužile kao odlična podloga za početak kliničkog rada. Ta sam temeljna znanja dodatno proširila kroz vježbe na kliničkim predmetima. Kroz sve to, naučila sam koliko je važna empatija u pristupu pacijentima, jer razumijevanje njihovih potreba i osjećaja omogućava kvalitetniji pristup liječenju.

11. Po tvom mišljenju, koje su prednosti, a koje mane RPN-a?

D: Prednosti rada pod nadzorom leže u stalnoj mogućnosti učenja i napredovanja, uz kontinuiranu podršku mentora. Suradnja s mentorom daje priliku za

konzultaciju pri donošenju važnih kliničkih odluka o dijagnostici i liječenju. Kroz ovaj proces imam priliku usavršavati svoje vještine i stjecati iskustvo u praktičnom radu s pacijentima. Iako izazov može biti čekanje na rezultate natječaja i nesigurnost vezana uz zapošljavanje, ove prepreke ne umanjuju vrijednost i prednosti koje rad pod nadzorom donosi.

12. Misliš li da je pravedan omjer težine posla i plaće?

D: Teško je odgovoriti na to pitanje jer je ovo moje prvo radno mjesto i nemam prethodna iskustva u drugim radnim okruženjima s kojima bih mogla usporediti trenutne uvjete rada, količinu odgovornosti i iznos plaće. Mislim da bi kolege koje su prošle kroz rad pod nadzorom i vanbolničku hitnu pomoć ili bolničku hitnu pomoć u okviru samostalnog rada mogle bolje procijeniti je li omjer težine posla i plaće pravedan. Iako je ovo moje prvo radno iskustvo, zadovoljna sam i osjećam se dobro u svom okruženju.

13. Koji su tvoji planovi za budućnost?

D: Planiram ostati na radu pod nadzorom još preostala četiri mjeseca, jer želim nastaviti učiti i razvijati se u ovom okruženju. Nadam se da ću u tom periodu dobiti jasniju sliku o tome što želim dalje, no za sada nisam donijela konačne odluku. Iako još uvijek imam puno toga za usvojiti, zadovoljna sam svojim napretkom kroz ova dva mjeseca i cijenim sve što sam dosad naučila.

Zaključak

D: Nadam se da će ovo iskustvo i informacije pomoći nekome tko razmišlja o svom profesionalnom putu ili o tome koji smjer želi odabrati u medicini. Posebno bih se htjela zahvaliti svojoj mentorici dr. sc. Jeleni Ević, dr. med. spec. ob. med. na podršci, strpljenju i znanju koje nesebično dijeli sa mnom. Njezina uloga u mom profesionalnom razvoju zaista je neprocjenjiva, a njezin primjer motivira me da i sama jednog dana budem liječnik koji pristupa pacijentima s pažnjom i odgovornošću, stalno učeći i unapređujući svoje vještine.

Studentski medicinski kongresi u 2024. godini



Studentski život često nadilazi granice predavaonica i ispita, otvarajući vrata brojnim mogućnostima za osobni i profesionalni razvoj. Studentski kongresi i simpoziji, koji okupljaju studente s interesima u različitim disciplinama, idealna su prilika za razmjenu ideja, stjecanje novih znanja i izgradnju vrijednih kontakata. Takvi događaji inspiriraju buduće stručnjake i pružaju platformu za istraživanje, inovacije i suradnju. U nastavku donosimo pregled nekih od najvažnijih studentskih kongresa održanih ove godine, koji su se istaknuli kvalitetom sadržaja i organizacije.

CROSS19 - "T.E.A.M. - Together Everyone Achieves More"

Dora Softić



Croatian student summit (CROSS) je tradicionalni godišnji događaj na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, poznat po svojoj dugoj tradiciji i značajnom utjecaju na biomedicinsku zajednicu. Osnovan u jesen 2004. godine, Croatian student summit (CROSS) ima za cilj

unapređenje akademskih standarda i pružanje platforme mladim znanstvenicima za predstavljanje svojih istraživanja. CROSS također nudi mladima priliku da kroz složeni i zahtjevni projekt razviju i testiraju svoje organizacijske vještine. Osnovna ideja ovog događaja je poticanje suradnje



među kolegama iz biomedicinskog područja te postavljanje čvrstih temelja za zajednički istraživački rad.

U periodu od 9. do 12. travnja 2024. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu održalo se 19. izdanje Croatian student summit-a.

Tema ovogodišnjeg kongresa bila je "T.E.A.M. – Together Everyone Achieves More", naglašavajući važnost timskog rada u medicini i znanosti. Program je obuhvatio širok spektar aktivnosti, uključujući panel rasprave, sažeta izlaganja i interaktivne radionice, fokusirajući se na ključne aspekte timskog rada: svrhu tima, rješavanje disfunkcionalnosti te uloge pacijenata i njihovih skrbnika u medicinskim timovima.

Jedan od ciljeva ovogodišnjeg kongresa bio je istražiti složenost suradnje unutar timova i učiti iz stvarnih iskustava. Tijekom niza predavanja i diskusija, sudionici su imali priliku čuti o izazovima i uspjesima u timskom radu te steći praktična znanja koja će im koristiti u budućoj karijeri.

CROSS se održava na engleskom jeziku, što omogućuje sudjelovanje studenata i mladih znanstvenika iz cijelog svijeta. Do sada su sudjelovali sudionici iz Mađarske, Rumunjske, Italije, Bosne i Hercegovine, Nizozemske, Sjeverne Makedonije, Poljske, Bugarske, Škotske, SAD-a i mnogih drugih zemalja. Ova međunarodna prisutnost prepoznaje veliki potencijal i važnost projekta.

CROSS uobičajeno traje četiri dana i uključuje bogat program aktivnosti. Sudionici mogu očekivati multidisciplinarna predavanja koja pokrivaju razne teme u biomedicini, omogućujući im da se upoznaju s najnovijim istraživanjima i inovacijama. Predavanja drže renomirani stručnjaci iz različitih područja, pružajući sudionicima dragocjene uvide i inspiraciju za vlastiti rad.

Osim predavanja, CROSS nudi interaktivne radionice gdje sudionici mogu praktično primijeniti svoja znanja i vještine. Ove radionice su osmišljene kako bi potaknule aktivno sudjelovanje i suradnju među sudionicima, pružajući im priliku da se



upoznaju i razmijene ideje s kolegama iz drugih zemalja.

Jedan od ključnih aspekata CROSS-a je *networking* program. Tijekom različitih društvenih događaja sudionici imaju priliku uspostaviti vrijedne kontakte s kolegama i potencijalnim mentorima. Ovi događaji uključuju večere, zabave i kulturne aktivnosti koje omogućuju opušteno druženje i networking izvan formalnog okvira kongresa.

CROSS također nudi priliku mladim znanstvenicima da predstavljaju svoje radove kroz poster sesije i usmena izlaganja. Ovo je idealna prilika da studenti i mladi istraživači pokažu svoja dostignuća, dobiju povratne informacije od stručnjaka i steknu iskustvo u javnom izlaganju svojih istraživanja.

Kongres se kontinuirano unapređuje, postajući sve konkurentniji i atraktivniji, što potvrđuje rastući broj sudionika i priznanja. Ovi uspjesi pokazuju da je CROSS na pravom putu, dokazavši da studenti, s dovoljno volje i predanosti, mogu imati značajnu ulogu u znanstvenom svijetu.

Zaključno, CROSS predstavlja jedinstvenu priliku za studente i mlade znanstvenike da se aktivno uključe u najnovija istraživanja, uspostave kontakt s kolegama iz cijelog svijeta te razviju ključne vještine koje će im biti od korisne u budućim karijerama. Njegova uloga kao međunarodnog foruma za dijeljenje znanja i promicanje suradnje čini CROSS izuzetno važnim za sve mlade stručnjake koji žele napredovati u području biomedicine.

Hrvatski studentski simpozij o bioetici - transplantacijska medicina



Dora Softić

Hrvatski studentski simpozij o bioetici znanstveni je skup za studente medicine, druge studente biomedicinskih područja i sve studente drugih sastavnica Sveučilišta, kao i mlade znanstvenike, čije se prvo izdanje održalo 26. studenoga 2021. godine u dvorani „Miroslav Čačković“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Simpozij organizira Studentski zbor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu uz pomoć drugih studenata Fakulteta zainteresiranih za sudjelovanje u organizaciji istoga.

Zašto baš transplantacijska medicina kao ovogodišnja tema? Transplantacijska medicina i Hrvatska imaju uistinu bogatu

zajedničku povijest koja traje već punih pet desetljeća, ne zaostajući za svjetskim trendovima, već kreirajući iste. O samoj uspješnosti Hrvatske i hrvatskih liječnika u ovoj grani medicine govori činjenica da je prva uspješna transplantacija bubrega izvedena 1971. godine sa živog darivatelja, što je samo 17 godina nakon globalnog početka transplantacija. Također, Hrvatska 2007. godine postaje punopravna članica Eurotransplanta, vodeće međunarodne organizacije za razmjenu organa, čime je obogatila svoju nacionalnu transplantacijsku organizaciju i stvorila transparentan sustav za dodjelu organa. Smatrali smo

kako je izrazito važno istaknuti činjenicu koja ukazuje na naš današnji uspjeh, a to je najveći broj donora po glavi stanovnika u Europi unazad 10 godina. Uspjeha je mnogo, što iziskuje divljenje i veliko poštovanje prema našim budućim kolegama, te motivaciju da se svatko od nas može u svojoj skorijoj budućnosti naći kao dio tima koji ostvaruje svjetske rezultate. Naravno, s povećanjem broja transplantacija te razvitkom različitih tehnologija postavlja se pitanja pravnog uređenja, etike i znanosti – kako sve novitete implementirati u praktični rad. Iz ovih razloga odlučili smo objediniti sve aspekte transplantacije sadašnjosti i budućnosti i prikazati vam ih kao jednu cjelinu.

Glavni cilj Simpozija je studentima Sveučilišta omogućiti platformu za razmjenjivanje ideja o aktualnim i multidisciplinarnim temama. Organizacijom Simpozija okupljamo studente različitih fakulteta i stručnjake iz različitih sfera društva na jedinstveno mjesto gdje se, uz sklapanje novih



poznanstava i profesionalnih partnerstava, civiliziranom raspravom između različitih perspektiva šire vidici o raznim temama društva, a naposljetku i razvija empatija kolegama i kolegicama s različitim stajalištima. Za empatiju kao glavni produkt rasprave smatramo da je u današnjem vremenu ideoloških podjela izuzetno važna svima,



a pogotovo budućim i sadašnjim stručnjacima biomedicinskih područja i zdravstva. Nadalje, organizacijom ovog Simpozija imamo za cilj studentima i mladim znanstvenicima dati priliku da se počnu baviti znanosti; kao akademski građani tijekom

profesionalnog života susresti ćemo se s mnogo situacija u kojima će biti potrebno prezentirati svoj rad drugim kolegama, a Simpozij u vidu jedne od početnih postaja na tom cjeloživotnom profesionalnom putovanju može imati značajnu ulogu.

Simpozij o raku gušterače „GušteRAK“

Duje Škaričić

Studentska sekcija za gastroenterologiju i hepatologiju i studentska sekcija za onkologiju i imunologiju organizirale su 11. 5. 2024. u Edukacijskom Centru Zapad KBC-a Zagreb multidisciplinarni simpozij „GušteRAK“ o raku gušterače, s ciljem približavanja ove teme mladim kolegama. Rak gušterače je četvrti, a predviđa se da će do 2030. postati drugi najčešći uzrok smrti zbog zloćudne bolesti u Europi. Unatoč tome, relativno malo resursa se ulaže u rješavanje ovog problema.

Simpozij je obuhvatio kratka predavanja čiji je primarni cilj bio da inspiriraju

sudionike za daljnjim istraživanjem. Predavanja su pokrivala teme poput rane dijagnostike, projekt „PANCAID“ kao potencijalna metoda probira tekućom biopsijom, utjecaj mikrookoliša gušterače na terapiju, posebnosti NET-ova, stereotaksijske ablative radioterapije te najnovijih trendova u kirurškom liječenju.

Radionice su bile usmjerene na praktične aspekte u duhu teme. U suradnji sa studentskom sekcijom za endokrinologiju i dijabetologiju, organizirana je radionica o dijabetesu, jer je šećerna bolest rizični faktor i potencijalni simptom raka gušterače.





Predstavnik HU-HIV-a je održao radionicu o psihološkom pristupu pacijentima, uključujući kako priopćiti dijagnozu i olakšati nošenje s njom. Zajedno s Olympusom i KBC-om Zagreb, naši sudionici su imali prilike upoznat se s ERCP-om.

Ovo je bio prvi događaj naših sekcija s aktivnim sudjelovanjem studenata. Prijavljeno je mnogo radova, a 20 je odabrano za predstavljanje pred komisijom. Martina Vidović i Petar Brlas dobili su priliku za objavu u časopisu „Medicina Fluminensis“.



Na kraju smo održali panel raspravu o paliјativnoj medicini, obilježavajući Nacionalni dan paliјativne medicine s ciljem da naglasimo da je jednako važan stup medicine kao i preventivna te kurativna medicina jer bitno pridonosi kvaliteti života. Sudionici su imali brojna pitanja o organizaciji skrbi, komponentama paliјativne skrbi i o pravnim te etičkim načelima.

Hvala svima što ste bili dio našeg projekta i želimo Vam sreću u daljnjem karijernom putu.



PROGRAM**Pradavanja**

Nina Blažević, dr. med.: Rak gušterače – dijagnostičke poteškoće

prof. Klaus Pantel, MD, PhD: Projekt PANCAID – probir tekućom biopsijom (uživo Zoom predavanje)

Majana Soče, dr. med. (naša sumentorica projekta): Sistemska terapija i specifični mikrokoliš

Nikša Librenjak, dr. med.: Neuroendokrini tumori gušterače

dr. sc. Hrvoje Kaučić, dr. med.: Stereotaksijska ablativna radioterapija (SABR)

doc. dr. sc. Igor Petrovič, dr. med.: Optimalno kirurško liječenje raka gušterače – Trenutni i novi trendovi

Radionice:

prim. dr. sc. Branko Bilić, dr. med. i Ivana Cindrić, bacc. med. techn. – ERCP (u suradnji s Olympusom i KBC-om Zagreb)

Davor Dubravić, mag. psych. – Psihološki pristup (u suradnji s udrugom HU-HIV)

Božena Bradarić, dr. med. – Šećerna bolest (u suradnji sa studentskom sekcijom za endokrinologiju i diabetologiju)

Panel rasprava o palijativnoj medicini u Republici Hrvatskoj:

Ivana Kukec, dr. med.

prim. dr. sc. Inga Mandac Smoljanović, dr. med.

prof. dr. sc. Saša Nikšić, mag. iur.

OSCON 2024 – plastična i rekonstrukcijska kirurgija

Matea Smajić, Ivan Prigl

Dragi čitatelji,

čast nam je obratiti vam se ovim putem i podijeliti s vama nekoliko utisaka s ovogodišnjeg **Osijek Student Congress-a**



(OSCON-a). Riječ je o međunarodnom kongresu translacijske medicine studenata i mladih liječnika, a ove godine se održao **šesti** kongres po redu. U tri dana, u sklopu 9 predavanja, 15 radionica i jednom interaktivnom seminaru, studenti i mladi liječnici su imali priliku učiti o raznim temama iz **plastične i rekonstrukcijske kirurgije**, a isto tako i okušati se u raznim kirurškim postupcima i praktičnim vještinama potrebnim u svakodnevnom radu. Kongres svake godine okuplja sve veći broj sudionika iz cijele Hrvatske i Europe, a ove je godine broj sudionika nadmašio sva naša očekivanja te je tako OSCON, s više od 450





prijavljenih sudionika, postao jednim od najvećih studentskih kongresa biomedicine u Hrvatskoj i regiji. Bila nam je čast ugostiti sudionike iz cijele Hrvatske, Mađarske, Srbije, Bosne i Hercegovine, Makedonije, Bugarske, Ukrajine i Turske. Nadamo se da će se ova tradicija nastaviti i već smo spremni za organizaciju idućeg kongresa!

OSCON svake godine stavlja fokus na novu temu iz područja biomedicine i znanosti, te pruža uvid u najnovije inovacije i aktualnosti određenog područja. Glavni ciljevi našeg kongresa su stjecanje novih znanja i vještina bitnih za buduću karijeru te poticaj znanstvene komponente medicine koja je često zanemarena, a na koju bi u budućnosti trebalo stavljati sve veći naglasak. No ono što donosi još veću vrijednost svakog kongresa jesu nova poznanstva i prijateljstva koja možete ostvariti, a koja imaju neprocijenjivu vrijednost i otvaraju bezbroj novih mogućnosti.

Pridružite nam se i zapratite nas na društvenim mrežama (Instagram: [oscon_mefos](#), Facebook: OSCON) gdje možete pronaći sve bitne informacije.

Vaš Organizacijski odbor OSCON-a

Simpozij o sindromu policističnih jajnika i endometriozii

Sara Bedeniković, Ana Bilić-Pavlinović, Dora Herceg



Simpozij o sindromu policističnih jajnika i endometriozii

Simpozij o sindromu policističnih jajnika i endometriozii održao se 9. i 10. ožujka 2024. godine na Prehrambeno-biotehno-loškom fakultetu u Zagrebu. Organizacija Simpozija temeljila se na timskom radu te multidisciplinarnom pristupu. U suradnji 5 studentskih sekcija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (Studentska sekcija za ginekologiju i opstetriciju, Studentska sekcija za dermatovenerologiju, Studentska sekcija za psihijatriju, Studentska sekcija za endokrinologiju i dijabetologiju te Studentska sekcija za promociju pravilne prehrane i zdravlja) te udruge studenata „PROBION“ s Prehrambeno-biotehno-

kog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu održan je drugi po redu simpozij ove tematike, koji je ove godine dobio novo ruho, te objedinio prošlogodišnju temu sindroma policističnih jajnika s temom endometrioze kao još jednim problemom s kojim se bori velik broj žena. Velik odaziv sudionika te dobra atmosfera tijekom cijelog vikenda bili su pokazatelj zainteresiranosti struke, studenata, ali i šire javnosti za ovu važnu tematiku. Cilj Simpozija bio je kroz multidisciplinarni pristup prikazati složenost problema, mogućnosti liječenja pacijentica sa sindromom policističnih jajnika ili s endometriozom te omogućiti pristup novim i

relevantnim informacijama vezanim za ova stanja, koja postaju sve prisutnija kod žena. Upravo zbog toga drugi cilj Simpozija bio je podizanje svijesti o problemima s kojima se pacijentice susreću. Na Simpoziju se okupio velik broj profesora te stručnjaka iz ginekologije, dermatologije, endokrinologije, psihijatrije, psihologije te nutricionizma. Iznimno nam je drago da su nam se pridružili i predstavnici udruga i organizacija poput „Ja sam 1 od 10“ Udruge žena oboljelih od endometrioze. Predavači su svojim izvrsnim predavanjima zainteresirali sudionike te im dali uvod u tematiku koja se kasnije razrađivala na interaktivnim radionicama oba dana Simpozija.

Kao studenti smo, kroz nastavu, dobili uvid u složenost dijagnostičkih postupaka za sindrom policističnih jajnika i endometriozu koji mogu biti dugi te samim time utječu na život pacijentica. Zbog toga nam je iznimno drago da je Simpozij okupio i studente i stručnjake koji se ne bave medicinskim područjem. To nam daje nadu da je ovaj Simpozij zainteresirao širu javnost te pružio mogućnost našeg daljnjeg napredovanja u smislu edukacije mladih žena o bolestima ženskog reproduktivnog sustava te podizanja svijesti o važnosti rada u



multidisciplinarnim timovima kod stručnjaka koji će pomagati tim pacijenticama.

Ove godine Simpozij je prepoznat od strane velikog broja sponzora koji su omogućili provedbu Simpozija na visokoj razini.

Uloga te javnozdravstveni značaj Simpozija prepoznati su i od strane Ureda Predsjednika Republike Hrvatske te su članovi Organizacijskog odbora imali priliku iznijeti dojmove i poruke sa Simpozija na službenom prijemu kod Predsjednika Republike Hrvatske 12. ožujka 2024.



FOTO: Ured predsjednika Republike Hrvatske / Marko Beljan



Naglašena je važnost ranog postavljanja dijagnoze te sveobuhvatne edukacije mladih stručnjaka o sindromu policističnih jajnika i endometriozii.

Na kraju možemo samo reći hvala svima koji su pomogli u ostvarenju ovog Simpozija, našoj mentorici Simpozija doc. dr. sc. Maji Banović dr. med., na stručnom vodstvu, uvaženim predavačima, Medicinskom fakultetu te Prehrambeno-biotehno-

loškom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, našim sponzorima i svim sudionicima bez kojih ovaj Simpozij ne bi bio moguć.

Nadamo se da se iduće godine vidimo u još većem broju!

Vaš Organizacijski odbor Simpozija
o sindromu policističnih jajnika i
endometriozii



Prikaz konferencije EconoMedica, 13. 11. 2024.

Helena Vranješ

U hrvatskom obrazovnom sustavu često se govori da je mlade ljude potrebno osposobiti za tržište rada i da su, možda i više od znanja, presudne vještine. Osobito to vrijedi danas, u vrijeme brzih promjena, kada je važno pratiti novosti, učiti u hodu i prilagođavati se. Upravo iz svijesti da se na fakultetu uči mnogo, ali da se nakon diplome ulazi u svijet rada s nedovoljnim poznavanjem sustava rodila se i ideja o konferenciji EconoMedica. Osmislila ju je grupa studenata s Ekonomskog (Roko Mitar, Ivor Mulc i Suzana Ovčariček), Medicinskog (Helena Vranješ i Laura Abazi) te Stomatološkog fakulteta (Andrija Poje i Šimun Poje), uz pomoć studentice Studija dizajna Arhitektonskog fakulteta, Nine Tomaš, koja je oblikovala vizual kongresa. Cilj im je bio da se od iskusnih ekonomista, liječnika i stomatologa dobije uvid u financijske aspekte funkcioniranja zdravstvenog

sustava. Koliko god naime liječnik ili stomatolog bili dobri, bez razumijevanja načina na koji sustav u kojem rade funkcionira neće moći biti posve učinkoviti.

Konferencija je održana 13. 11. 2024. na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Na početku je pozdravljena toplim riječima dekana, odnosno prodekana svih triju fakulteta, prof. dr. sc. Slavka Oreškovića, prof. dr. sc. Marina Vodanovića i izv. prof. dr. sc. Jakše Krište, a skupu su se obratili i mentori izv. prof. dr. sc. Mihovil Anđelinović, izv. prof. dr. sc. Šime Smolić, prof. dr. sc. Stjepan Orešković i prof. dr. sc. Željko Verzak.

U publici se okupilo više od tri stotine studenata, pretežno s Medicinskog, Stomatološkog i Ekonomskog fakulteta. Konferenciju je otvorilo predavanje predsjednice Uprave Zagrebačke burze Ivane Gažić, MBA, dipl. oec., koja je slušatelje





upozorila na važnost financijske pismenosti općenito, a onda i u zdravstvenom sustavu. Zatim je detaljnije financijske aspekte hrvatskog zdravstvenog sustava izložio doc. dr. sc. Domagoj Dodig iz Ministarstva zdravstva. Nakon kratke stanke održana su dva panela, a vodila ih je moderatorica dr. sc. Antonija Buljan, docentica na Katedri za financije Ekonomskog fakulteta u Zagrebu. Na oba su sudjelovala po četiri izlagača. Prvi je otvorila akademkinja Mirna Šitum, predstojnica Klinike za kožne i spolne bolesti KBC Sestre Milosrdnice, koja je radila kao liječnica opće prakse, zatim kao liječnica na ratištu, pa specijalizantica, specijalistica i konačno voditeljica klinike. Uz napomenu da su

financijska sredstva nužno ograničena, ali da se i unutar okvira može napraviti mnogo, naglasila je da je najvažnija prevencija, i to kako iz perspektive pacijenta, tako i iz perspektive sustava, jer prevencijom se štedi. Boris Harcet, pomoćnik ravnatelja za financijsko poslovanje kliničko-bolničkog centra u Hrvatskoj, KBC-a Zagreb, govorio je iz perspektive ekonomista koji mora voditi računa o raznovrsnim potrebama velikog sustava kakav je KBC. Profesor s Ekonomskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Šime Smolić upoznao je slušatelje s makroekonomskim čimbenicima u kojima funkcionira i o kojima je ovisan zdravstveni sustav. Direktor i suvlasnik Futura Medical Group i konzultant





u području zdravstvenog menadžmenta Ognjen Bagatin govorio je o razlikama između poslovanja privatnih i javnih zdravstvenih ustanova.

Na drugom se panelu govorilo o izazovima budućnosti koji stoje pred zdravstvenim sustavom. Poduzetnik i profesor na Medicinskom fakultetu u Zagrebu Stjepan Orešković povukao je paralele između hrvatskog i europskog zdravstvenog sustava i izdvojio neke novosti koje bi hrvatsko tržište trebalo usvojiti. Ravnatelj specijalne bolnice Primamed, koji je dugo radio u javnom zdravstvenom sustavu, ukazao je na važnost međunarodnih investicija i novostima koje bi mogle pomoći da sustav bude produktivniji. Voditelj Odjela za operacije glave i vrata u KBC-u Zagreb Gorazd Poje pokazao je kako tehnološke inovacije koje su uvedene u kirurgiju mogu postići veću učinkovitost i bolju stopu izlječenja, što može predstavljati i uštedu za sustav. Voditelj Odjela za podatkovnu znanost i analitiku u Hrvatskom zavodu

za javno zdravstvo Pero Ivanko osvrnuo se na informatizaciju sustava, koja, zahvaljujući zajedničkim europskim bazama, može unaprijediti pruženje zdravstvenih usluga.

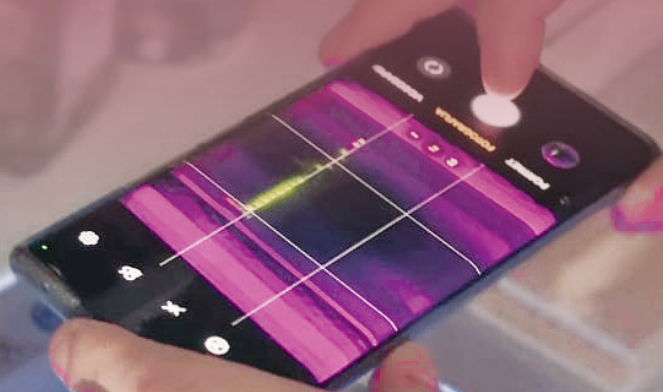
Zaključno predavanje nije bilo izravno vezano uz područje ekonomskog funkcioniranja zdravstvenog sustava, ali je bilo pomno praćeno jer je komunikacijski trener Ante Mihaljević, mag. educ. phil. cro. et angl., govorio sugestivno i zabavno. Na primjerima je pokazao koliko je važna komunikacija i jasno izricanje mišljenja te kako i mali pomaci mogu donijeti velika poboljšanja, kako u učenju, tako i na budućim radnim mjestima. Iako je konferencija potrajala nešto duže nego što je bilo predviđeno, studenti su pratili koncentrirano, a i nakon završetka zadržali su se u razgovorima i raspravama.

Osim odličnih predavača i strpljivih slušača, uspjehu konferencije pridonijeli su i sponzori Roche, Croatia Osiguranje, American Orthodontics, Franck, Smartwater, Agencija Skipper i Zagrebačka burza.

JUČER, DANAS, SUTRA

Studentska sekcija za medicinsku genetiku i metabolizam

Chiara Krtak



Kad smo jedne listopadske večeri dobili poruku od uredništva Medicinara s insajderskim uvidom u temu novog broja, ali i pozivom da predstavimo našu Sekciju u tom istom broju, bilo nam je izuzetno drago što ćemo se moći predstaviti ušuš-kani baš pod pokrivačem personalizirane medicine u čiju postelju i sami inače liježemo. Za Studentsku sekciju za medicinsku genetiku i metabolizam možda ste već i čuli, možda ste s nama odslušali pokoje predavanje ili posjetili jedan od labosa ili smo vam možda “iskočili” na Instagramu u nekom blesavom Reel-u. U svakom slučaju, evo nas i sada: “iskočili” smo i u Medicinaru.

Malo filozofije...

A tko smo mi zapravo? I zašto genetika? Nietzsche bi rekao da smo mi dio stalnog procesa nadilaženja, tražeći kroz genetiku „nadčovjeka“ – osobu koja nadilazi svoja ograničenja i gradi budućnost slobodniju od bolesti i slabosti. Aristotel bi genetiku vjerojatno vidio kao sredstvo za razumijevanje našeg mjesta u prirodnom poretku gdje bi genetika bila ključ razumijevanja

potencijala svakog bića, omogućivši nam da živimo u skladu s našom „unutarnjom prirodom“ i da ostvarimo vlastitu *eudaimoniju*. Mi, pak, genetiku vidimo kao ključnu predu koja otključava tajanstvene putove ljudskog organizma, otvarajući vrata personalizirane i učinkovite medicinske skrbi. Važnost da već kao studenti osvjestimo neizostavnost ove medicinske grane u dobu ubrzanog razvoja znanosti i sve nevjerojatnijih dostignuća rodila je prošle akademske godine ideju o udruživanju studenata medicine, čiji je zajednički nazivnik upravo interes za genetiku i njezinu sinergiju s metabolizmom.

Malo retrospektive...

Iako kao sekcija postojimo tek nešto manje od godinu dana, iza nas je nemali broj projekata. Predavanje “Sekvenciranje nove generacije u prevenciji i liječenju raka dojke” (Lj. Šerman, S. Ramić) i vezana radionica u laboratoriju “Probir pacijenata s mutacijom gena *TP53* za Sangerovo sekvenciranje” (V. Karin-Kujundžić, A. Kafka) bili su naši sekcijски prvijenci kojima smo ispunili dva popodneva, jedno u siječnju i jedno





u veljači 2024. U veljači i ožujku nastavili smo s aktivnostima u online obliku održavši radionicu „Pregled osnova i primjene strojnog učenja u biomedicini“ (L. Bulić) i predavanje „Sindrom Down – pristup i suradnja“ (Udruga za sindrom Down Zagreb). Sindrom Down bio je inspiracija i za sljedeću organiziranu, ovaj put travanjску, radionicu pod nazivom „Primjena trisomičnih modela 21. kromosoma u istraživanjima u neuroznanosti“ (D. Mitrečić, I. Šimunić). U svibnju smo zajedno s kolegama s Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta po prvi puta sudjelovali na 19. izdanju već generacijski dobro poznatog Croatian

Student Summita (CROSS19) s radionicom o farmakogenomici, a i po prvi puta, i to aktivno, sudjelovali smo na redovitom stručnom sastanku Društva za kliničku genetiku Hrvatske (DKGH). Kroz lipanj i srpanj provukla se „Trilogija Onkogenetika“, naša posljednja prošloakademska aktivnost održana u 3 dijela:

- 1) predavanje „Uloga medicinske genetike u dijagnostici i liječenju zloćudnih bolesti“ (M. Popović),
- 2) odlazak u Nacionalni laboratorij za gensko profiliranje tumora i
- 3) odlazak na nacionalni konzilij onkologa.

TL;DR

Prošle smo si godine nabili ozbiljan tempo kao novoosnovana sekcija s 10 održanih aktivnosti u nepunih 6 mjeseci, no sva skupljena saznanja, sve uspjehe, ali i izazove, nosimo sa sobom u ovu, novu akademsku godinu, bogatiji iskustvom i spremniji za neke nove korake na našem sekcijском putu.



Malo perspektive

Ako vas zanima što ćemo vam sve *kuhati* ove akademske godine, morat ćemo vas na kratko ostaviti u blagoj hipoglikemiji jer vam ne možemo odmah sve otkriti. Naime, budući da smo u recept ubacili i *prstohvat tajanstvenosti* i ostavili sve da se *krčka na laganoj vatri*, zasad vas možemo samo uputiti na naš Instagram profil (@genetika.metabolizam) na kojem ćemo pravovremeno *servirati* sve informacije, novosti i najave. Ono što vam ipak možemo odati jest da ćete ove godine imati priliku pobliže se upoznati s novom specijalizacijom iz medicinske genetike, da ćemo zagrepsti duboko u (gen)etiku i moralne dileme te da ćemo se nešto više baviti metaboličkim bolestima nego prošle godine. Ako vas i dalje baš nismo zainteresirali za naš plan i program (fair), svedjedno ćemo vas i dalje uputiti na naš Instagram profil jer tamo na tjednoj bazi objavljujemo memeove, kvizove i fun factove pa možda baš

tamo pronađete nešto zanimljivo i zabavno za sebe.

Malo svega pomalo...

Osnivanjem Studentske sekcije za medicinsku genetiku i metabolizam založili smo se za trajnu predanost stvaranju dinamične zajednice studenata koji dijele strast prema genetici, unapređujući kontinuirano naše znanje i promičući suradnju kroz sve godine studija. Naša je vizija stvoriti sigurno mjesto za sve gdje će se slobodno dijeliti ideje i postavljati pitanja te poticati otvoren dijalog, s ciljem da članovi prepoznaju svoj potencijal, postave visoke ciljeve i aktivno sudjeluju u oblikovanju budućnosti genetskog istraživanja i medicine. U tom duhu preostaje nam samo još pozvati sve zainteresirane da nam se pridruže na aktivnostima koje smo za vas pripremili ove akademske godine, i da zajedno s nama nastave graditi ovu našu malu genetičku zajednicu.

IZ BERLINA S LJUBAVLJU

Mlade snage u oblikovanju globalnog zdravlja na World Health Summit-u

Kana Halić Kordić



Od 13. do 15. listopada 2024. Berlin je tradicionalno bio domaćin Svjetskog zdravstvenog summita (World Health Summit), okupljanja stručnjaka, političara i lidera iz cijelog svijeta koji su raspravljali o budućnosti globalnog zdravlja. Grad je bio živo središte rasprava, a atmosfera summita bila je prepuna entuzijazma i želje za promjenom pod sloganom “Building Trust for a Healthier World”. Kao dio delegacije Međunarodne federacije udruga studenata medicine (IFMSA), imala sam prilike sudjelovati na događaju kao dio grupe mladih, inspirativnih studenata medicine iz svih kutaka svijeta, svi s različitim pričama, ali sa zajedničkom željom za poboljšanjem zdravlja globalne zajednice.

World Health Summit

Događanje se održalo u elegantnom hotelu Marriott gdje je program obuhvatio brojne panele, radionice i predavanja. Teme su se kretale od mentalnog zdravlja i umjetne inteligencije do važnosti ulaganja u zdravlje

žena. Raznoliki pristupi i gledišta koja su se iznosila na svakom koraku, pružili su priliku za stvaranje dubljih uvida i razumijevanja globalnih zdravstvenih izazova.

Program summita bio je ispunjen predavanjima koja su obuhvatila ključne teme poput:

- Building Trust for Better Decision-Making in Health Emergencies from a Regional Perspective (Izgradnja povjerenja za bolje donošenje odluka u zdravstvenim hitnim situacijama s regionalne perspektive)
- Addressing the Mental Health Burden In and After Crises (Suočavanje s teretom mentalnog zdravlja tijekom i nakon kriza)
- AI in Health: From Promise to Practice (Umjetna inteligencija u zdravstvu: od obećanja do prakse)
- Investing in Women’s Health: Driving Global Development (Ulaganje u zdravlje žena: pokretač globalnog razvoja)





Svaka od ovih rasprava otvorila je nove perspektive, ističući složenost i ključnu ulogu suradnje u ostvarivanju globalnih zdravstvenih ciljeva.

Jedan od ključnih trenutaka summita bio je All for Health, Health for All: Signature Event for the WHO Investment Round. Ovaj događaj, organiziran u suradnji s vladama Njemačke, Francuske i Norveške, imao je za cilj prikupljanje sredstava za podršku Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji



(WHO). Na tom događaju prisustvovali su svjetski lideri, uključujući njemačkog kancelara Olafa Scholza, direktora WHO-a Tedrosa Adhanoma Ghebreyesusu i Billa Gatesa, čija je fundacija donirala značajna sredstva za globalno zdravlje. Cijeli događaj imao je visoku produkcijsku vrijednost i osjećaj ozbiljnosti koji su podcrtavali važnost tih inicijativa.

Tijekom summita, posebno bih istaknula nevjerojatnu priliku sudjelovati u Youth Networking Eventu, koji je okupio mlade iz svih dijelova svijeta. Bilo je inspirativno vidjeti toliku strast i energiju među mladima, sve povezane zajedničkom željom za unapređenjem globalnog zdravlja. Taj događaj omogućio nam je ne samo razmjenu ideja, već i stvaranje novih veza s mladim liderima koji su također predani inovacijama u zdravstvu i transformaciji globalnog zdravstvenog sustava.

Na panelu Youth Driving Digital Health and Innovation for Global Well-Being, koji je bio organiziran u suradnji IFMSA-e i IPSE-e (International Pharmaceutical Students' Federation), raspravljali smo o ključnoj ulozi mladih u transformaciji digitalnog

zdravstva. Ovaj panel imao je posebnu vrijednost jer je bio potpuno organiziran od strane mladih, što mu je dalo jedinstvenu dinamiku i energiju, i to je bio jedan od trenutaka koji je posebno obilježio događanje. Pod moderatorskom palicom Lucie Pérez Gómez, potpredsjednice IFMSA za vanjske poslove, i uz stručnjake poput Ricarda Baptista Leitea, Alain Labrique, direktora odjela WHO-a za digitalno zdravlje i inovaciju, Sarah Neggazi, predstavnice IPSE, te Whitney Gray iz WHO-ova vijeća za mlade, raspravljali smo o tome kako mladi, svojim znanjem o tehnologiji i inovativnim pristupima, mogu oblikovati budućnost zdravstva. Također, ovaj panel bio je prilika da se jasno iznese stav kako tehnologija može donijeti ravnomjerni pristup zdravstvenim uslugama i oblikovati sustave zdravstva za budućnost.

Uz sve ove prilike, kao članica IFMSA delegacije, imala sam priliku sudjelovati u različitim raspravama o digitalizaciji zdravstvenih sustava i važnosti uključivanja ravnopravnosti, raznolikosti i inkluzivnosti u obrazovne programe za studente. Sudjelovala sam i na side event u posvećenom malariji te u raspravama s predstavnicima World Heart Association, gdje sam imala priliku predstavljati glas mladih u globalnim pitanjima zdravlja. Ove rasprave otvorile su mi oči na složene izazove s kojima se suočavamo, ali i prilike koje se pojavljuju u nastojanju da se izgrade pravični i inkluzivni zdravstveni sustavi.

Sudjelovanje na Svjetskom zdravstvenom summitu u Berlinu bio je trenutak koji je duboko obogatio moje razumijevanje globalnih zdravstvenih problema. Imajući priliku učiti od svjetskih stručnjaka iz



područja globalnog zdravlja, postala sam svjesnija koliko je važno da i mladi, poput nas, sudjelujemo u oblikovanju budućnosti zdravstva. Naša perspektiva je neprocjenjiva jer, iako smo mladi, naš glas je bitan. Budućnost zdravstva leži na nama, i zato je ključno da se educiramo, uključimo i doprinosimo rješenjima.

Zaključak

Zahvalna sam IFMSA i CroMSIC-u na ovoj nevjerojatnoj prilici koja mladima omogućava da ne samo aktivno sudjeluju u globalnim raspravama, već i da oblikuju politiku zdravstva, pružajući nam alate i platformu za učiti, razvijati se i poduzimati akciju. Jer, na mladima svijet ostaje, a s ovakvim mladim liderima na čelu, budućnost zdravstva zasigurno ima svijetlu perspektivu.



—
IMAGINE
EVERY
THING
—

SCORP-OVE VEČERI KOJE MIJENJAJU
POGLED NA SVIJET

Više od filma

Anamaria Yago

Tijekom prethodne akademske godine CroMSIC je, u sklopu Odbora za ljudska prava i mir (SCORP), pokrenuo filmske večeri s misijom da spojimo ugodno s korisnim, ljubav prema filmovima s temama ljudskih prava, socijalne pravde i društvenih izazova. Svaki mjesec nudili smo izbor filmova s posebnim naglaskom na aktualne i bitne teme, a studenti su glasali koji film žele gledati. Nakon projekcije, opuštana atmosfera pretvarala se u dinamičnu diskusiju koje su otvarale važne teme i razbijale stereotipe.

Što smo gledali od prosinca 2023. do lipnja 2024.

Prvu večer, u prosincu 2023., gledali smo *La vita e bella* – film koji nas je podsjetio na snagu ljubavi i dostojanstva u najtežim trenucima. Diskusija je oživjela kroz pitanje očuvanja dostojanstva u krizama, dajući nam prostora da shvatimo vrijednost nade.

U siječnju smo, uz film *The Platform*, krenuli u dublju analizu socijalne stratifikacije i nejednakosti. Naša diskusija dotaknula se izazova pravedne raspodjele resursa, po taknuvši studente na razmišljanje o društvenoj odgovornosti.

U veljači, ususret Valentinovu i povodom Dana rijetkih bolesti, gledali smo *Five Feet Apart*, priču o životu dvoje zaljubljenih mladih oboljelih od cistične fibroze. Večer je završila raspravom o izazovima rijetkih bolesti i o tome kako kao budući liječnici možemo pridonijeti poboljšanju položaja tih pacijenata.

Ožujak smo posvetili rodnoj ravnopravnosti i suradnji sa SCORA-om, uz film *Promising Young Woman*. Diskusija je obuhvatila rodno uvjetovano nasilje, a dodatna prezentacija o pravima žena pojačala je svijest o važnosti borbe protiv diskriminacije.

U travnju je na red došao *The Silent Child*, film koji prikazuje izazove gluhoonijemih



osoba. Kroz diskusiju smo se usmjerili na važnost inkluzije i razumijevanja, a večer je poslužila i kao uvod u radionicu znakovnog jezika.

Svibanj smo posvetili LGBTQI+ zajednici kroz film *The Death and Life of Marsha P. Johnson*, koji je prikazao borbu i izazove s kojima se suočavaju pripadnici LGBTQI+ zajednice. Diskusija je otvorila teme o predrasudama, prihvaćanju i podršci za ovu zajednicu, potičući sve prisutne na dublje razumijevanje i empatiju.

U lipnju, uz film *The Swimmers*, završili smo ciklus temom izbjeglica povodom Međunarodnog dana izbjeglica. Kroz inspirativnu priču filma, večer je bila prilika za diskusiju o izazovima, hrabrosti i nadama s kojima izbjeglice kroče kroz život. Večer nas je podsjetila na važnost razumijevanja i podrške za one u najtežim uvjetima.

Zaključak

Filmske večeri SCORP-a pokazale su se kao super prilika za razmjenu ideja te zbli-



žavanje i upoznavanje kolega. Uz filmove, diskusije su bile način za istraživanje složenih tema kroz zajednički dijalog i empatiju. Ove večeri nisu samo prilika za opuštanje, nego i za razvoj svijesti o izazovima koje budući liječnici trebaju razumjeti i s kojima ćemo se svi mi susresti na našem životnom putu.







MEDICAL STUDENT
MEDICINAR
ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

PREDSTAVLJANJE STUDENTSKIH ČASOPISA
MEDICINSKOG FAKULTETA NA NAJVEĆEM
HRVATSKOM SAJMU KNJIGE

Medicinar i Gyrus na Interliberu

Marin Cvitić, Petra Bolt



Usred uzbuđenja Interlibera, 15.11.2024. uredništvo Medicinara i Gyруса bilo je pozvano na okrugli stol u sklopu Sveučilišnog izdavaštva. Medicinari su predstavljali Marin Cvitić i Aurora Vareško, dok su Gyrus

predstavljale glavna urednica Petra Bolt i njena zamjenica Helena Ljulj. Diskusija je trajala otprilike sat vremena i uključivala je prezentiranje svakog časopisa, zatim pitanja moderatora te publike.

GYRUS

Gyrus je studentski stručni časopis koji objavljuje recenzirane članke u području neurologije, neuroznanosti, neurokirurgije i psihijatrije/psihologije na engleskom jeziku. U sklopu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i u suradnji s Hrvatskim institutom za istraživanje mozga od 2013. godine tiskano je 9 brojeva, s posljednjim u prosincu 2023. godine na temu "Brain-gut axis". Tekstovi su recenzirani od strane promjenjive postave profesora i stručnih suradnika, predvođeni stalnim mentorom časopisa izv. prof. dr. sc. Goran Sedmak, dr. med. U časopisu se obrađuju razne teme kroz rubrike "News and education", "Book/Movie review", "Editor's choice", "Issue topic", "Fundamental neuroscience", "Neurology" i druge.

INTERVJU

1. Planovi za blisku i daleku budućnost:

Gyrus: Trenutno dovršavamo grafiku za 10. broj časopisa i paralelno smo krenuli s pripremom 11. broja tj. podjelom tema i održali smo radionicu citiranja. Plan za budućnost nam je prvo ponovno uspostaviti kontinuitet izlaženja časopisa jer smo 2 godine imali stanku zbog korone i onda bismo ga pokušati indeksirati.

Medicinar: Glavni nam je cilj povećati pristupačnost i doseg časopisa. Glavne stvari koje smo napravili u tu svrhu bile su osiguravanje alternativnih metoda financiranja, kako bi časopis ostao besplatan za studente, a još uvijek imao dovoljno veliku nakladu da barem većina zainteresiranih može dobiti primjerak. Također smo uredničke pozicije otvorili na javni natječaj i proširili krug studenata aktivno uključenih u stvaranje novog primjerka. Uvijek se trudimo povećati prisutnost na društvenim medijima, kao i u stvarnosti, kroz pozive, podjele tema, najava događaja i slično.

Kao neki dugoročniji plan, započeli smo aktualizaciju Medicinar web-stranice i digitalizaciju svih prethodnih brojeva, od 1946. godine.

2. Najveći problemi s kojima ste se susretali:

Gyrus: Najveći problem je definitivno financiranje pogotovo s obzirom na porast cijena, a na natječajima za financiranje često ne dobijemo potrebna sredstva. Također, ponekad je teško uskladiti uređivanje, recenziju i grafiku s obavezama koje pojedinci imaju vezano uz fakultet i posao pa priprema časopisa zna kasniti, ali bitno nam je da je časopis kvalitetan kao i prije.

Medicinar: Svakako je najveći problem malen broj primjeraka, što onemogućava da svi zainteresirani čitaju časopis i smanjuje

doseg, što vodi u drugi najveći problem, a to je malen broj studenata zainteresiranih za pisanje članaka. S time da časopis izlazi redovito dvogodišnje i da je među mlađim generacijama pao u opskurnost, uvijek aktivno tražimo nove autore i balansiramo između kvalitete, kvantitete i redovitosti. Doduše, od zadnjeg broja se osjetilo znatno poboljšanje, što nam daje nadu u naše trudove/pokušaje.

3. Suradnje koje želite istaknuti:

Gyrus: U Gyru smo iznimno zahvalni jer uvijek imamo pozitivnu suradnju i s profesorima koji recenziraju radove kao i bivšim urednicima koji nam uvijek rado pomognu i daju savjete. Također se moramo zahvaliti i našem mentoru prof. Sedmaku koji podržava naš rad i uvijek spremno pomaže oko prepreka s kojima se susrećemo. Posebno želimo zahvaliti i gospođi Sandri Kežman koja nas je i pozvala na ovo predstavljanje studentskih časopisa na podršci koju pruža i Gyru i Medicinaru.

Medicinar: Za razliku od Gyru, naši tekstovi nisu recenzirani, jer su prvenstveno predviđeni u popularno-znanstvenom stilu. Međutim, svaki broj Medicinara uključuje tekst stručnog suradnika, kao i intervju sa specijalizantom, što su, do sada, bile jedine redovite stručne suradnje. I ove godine nastavljamo suradnju s osječkim studentskim časopisom, Anamnesis, a u planu su i službenije suradnje s drugim studentskim časopisima, s kojima povremeno razmjenjujemo tekstove. Također se trudimo što više surađivati s raznim udrugama, studentskim sekcijama i kongresima, koji su vrlo često predstavljeni u tekstovima rubrike "Studentski život".

4. Financiranje:

Gyrus: Prošli (deveti) broj je bio financiran od strane natječaja Studentskog centra Sveučilišta u Zagrebu za tisak, a Poliklinika



Neuron je zaslužna za financiranje grafičkog uređivanja časopisa. Financiranje nam je kao što smo i prije rekli veliki problem, jer iznose koje tražimo od natječaja često ne dobijemo u potpunosti, a za taj manji iznos možemo otisnuti jako mali broj primjeraka časopisa. Uvijek želimo barem po jedan primjerak osigurati autorima, urednicima i recenzentima a preostale brojeve dijelimo na Danu sekcija ili studentskim kongresima. Fakultet nam zbog obnove zadnjih par godina isto nije uspio ustupiti sredstva, ali ove godine će nam pomoći dijelom financirati tisak na čemu smo jako zahvalni.

Medicinar: Zbog posljedica potresa i obnove, Medicinar od prethodne godine više nije u potpunosti financiran od strane faksa. Nažalost, osjetno manja naklada definitivno je imala utjecaja na doseg i prisutnost časopisa u studentskom svijetu,

ali ponosni smo na to što smo uspjeli osigurati financiranje kroz natječaje Studentskog centra i Studentskog zbora Sveučilišta u Zagrebu i nastaviti redovno izbacivati nove primjerke.

Zaključak

Rijetke su prilike kada se uspije otvoreno i konstruktivno razgovarati o tome što se događa iza kulisa časopisa, a unutarnje radnje uredništva su mnogima često nepoznate i nezanimljive. Zajedno s ekipom iz Gyryusa ponosno smo predstavili naše studentske časopise na ovogodišnjem 47. Interliberu. Uz odlična pitanja moderatorice Sandre Kežman, kojoj se puno zahvaljujemo na velikoj potpori i stalnoj pomoći, i dodatna pitanja publike, imali smo priliku približiti časopise zainteresiranima, ali istovremeno i međusobno naučiti nešto.



RAZGOVARAMO O MENTALNOM ZDRAVLJU
ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA

Sentinel Uma

Razgovarala Karla Mirčevski

Društvene mreže su nedavno su preplavile objave s profila pod nazivom Sentinel Uma, prepoznatljivog po logu s porukom: “Razgovaramo o mentalnom zdravlju zdravstvenih djelatnika”. Posebnu pozornost privukli su nam alarmantni podaci koje su objavljivali, a koji se odnose na mentalno zdravlje, prije svega liječnika, ali i ostalih medicinskih profesionalaca. Kako bismo saznali više o ovom važnom projektu, stupili smo u kontakt s njegovim pokretačicama – mladim liječnicama, specijalizanticom psihijatrije Leom Murn i specijalizanticom internističke onkologije Petrom Sertić, koje su s nama podijelile svoje ciljeve i planove.

Što je Sentinel Uma?

Sentinel Uma je projekt koji smo pokrenuli s ciljem demarginalizacije teme mentalnog zdravlja liječnika i drugih zdravstvenih radnika. Htjeli smo da se pokrene javni razgovor o onome o čemu smo često privatno razgovarali na kavama ili pauzama, posebice nakon tragičnih događaja kojih je u zadnje vrijeme nažalost sve više. Projekt je odmah podržala Sekcija mladih onkologa, Sekcija mladih psihijatra i HUBOL, koji je pokrenuo telefon psihološke pomoći kao i anketu o sindromu sagorijevanja. Također, svoj interes su pokazale i druge sekcije specijalizanata kao što je Sekcije specijalizanata hematologije, anestezije, ginekologije. Također, od ranih faza projekta uspostavljena je i uspješna suradnja s Fighting Fatigue together Croatia.

Kako ste došle na ideju i odakle inspiracija za ime?

Petra: Kako radim na onkologiji gdje sam svakodnevno suočena s teškim, nerijetko terminalnim dijagnozama, davanjem loših vijesti pa i smrtnim ishodima i sama sam u jednom periodu specijalizacije osjećala anksioznost i strah za vlastito zdravlje.

Tada mi je pomogao razgovor sa psihologom koji mi je ukazao koliko je potrebno raditi na sebi i na vlastitom mentalnom zdravlju kako bismo bili emocionalno sposobni raditi ovaj posao.

Ali jedna je situacija me jako potaknula da se nešto mora pokrenuti, a to je kada mi je kolega predavao smjenu nakon dežurstva u jedinici intenzivnog liječenja te se pritom zbog težine te konkretne smjene, ali i svega što mu se nagomilalo na poslu, naprosto slomio i rasplakao. I bilo mu je zbog toga jako neugodno.

Lea: U jednom trenutku sam svakodnevno imala razgovore s kolegama koji rade u zdravstvu koji su govorili o promjeni karijere, o tome da ne žele više raditi u svojoj specijalizaciji, o tome kako maštaju da rade “normalne poslove”. Bilo je očito da mnogi proživljavaju određenu krizu vezanu uz rad u medicini, te je postalo očito da se tom temom treba baviti na sustavnoj razini.

Ime je spoj naše dvije specijalizacije sentinel kao limfni čvor “čuvar” te um kao središnji pojam u psihijatriji.





Zašto mislite da je medicinarima toliko teško govoriti o tim temama?

Svjesni smo da se od medicinskog osoblja često očekuje nadljudska izdržljivost, snaga i emocionalna kontrola. Medicina se percipira više kao poziv nego kao posao, a sama ta riječ ima snažnu simboliku i nosi niz nerealnih očekivanja – od toga da ne smijemo pokazivati slabosti, da se očekuje da potiskujemo emocije, izdržavamo neadekvatne radne uvjete, pa sve do toga da se suočavamo s ljudskom patnjom, smrti i teškim odlukama bez pomoći ili podrške. Jer, kako ono ljudi kažu – “to ste birali”.

Koji su najveći izazovi u očuvanju mentalnog zdravlja liječnika?

Mentalno zdravlje liječnika ugroženo je na više razina i to od samog početka karijere. Prvo, intenzivan i dugotrajan obrazovni proces koji uključuje mnoge neprospavane noći i veliku količinu stresa što često ostavlja određene posljedice. Nakon toga, ulaskom u praksu, mladi liječnici se suočavaju s neprestanim pritiskom da ne smiju pogriješiti, da donose ispravne odluke u vrlo kratkom roku i da pritom nose odgovornost

za živote i zdravlje pacijenata, a da ne govorimo o izloženosti teškim životnim situacijama, patnji i smrti. Sindrom sagorijevanja koji je često prisutan nije jedino što predstavlja izazov mentalnog zdravlja liječnika. Tu su i visoke razine stresa, anksioznosti i depresije, kao i suicidalne misli. Posebno je zanimljiva i tzv. emocionalna invalidacija koju su kao mladi liječnici i zdravstveni djelatnici od kolega najčešće čuli kroz rečenice “Što se žalite, nama je bilo gore nego vama.,” pri čemu se podrazumijeva da se na teške i stresne situacije s kojima se susrećemo u radu u medicini ne treba ni osvrtni.

Traže li medicinari pomoć?

Vrlo rijetko. Prema stranim anketama tek 13% liječnika je zatražilo stručnu pomoć. Tako je i kod nas – rijetki traže profesionalnu pomoć, a neki se “samomediciraju” sredstvima za smirenje ili drugim psihoaktivnim tvarima kao što je alkohol kako bi mogli raditi i zaspati. Kroz razgovore s kolegama susretali smo se s onima koji su bili toliko anksiozni tijekom rada da su bili oznojeni te vidno disocirani od onoga što se u tom trenu događa. Ipak, u programima koji su bili usmjereni na psihološku pomoć zdravstvenih djelatnicima, liječnici su se daleko najrijeđe javljali, gotovo nikad. Medicinske sestre i tehničari, kao i drugi nezdravstveni radnici u zdravstvu bili su puno spremniji tražiti stručnu pomoć od samih liječnika, zbog prisutne stigme i srama kod liječnika kad njima treba pomoć.

U svojoj borbi za mentalno zdravlje liječnika trenutno najviše koristite društvene mreže. Mislite li da ste uspjeli doprijeti do ciljane publike?

Ideja nam je bila da se stvori zajednica koja je sigurna i u kojoj svi zdravstveni radnici mogu otvoreno pričati o onome što proživljavaju i doživjeti validaciju, potporu i utjehu te vidjeti da nisu sami pa

je spontano nastao hashtag #NisteSami. Tako je nastala i ideja o snimanju kratkih videa, odnosno reelsa, u kojima liječnici otvoreno pričaju o vlastitim iskustvima i izazova kao i iskustva koja su imali kada su potražili psihološku pomoć, kako bi normalizirali traženje potpore kao i brigu o vlastitom zdravlju. Odgovor na projekt je od početka vrlo pozitivan. Sve više naših kolega nam se javlja, dijeli svoja iskustva i često vrlo potresne priče vezane za ono što su doživjeli tijekom edukacije i rada u zdravstvenom sustavu.

Kakvi su odgovori na vaše postove i objave?

U jednom trenu stigla nam je poruka kolegice u inbox: "Prekrasno je ovo što radite, ali nažalost imam osjećaj da nikoga nije briga za naše mentalno zdravlje." Kroz poruke koje smo primili, vidjeli smo koliko se često liječnici osjećaju usamljeno i izolirano u onome što prolaze. Često se u liječničkim grupama nalaze članci i komentari u kojima javnost komentira i kritizira liječnike bez empatije. Nažalost, agresija prema nama zbog toga što smo zdravstveni djelatnici je nešto s čime se susrećemo i na individualnoj i na kolektivnoj razini i od strane javnosti, ali što je još tužnije i od strane vlastitih kolega.

Ipak, nije sve tako crno. Primamo brojne riječi podrške. Posebno nam je drag primjer kada je Forum mladih s multiplom sklerozom Hrvatske kao reakciju na naše objave podijelio je seriju videa u kojima su progovarali o svojim pozitivnim iskustvima sa zdravstvenim djelatnicima te time dali podršku i pokazali kako je i pacijentima stalo. Pokazivanje ljudskosti od strane liječnika nije protumačeno kao slabost, već je otvorilo novi kanal komunikacije između medicinske struke i javnosti, koji je nužan da bi se bolje razumjeli i kreirali sustav koji je funkcionalan i konstruktivan kako za korisnike tog sustava tako i za ljude koji u njemu rade.



Reelsi koje snimate imaju posebno velik odjek.

Tako je. Počeli smo s dijeljenjem osobnih iskustava te naišli na vrlo pozitivan odgovor i širok domet. Očekivano je posebno velik odjek imao video dr. Natka Becka koji i sam učinkovito koristi društvene mreže za promociju zdravlja. Dr. Beck je podijelio svoju priču kako je nakon jedne zahtjevne smjene doživio prometnu nesreću te istaknuo umor kao jednu od okosnica narušenog mentalnog, ali i fizičkog zdravlja liječnika. Navedena tema je zainteresirala čak i Jutarnji list koji je o navedenoj temi i našem projektu objavio članak.

Progovarate i o suicidalnosti u liječničkim krugovima - tema koja se vrlo često izbjegava i potiskuje.

Sama medicinska profesija nosi povećan rizik za suicidalnost, što je čini jednom od onih u kojima je stopa suicida veća nego u općoj populaciji.

Vrlo je snažan bio reel i kolege Ivana Remaja, specijalizanta fizikalne medicine i autora poznate stranice Memeohoda liječnika, koji je od početka projekta sudjelovalo u

kreiranju sadržaja putem *memeova* i podržavao Sentinel Uma. On je podijelio svoju priču o borbi s depresijom i suicidalnim mislima tijekom školovanja na Medicinskom fakultetu. Ivanova borba imala je pozitivan ishod, a iza nje je ostao žar zalaganja za mentalno zdravlje liječnika te je on danas edukant kognitivno-bihevioralne psihoterapije u superviziji.

Ipak, ne dožive svi sretan nastavak priče kao Ivan. Svi znamo previše kolega liječnika koji su tragično preminuli od suicida. Iako se u javnosti o tome ne izvještava zbog opasnosti od ‘copycat’ učinka – fenomena prema kojem izvještavanje o suicidima može potaknuti slična ponašanja – vijesti o samoubojstvima, često mladih liječnika, duboko potresaju medicinsku zajednicu.

A što je s fizičkim zdravljem liječnika?

Također tema o kojoj se ne govori, već se podrazumijeva da su liječnici zdravi jer su eto – liječnici te da će se oni nekako “snaći” kroz sustav.

Kolegica Dijana Bešić, specijalizantica kardiologije, podijelila je svoju osobnu priču kako je s 27 godina saznala za dijagnozu karcinoma dojke, nakon čega je prošla složeno liječenje. Dijana je istaknula da su sistematski pregledi liječnika često zanemareni, iako njihov posao u visoko stresnom okruženju može ozbiljno utjecati na njihovo fizičko zdravlje – od povišenog rizika za kardiovaskularne, autoimune, ali i maligne bolesti. Želi posebno potaknuti kolegice na redovito obavljanje preventivnih pregleda. Priče poput njezine šalju snažnu poruku o važnosti javnozdravstvene brige za sveukupno zdravlje medicinskih djelatnika.

I ono najvažnije, kakvi su daljnji planovi Sentinela Uma?

Od rujna počinjemo s online predavanjima koja će putem web platforme biti otvorena za sve zainteresirane. Forma će biti kao

razgovor između stručnjaka na nekom području mentalnog zdravlja te onoga koji vodi razgovor uz mogućnost otvorenog sudjelovanja svih koji se spoje. Planiramo obraditi brojne teme – o stresu, burnoutu, umoru i spavanju, depresiji, suicidalnosti kao i izazovima muškog i ženskog mentalnog zdravlja, a progovorit ćemo i o kontroverznim temama kao što je narcizam u medicini te mobbingu i seksualnom nasilju koje se događaju unutar zdravstvenog sustava i koje su naša žalost neki od naših kolega doživjeli.

Tijekom ljeta uputili smo i anketu putem koje nam je cilj prikupiti što više podataka te dobiti uvid u probleme koji su najčešći ili koji najviše muče zdravstvene djelatnike te onda formirati i daljnje teme razgovora i sastanaka.

Prvo predavanje je 26. rujna, a tema je stres i burnout. Sve informacije bit će na društvenim mrežama.

Imate li poruku za kraj?

Medicina je grana koja tijekom obrazovanja izrazito naglašava važnost intelekta i kognitivnog znanja, dok se zdravstvene djelatnike rijetko uči da obrate pozornost na svoje emocije i tijelo, koji su također važan dio koji nam omogućuje da obavljamo svoje zanimanje kvalitetno. Uz teoretsko i praktično medicinsko znanje, bitno je i jačati psihološku otpornost da se na zdrav način nosimo s izazovnim situacijama koje struka svakodnevno donosi. I bitno je naglasiti kako se ta zdrava otpornost može izgraditi, samo se tome ne pridaje dovoljno pozornosti prilikom edukacije kao niti normalizaciji psihološke potpore koja nam može u tom pomoći.

Pozivamo vas da i vi sudjelujete u projektu Sentinel Uma, aktivno ili pasivno, jer time i vi postajete dio promjene i zajedno radimo na stvaranju zdravog radnog okruženja u zdravstvenom sustavu. Za nas i sve buduće generacije.

SVAKI GLAS JE BITAN

Važnost glasanja u demokratskoj državi

Dominik Čačija



Često se spominje rečenica: “Glasanje je tvoja građanska dužnost“ koja naglašava koliko je bitno da svaki punoljetan građanin izađe na izbore. No je li to stvarno tako?

Koliko je stvarno bitan tvoj glas?

Nerijetko se spominje kako je odziv na izbore nizak te da građani smatraju kako njihov glas u moru ostalih glasova nije bitan, no koliko je to zapravo važno pokazuje podatak da je 2000. godine američki predsjednik Bush pobijedio na predsjedničkim izborima protiv kandidata Al Gorea za 0,009% tj. 537 glasova. Važnost glasanja u demokratskoj državi također pokazuje i podatak o nedavnom referendumu o ulasku u EU u Moldaviji gdje je 50,46% glasača bilo za ulazak dok je protiv bilo 49,54%. Također, podatak o Brexitu u kojemu su glasači Ujedinjenog Kraljevstva birali hoće li ostati ili izaći iz Europske unije pokazuje važnost svakog glasa jer je za izlazak bilo 51,9% glasača dok je za ostanak u EU bilo 49,1%, a sveukupni odziv je bio 72,2% građana. Svi ovi podatci nam pokazuju koliko bitne odluke u demokratskim državama mogu ovisiti o tek malom postotku ljudi. U konačnici, svaki glas može biti presudan i upravo zato sudjelovanje građanima omogućuje da izravno utječu na smjer u kojem će njihova država i društvo krenuti. To najbolje potkrepljuje navedeni primjer o Brexitu, gdje su građani izravno davanjem svoga glasa odlučili o budućnosti svoje države.

Mladi glasaju rjeđe od starijih

Mladi glasači izlaze na izbore u značajno manjim brojevima od ostatka populacije. Zašto do toga dolazi? Jedan od razloga je taj što se mladi glasači još nisu skrasili u životu, mnogi su na fakultetu ili traže prve poslove te još nisu u potpunosti našli svoje mjesto kao odrasle osobe u zajednici.

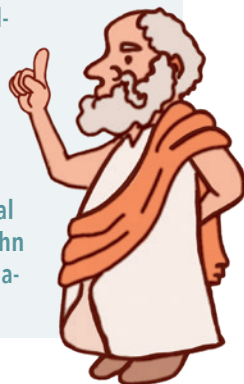
Smatra se da mladi nisu jednostavno dovoljno informirani o izborima te da upravo zbog toga odlučuju ne izaći na izbore, no novi podaci pokazuju da to možda i nije slučaj. Prema knjizi John Holbeina i Sunshine Hillygus *Making Young Voters* smatra se da su mladi jednako informirani kao i većina glasača, ali kada gledaju kampanjske reklame ili se nađu na političkim događanjima, smatraju da to njih ne predstavlja. Također, mladima nije uvijek ugodno i lagano krenuti u te vode jer često imaju dojam da su svi oko njih bolje informirani i da ne pripadaju tamo.

Mogućnost svake osobe da se njihov glas čuje

U SAD-u, jednoj od najstarijih demokracija, nisu svi oduvijek imali pravo glasa. Originalno su glasati mogli samo muškarci bijele rase stariji od 21 godine. Prema tome ostatak građana nije imao pravo glasa u vlastitoj državi te je samo određena subpopulacija odlučivala sudbinu cijele nacije. Na sreću, to se promijenilo te sada glasati može svaka osoba od 18 godina bez obzira na rasu, religiju, spol i druge karakteristike. Podatak o tome da žene nisu imale pravo glasa sve do 1920. godine pokazuje koliko

Glas koji je mogao promijeniti Američku povijest

U američkim predsjedničkim izborima 1824. godine prema 12. amandmanu tko će biti predsjednik je određivao Zastupnički dom Sjedinjenih Američkih Država zbog toga što najizgledniji kandidat Andrew Jackson nije uspio osvojiti “Electoral college”. Pobijedio je John Quincy Adams s jednim glasom razlike.



Izbori za EU parlament 2024.

Europske države poput Belgije, Njemačke, Austrije, Grčke i Malte prepoznale su važnost mišljenja mladih te su omogućile glasanje starijima od 16 godina na izborima za Europski Parlament.

se polako gradila jednakost u demokraciji te koliko je bitno tu jednakost iskoristiti i sudjelovati u važnim odlukama koje utječu na sve građane jedne demokracije.

Zašto građani ne glasaju?

Postoji više razloga zbog kojeg građani ne izlaze na izbore. Kao što je već spomenuto jedan od faktora je dob glasača, mladi glasaju rjeđe od starijih. Također građani nižeg socioekonomskog razreda te nižeg stupnja obrazovanja rjeđe izlaze na izbore. Stanje zdravlja pojedinca također ima ulogu u glasanju, s obzirom na to da osobe s fizičkim ograničenjima ili psihološkim problemima isto rjeđe glasaju. Zdravstveni sustav je također bitan faktor u odlukama prilikom glasanja. Autori Gollust i Rahn svojim su istraživanjem otkrili da osobni zdravstveni problemi utječu na prioritete glasača te da su ti glasači više skloni glasati za kandidate koji stavljaju veći naglasak na zdravstveni sustav. Također je zanimljivo istraživanje autora Clintona i Sancesa u kojem se pokazao utjecaj COVID-19 pandemije na glasače. U područjima na koja je pandemija snažno utjecala, glasači su imali veću sklonost glasanju za kandidate koji su pridavali važnost javnom zdravstvu te se zalagali za poboljšanje. Na glasanje također utječe i etnicitet te se vide velike razlike u odzivu između pripadnika bijele i crne rase. Primjerice, u Ujedinjenom Kraljevstvu 11% pripadnika bijele rase nije registrirano za glasanje. Taj je broj 14% za građane indijskog podrijetla, a za pripadnike crne rase čak 25%. Dio populacije

smatra da ih kandidati na izborima ne predstavljaju. Primjerice, Ujedinjeno Kraljevstvo bilježi pad glasača iz radničke klase zbog pada u broju članova parlamenta pozadine radničke klase. Također, na lokalnim izborima, u slučaju kada pojedini kandidat ima visoku vjerojatnost pobjede, pojedini glasači imaju manje poticaja izaći na izbore jer smatraju da njihov glas nema utjecaj. Važan utjecaj na glasanje imaju i logistički i birokratski faktori. Ako se građani suoče s takvim barijerama na izbori dan ili ako imaju manjak bitnih informacija vezano za proces glasanja, veća je vjerojatnost da neće ni glasati.

Zaključak

Glasanje u demokraciji smatra se jednom od najvećih odgovornosti i prava građana. Tu važnost glasanja spoznaje sve više ljudi što pokazuje podatak Europske unije s prethodnih izbora za EU parlament gdje je 50,74% europskih građana iz svih članica Europske unije glasalo na tim izborima. Naravno neke članice su imale puno veći odziv poput Belgije s 89,01% dok su neke članice poput Hrvatske imale odziv od samo 21,35%. Glasanje je stup temelja demokracije te se trenutno diljem svijeta građane osvješćuje i motivira da izlaze na izbore u što većem broju. Problemi kao što su fizička nemogućnost izlaska na biralište ili loša reprezentacija pojedinih skupina građana ne bi smjeli spriječiti pojedinca da sudjeluje u odlukama koje će mu

Žene i pravo glasa

Prva država koja je ženama omogućila pravo glasa bio je Novi Zeland 1893. godine. S druge strane, žene su dobile pravo glasa u Švicarskoj tek 1971. godine. Iz navedenog je vidljivo da nešto što sada smatramo osnovnim pravom veliki broj godina nije bilo omogućeno.



oblikovati budućnost. Svaki glas daje snagu demokratskom procesu i omogućuje stvaranje društva koje predstavlja interese svih građana.

Literatura:

1. National Geographic Society. Why Voting Is Important [Internet]. education.nationalgeographic.org. National Geographic Society; 2022 – [pristupljeno 25.10.2024.]. Dostupno na: <https://education.nationalgeographic.org/resource/why-voting-important/>
2. Rainsford S. Moldova referendum: Provisional results show thin margin for EU membership. 2024 Oct 20 – [pristupljeno 25.10.2024.]. Dostupno na: <https://www.bbc.com/news/articles/c1wnr5qdx7o>
3. BBC. EU Referendum Results [Internet]. BBC News. BBC News; 2016. – [pristupljeno 25.10.2024.]. Dostupno na: https://www.bbc.co.uk/news/politics/eu_referendum/results
4. Vaughan D. 5 Remarkably Close U.S. Presidential Elections [Internet]. Encyclopedia Britannica – [pristupljeno 25.10.2024.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/list/5-remarkably-close-us-presidential-elections>
5. Clark R. The Importance of Voting [Internet]. Castleton University. 2020 – [pristupljeno 25.10.2024.]. Dostupno na: <https://www.castleton.edu/news-media/article/the-importance-of-voting/>

VJEČITO PITANJE ODNOSA SNA TE PREMORENIH
STUDENATA U VRIJEME (LJETNIH) ISPITNIH
ROKOVA

Je li san bitniji za tijelo ili um?

Jelena Kovačić



San je po bihevioralnoj definiciji reverzibilno perceptivno odvajanje od okoliša te nereagirane na stvari i podražaje u njemu (Carskadon i Dement, 2005.). On fiziološki nastaje zahvaljujući intrinzičnim međudjelovanjem neuronskih mreža kontroliranih cirkadijanim ritmom. Za početak potrebna je inicijalna inhibicija koja se postiže povećanim ekstracelularnim koncentracijama adenozina koji tada aktiviraju inhibitorne neurone ventrolateralnog preoptičkog područja mozga time dajući podražaj, odnosno manjak njega, za „go“ signal spavanja. Sam san sastoji se od dviju većih faza: REM, razdoblje brzog pokretanja očima (Rapid Eye Movement), i NREM, razdoblje ne-brzog pokretanja očima (Non-REM). NREM se može još podijeliti u 3-4 manje faze. Njihove karakteristike su fragmentarna mentalna aktivnost, još uvijek postojeća mogućnost pokretanja tijela te smanjena perceptivnost. U EEG valovi ovog perioda su ritmični, alfa valovi (faza 1), posjeduju specifične karakteristike poput vretena spavanja i K kompleksa te visoko voltažni valovi sporih frekvencija. Karakteristike REM-a su mišićna atonija uz poneke trzaje, nepravilnosti kardiorespiratornog sustava te mogućnost stvaranja snova. Valovi koji se ovdje pojavljuju su nepravilne izmjene između alfa i theta valova.

Zašto prije spavanja provjetravamo sobe?

Dokazano je kako svaka ekstremna promjena temperature uvelike utječe na kvalitetu samog sna. One ponajviše utječu na mnogo temperaturno-osjetljiviju fazu REM-a zbog toga što u njoj sposobnost termoregulacije organizma drastično pada. Upravo se zato problemi „pregrijavanja“ ili „smrzavanja“ ne pojavljuju na početku sna.

(Ne)odnos studenata i sna

O prednostima kvalitetnog spavanja priča se svugdje. S mnogobrojnim pobornicima sna isključivo kao sredstvom za odmor do istraživanja koja ukazuju kako nam on regulira cijelu homeostazu organizma, od kardiovaskularnog zdravlja, preko imuniteta pa sve do poboljšanih kognitivnih sposobnosti. Zašto unatoč tome postotak studenta koji shvaćaju san bitnim pada svakim istraživanjem? Loš san povezan je uz manjak pažnje i koncentracije prilikom predavanja, a budnost od 17 sati na više utječe na organizam kao i 0.05 postotno zasićenje krvi alkoholom. Pokazano je kako studenti koji manje spavaju imaju manja akademska postignuća te gori psihološki pogled na vlastite sposobnosti i znanje. Kod njih se također javlja problem dnevne pospanosti, no manjka želje za spavanjem unatoč toga. Prema istraživanju Suardiaz-Muro iz 2023. godine, 61% ispitanika odgovorilo je kako vjeruju da bi njihovi rezultati bili poboljšani kvalitetnim snom. Istraživanje Okana i suradnika iz 2019. godine ukazalo je kako postoji pozitivna korelacija između duljine, kvalitete te navika spavanja između ostvarenih postignuća. Najveći utjecaj sna iskazao se tijekom početnog učenja zbog pojačanja aktivnih neuralnih sinapsi korištenih tijekom toga dana. Trenutno se vjeruje kako primarna obrada pamćenja i upamćivanja informacija zbiva unutar druge faze NREM sna. Jedna od zanimljivosti koja se ističe je ta da u prosjeku žene imaju bolje rezultate kvalitete sna iako su kvantitativno spavale manje od muškaraca, kojima je potrebna veća regulacija, konzistencija te duljina spavanja kako bi rezultati bili uočljiviji.

Vrlo realne posljedice manjka sna

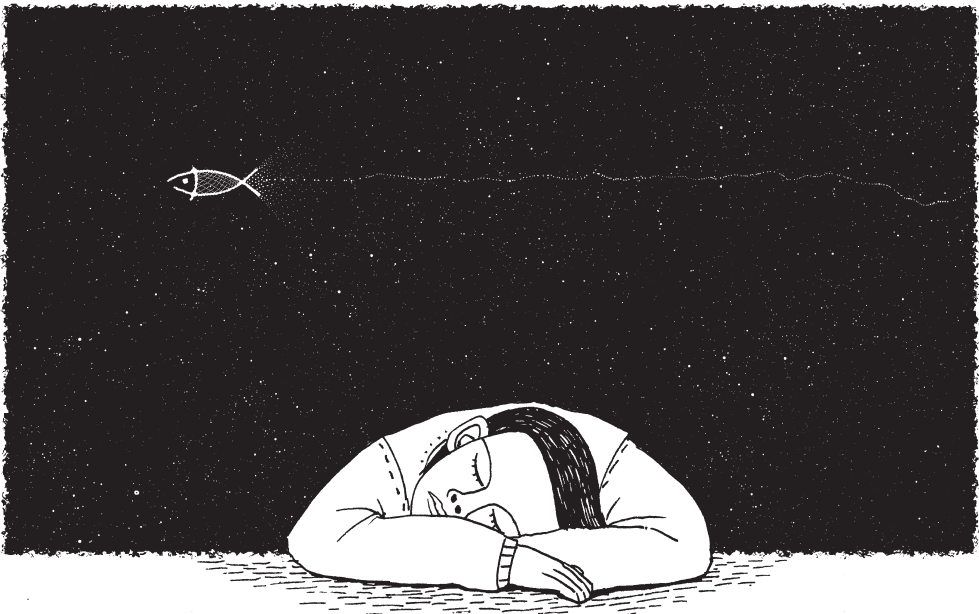
Nedostatak sna može se definirat kao parcijalan ili potpun. Parcijalan je kada se pojavljuju nepravilnosti tijekom spavanja ili je samo vrijeme spavanja skraćeno.

S druge strane, potpuni nedostatak sna opisuje noći u pravilnim ciklusima spavanja/budnosti koje se provedu u potpunosti neispavane. Način na koji san pomaže u zadržavanju informacija i uspomena je povezivanjem rada hipokampusa s neokorteksom kako bi se one integrirale s već postojećim. Jedna od direktnih korelacija između lošijeg pohranjivanja memorije zbog manjka hipokampalne formacije može biti zbog selektivne redukcije histonskih acetilacija. Nedostatkom sna smanjuje se tako prijenos informacija, povezivanje prefrontalnog korteksa, temporalnog i parijetalnog režnja, a istovremeno podražuju se i potiču centri budnosti u talamu. Uočeno je kako nedostatak sna može imati slične učinke na mozak te zadržavanje i obradu informacija kao i stanja anterogradne amnezije. Ljudi spavanje također koriste kao trenutak za čišćenje, ali ne stanova, već „prostorija“ u našoj glavi. Naš malen, odnosno velik, pomagač ovog djela je glimfatični sustav mozga. Ovaj sustav pun kanala i žila prebacuje otpadne produkte metabolizma iz kanal preko arterija u vene. Prijenos se zbiva tijekom ritmičnih

Nedodirljivi

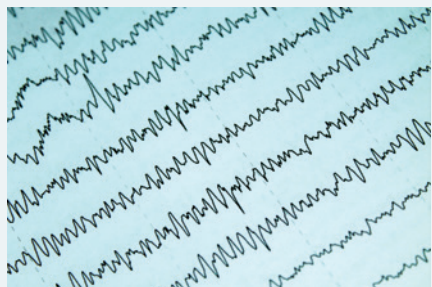
Različiti stimuli mogu potaknut moždanu aktivnost čak i pri prelasku u san (*sleep onset*) i u početnim fazama NREM-a. Primjerice pepermint i pirimidin, kao vrlo jak pozitivni te negativni trigeminalni stimulansi, ističu se od olfaktornih. Kao stimuli najjačeg utjecaja pokazali su se oni osobni psihološki, primjerice jači utjecaj vlastitog imena ili plač vlastitog djeteta naspram nečijeg tuđeg.

pulzacija arterija tijekom sna (zbog povećanja hidrostatskog tlaka), a početni prijelaz iz cerebrospinalne tekućine omogućavaju akvaporini tipa 4 (APQ4). Ukoliko dođe do nepravilnosti, dolazi također do manjka APQ4 te smanjenog izlučivanja. Jedan od štetnih produkata koji zaostaje je beta-amiloid, peptid povezan s razvitkom neurodegenerativnih bolesti poput demencije i Alzheimerove bolesti. Ovi „nevidljivi“ problemi nisu jedini koji se mogu pojaviti, neke probleme mogu zamijetiti i oni oko nas. Manjkom sna također dolazi



Prati li te čudovište i u EEG-u?

Pacijenti s poremećajima noćnih mora pokazuju promjene u alfa i delta valovima REM sna. One su najčešće povećanja amplitude samih valova.



do promjena u pravilnostima NREM-a zbog kojih tada dolazi do *downregulacije* histamina, serotonina, noradrenalina te do manjka aktivnosti enzima koji čiste mozak od slobodnih radikala (najčešće ROS-eva, *reactive oxygen species*). Ova zbivanja rezultiraju promjenama u sposobnosti formiranja rečenica i sveukupnog govora. Gubitak funkcije pojavljuje se i u međudjelovanju amigdale i medijalnog prefrontalnog korteksa (mPFC), s druge strane pokazujući pozitivne promijene između interakcije amigdale i locus coeruleus. Zbog ovoga postoji povećana hiperlimbička reakcija amigdale uzrokovana manjkom inhibitornih signala iz mPFC. Odnosno drugim riječima: rast stimulusa negativnih emocija, neprimjerenih bihevioralnih reakcija/odgovora koje vode težem i duljem vremenu odlučivanja, rezultirajući tako nemogućnosti integracije kognitivnih i emotivnih sposobnosti prilikom donošenja racionalnih odluka.

Put prema boljem

Higijena spavanja, pojam koji se vjeruje da je prvi puta korišten 1864. godine u spisu talijanskog fiziologa Paola Mantegazze.

Iako još uvijek nema jasnih definicija njegovog značenja, uvijek se uz njega spominju načini i navike kako poboljšati san u konačnici znači i bolji svakodnevni život. Primjer stvari koje su pokazane da uz svakoake postotke imaju utjecaj su: duljina spavanja, vrijeme odlaska na spavanje, vježbanje, unos različitih supstanci poput kofeina, alkohola, raznolikih dijeta i hrana, vrijeme i period korištenja elektroničkih uređaja koji odašilju plavo svjetlo, psihološki faktori te čak i partner (ili manjak njega) pokraj kojeg spavamo uz mnogobrojne druge faktore. Neka od najnovijih istraživanja ukazala su na važnost ne samo količine hrane nego i specifičnost njenog odabira. Unutar širokog spektra raznovrsnih dijeta najpovoljnijom pokazala se mediteranska. Njen značaj biva u velikoj količini povrća, ribe i maslinovog ulja. Putem povrća unosimo mnogo antioksidativnih vitamina (npr. C, D, E) i fitokemikalija primjerice fenoli i polifenoli. Oni zajednički doprinose smanjenju proizvodnje inflamatornih citokina te prevenciji aktivacije mikroglije. Unos ribe i maslinovog ulja osigurava zdrave masti koje također iskazuju protuupalne vrijednosti uz koje imaju ulogu u kontroliranju serotonergičkih i dopaminergičkih transmisija osiguravajući tako stabilnost prijenosa signala. Unatoč svemu ovome, ponekad su potrebne samo pozitivne misli za bolji san. Doktor Björn Rasch u svojim istraživanjima ukazuje kako dobar san može ovisiti isključivo o mirnim, pozitivnim mislima prije i tijekom spavanja. Korištenjem hipnoze bazirane na auditornim i vizualnim utjecajima, postiže pozitivne rezultate otvarajući put tako novim metodama u postizanju kvalitetnog, dugog sna.

...ili ne?

Ponekad čak i previše dobre stvari ipak nije dobro. Što ako se otiđe u druge krajnosti i spava se previše? Ili su neka od istraživanja

zastarjela i ne poklapaju se s bezbroj novih koja svakodnevno izlaze?

Ako se spava sat, dva ili više od preporučenog, rizik za kardiovaskularne bolesti, pretilost, dijabetes može porasti u istoj mjeri kao i kada se spava premalo. Jedan od najčešćih patoloških problema koji se javlja je moždani udar. Iako nije poznat direktan mehanizam koji povezuje spavanje preko deset sati dnevno s moždanim udarom, sumnja se kako je riječ o povećanom inflatornom utjecaju dugog spavanja, zadebljanju intima karotida i hiperintenzitetu u bijeloj tvari mozga. Također, produljeno spavanje povezuje se uz neke psihološke poteškoće poput depresije, a i uz fiziološke probleme poput apneje za vrijeme spavanja.

Svaka zajednica isto funkcionira, ponekad se slažete, a ponekad baš i ne. Upravo ove 2024. godine došlo je do novog vala eksperimenata koji ukazuju na to kako najpopularnija teorija funkcije redovitog kvalitetnog sna, glimaftička teorija rješavanja otpada, možda i nije točna. Pretpostavke

su kako taj sustav i dalje funkcionira na isti način, no bolje kada smo budni, a ne kad spavamo. Postoje argumenti za, vodeći se količinom influksa i efluksa u različitim razdobljima te njihovom stvarnom važnosti i utjecajem na rezultate, kao i argumenti protiv. Oni se baziraju na tome da noviji pokusi nisu izvedeni na isti način kao oni kojima je ova teorija postavljena.

Vrijeme rokova odlazi, a odmora tek kreće

Tema sna i važnosti spavanja isprepletana je u opsežnoj literaturi brojnih kolegija našeg fakulteta. Fiziološki postupci kao san nastaje, EEG koji fizički iskazuje putem valova kako on „izgleda“, patološke promjene koje tada mogu stupiti u raznolika područja klinike od kardiologije preko psihijatrije do neurologije. Iako smo kao studenti medicine upoznati s važnosti spavanja vrlo često istraživanja vezana uz san provode se upravo s nama. Rezultati nisu sjajni, uglavnom govore kako više od 50% studenata





medicine ne spava adekvatno i da je to generalizirana izjava vezana uz studente medicine diljem svijeta. Naravno, po prosjeku također spavamo gore od studenata drugih fakulteta. Ukoliko uzmemo u obzir sve ove činjenice protiv nas (i znanje koje posjedujemo), ovo vrelo ljetno vrijeme koje se polako približava postaje upravo pravo vrijeme za stvaranje novih, zdravih navika kako bismo poboljšali, ovoga puta, vlastite zdravstvene navike tek tako i postigli nove uspjehe u narednoj akademskoj godini.

Literatura:

1. Carskadon MA, Dement WC. Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2011. p. 16-26.
2. Brinkman JE, Reddy V, Sharma S. Physiology of sleep. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482512/>
3. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;77:59-69. doi: 10.1016/j.pcad.2023.01.001.
4. Suardiaz-Muro M, et al. Sleep quality and sleep deprivation: relationship in academic performance in university students during examination period. *Sleep and Biological Rhythms*. 2023;21(4):377-383. doi: 10.1007/s41105-023-00457-1.
5. Okano K, Kaczmarzyk JR, Dave N, et al. Sleep quality, duration, and consistency are associated with better academic performance in college students. *NPJ Sci Learn*. 2019;4:16. doi: 10.1038/s41539-019-0055-z.
6. Khan MA, Al-Jahdali H. The consequences of sleep deprivation on cognitive performance. *Neurosciences (Riyadh)*. 2023;28(2):91-99. doi: 10.17712/nsj.2023.2.20220108.
7. Paul W, Kurinec CA, Hinson JM. Temporary amnesia from sleep loss: a framework for understanding consequences of sleep deprivation. *Front Neurosci*. 2023;17:1134757. doi: 10.3389/fnins.2023.1134757.
8. Joundi RA, Patten SB, Williams JVA, Smith EE. Association between excess sleep duration and risk of stroke: a population-based study. *Can J Neurol Sci*. 2023;50(1):17-22. doi: 10.1017/cjn.2021.242.
9. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med*. 2010;71(5):1024-1032. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.05.034.
10. Binjibr MA, Alhadi M, Alquwez N, et al. The worldwide prevalence of sleep problems among medical students by problem, country, and COVID-19 status: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 109 studies involving 59,427 participants. *Sleep Health*. 2023;9(2):161-179. doi: 10.1007/s40675-023-00258-5.

NOVA NADA ULTRAZVUČNE DIJAGNOSTIKE

Bežične ultrazvučne sonde – prednosti i nedostaci

Lucija Grbac



Ultrazvuk se već desetljećima smatra jednim od najkorisnijih dijagnostičkih alata u medicini, koji je postao nezamjenjiv dio svakodnevnih kliničkih prakse još pedesetih godina prošlog stoljeća. Jednostavnost njegova korištenja, dostupnost i rasprostranjenost, omogućili su da ostane relevantan unatoč pojavi mnogih drugih radioloških uređaja koji su ga nadmašili detaljnošću slikovnih prikaza. Međutim, u modernoj medicini, koja počinje stavljati naglasak na tzv. 'point of care' uređaje, izrodila se ideja o rješavanju problema glomaznosti i nepraktičnosti premještanja ultrazvučnih uređaja u vidu manjih, bežičnih ultrazvučnih son-di, koje bi stale u džep svake kute. Naravno, kao i sa svakom inovacijom, postavlja se pitanje o ravnoteži između dobiti i onoga što se moralo žrtvovati da se to omogući.

Manje je više

HPOCUS (handheld point-of-care ultrasound) i POCUS (point-of-care ultrasound) već se neko vrijeme ispituju kao moguće alternative za standardni ultrazvučni uređaj u mnogim zemljama zapadnog svijeta. Ono po čemu se, na prvom mjestu, ti uređaji ističu svakako je njihova veličina. HPOCUS uređaji znatno su manji i praktičniji u odnosu na tradicionalne ultrazvuke koji sa sobom nose mnoštvo kablova i kolica za njihovo premještanje. Bežični ultrazvuci koncipirani su kao dva u jedan sonde, gdje se na jednom kraju nalazi konveksna sonda za abdominalni pregled, a na drugom linearna za površinske strukture. Svaki se uređaj preko aplikacije može spojiti na druge uređaje (mobiteli, računala) te se na taj način omogućava izravni prijenos i pohranjivanje, ali i daljnja analiza dobivenih prikaza. Također, korištenje ovakvog uređaja, s minimalnim brojem tipki, pokazalo se puno intuitivnije i lakše za savladati u odnosu na tradicionalni ultrazvuk. Stoga je i sama obuka za njihovo korištenje znatno kraća te je čak u nekim istraživanjima

provedena obuka medicinskih sestara i tehničara za njihovo korištenje, što se pokazalo izrazito uspješnim. Pokazano je također da je vrijeme pregleda bežičnim ultrazvukom značajno kraće, što je velika prednost na odjelima intenzivne skrbi i hitnog prijema, gdje je nužno što brže utvrditi stanje pacijenta.

Nadalje, budući da bi se uvođenjem ovog tipa sonde dodatno povećalo dijagnostičko korištenje ultrazvuka, mnogi smatraju da bi se tako smanjilo korištenje rendgena i CT-a, što minimalizira izlaganje i pacijenta i medicinskog osoblja zračenju. Ova je činjenica bila posebno poduprta u vrijeme pandemije COVID-19 gdje su se na odjelima koristili bežični ultrazvuci i na taj način omogućili potvrdu infekcije te omogućili pridržavanje mjera izolacije.

A što je sa slikom?

Zbog same prirode i veličine uređaja, na prvu se smatralo da će ovakve sonde davati lošije slikovne rezultate u odnosu na standardni ultrazvuk, ali pokazalo se upravo suprotnim. U istraživanju Junga i suradnika iz 2021. godine, raskorak između nove i stare tehnologije bio je manji od očekivanog. Kvaliteta slike ocijenjena je kao podjednako dobra, s time da se u bežičnom ultrazvuku pronalazilo nešto više dijagnostičkih ograničenja. Što se tiče osjetljivosti i specifičnosti, pronađeno je da je specifičnost za abdominalne i torakalne pretrage 100%, a osjetljivost nešto manjkavija, sa samo 63% u odnosu na konvencionalni ultrazvuk. Tu se posebice isticala nesposobnost detektiranja konkretnih diferencijalnih dijagnoza poput fokalne nodularne hiperplazije, hemangioma ili metastaza.

Primjenjiv u svim uvjetima

Ono što bežične ultrazvuke čini posebno primamljivima za široko korištenje je njihova svestranost i mogućnost korištenja u sklopu praktički svakog bolničkog odjela.

Kako je već bilo rečeno, od ovakvih uređaja osobito mogu profitirati odjeli povezani s brzim tempom rada poput jedinice za intenzivnu njegu, ali također i odjeli poput kardiologije i ginekologije gdje ultrazvučni pregledi sačinjavaju veliki dio svakodnevnog rada.

Međutim, mjesta za koja se predviđa da će od ove tehnologije imati najviše koristi jesu zemlje sa slabije razvijenim medicinskim sustavom te ruralna, slabo naseljena područja razvijenih država. U slabije razvijenim zemljama, ovakvi uređaji ne samo da su novčano jeftiniji za nabaviti, već predstavljaju i ključan korak u napredovanju dijagnostike i pružanja skrbi, koja je često u takvim područjima neadekvatna. Što se tiče ruralnih naselja, koja su često znatnije udaljena od tercijarnih ustanova te naseljena pretežito starijom populacijom, bežični ultrazvučni uređaji, koji bi se u tim okolnostima nabavljali za ambulante obiteljskog liječnika, skratili bi pacijentima vrijeme čekanja za dolazak na pregled u

veću ustanovu, ubrzali put do prave dijagnoze, a i oslobodili ih potrebe putovanja u drugi grad. Ono na što u tom slučaju treba posebno pripaziti je adekvatna edukacija liječnika opće prakse za korištenje i tumačenje nalaza.

Svaka medalja ima dvije strane

Unatoč svim prednostima koje bežični ultrazvuci nude, ova tehnologija je i dalje u razvoju, što sa sobom donosi i određene probleme koji su se putem pojavili. Prva veća boljka ovih uređaja je njihova baterija. U jednoj njemačkoj studiji iz 2021., gdje su korištene Vscan Air ultrazvučne sonde GE Healthcare-a, utvrđeno je da baterija ima trajanje 50 minuta, a da samo punjenje uređaja traje 75 minuta. Takav nesrazmjer između vremena uporabljivosti i neuporabljivosti svakako predstavlja veliku prepreku u korištenju takvih uređaja u okolnostima kontinuiranog rada u bolnici. Za pojedini odjel bi to značilo da se trebaju nabaviti barem 2 uređaja za koje





će se paziti da je u svakom trenutku jedan dostupan za rad, a drugi na punjenju. To ne samo da predstavlja novčani problem za bolnicu, gdje će se morati uložiti više za nabavu više uređaja, nego i problem stalnog nadzora da su uređaji u funkciji.

Nadalje, postavlja se pitanje sigurnosti samih uređaja, pogotovo u vidu higijenskih postupaka. Budući da se bežični ultrazvučni uređaji većinom testiraju u okruženju gdje se u kratkom vremenu izmjenjuje puno pacijenata, nužno je voditi brigu da se nakon svakog korištenja sonda adekvatno dezinficira kako bi se spriječilo širenje

patogena između bolesnika. To također povlači i pitanje skladištenja samih uređaja, budući da su zamišljeni da mogu biti nošeni u džepovima kuta. Postoji stoga velika potreba za definiranjem protokola čišćenja kako bi se osigurala sigurnost pri višestrukom korištenju, ali i očuvala funkcionalnost uređaja.

Kao dodatni problem se nameće pitanje sigurnosti u svezi podataka pacijenata i pohrani samih slika. Naime, budući da su sonde većinom povezane preko aplikacija s drugim pametnim uređajima, predviđeno je da se sve slike i

Modernizacija zahvaća sve

Ultrazvuk nije jedina radiološka tehnika koja se u zadnje vrijeme nastoji smanjiti i učiniti prijenosnom. Već se neko vrijeme u jedinicama intenzivnog liječenja koriste prijenosni rendgenski uređaji za pacijente koje nije moguće voditi na slikanja, a sve se više gleda da se nađe način kako učiniti i CT uređaje „pokretnijima“. Od svih dosadašnjih pokušaja, najviše se ističe CT uređaj za snimanje glave u dijagnostici životno ugrožavajućih stanja.



podaci, uz bolnički sustav, pohranjuju i na tzv. *cloud* automatski po završetku pregleda. To, u jednu ruku, olakšava kliničaru pristup i pregled spremljenih podataka, ali s druge strane predstavlja potencijalno slabu točku u samome sustavu. U slučaju pada sistema ili nemogućnosti prijenosa podataka, pristup pohrani je onemogućen, a samim time i daljnji dijagnostički tijek. Nadalje, bit će nužno točno definirati tko točno ima pristup spremljenim pregledima, kako se ti podaci ne bi zloupotrebjavali.

Zaključak

Sumarno gledano, bežični ultrazvuci svakako sa sobom nose mnoštvo prednosti i bezbroj mogućnosti za njihovo uključivanje u svakodnevni liječnički rad. Od njihove veličine i lake prenosivosti, do slikovne kvalitete koje ne zaostaje za drugim, češće korištenim alternativama. Kada se uz to još ubroji njihova povoljnija cijena i klinička svestranost, predstavljaju bitan iskorak u dostupnoj medicinskoj tehnologiji. S druge strane, nužno je u obzir uzeti i pojedina ograničenja koja bi mogla nazadovati napredak njihove šire uporabe. Posebno se ovdje ističu manjkavost trajanja baterije te mnogobrojna pitanja vezana za sigurnu uporabu i zaštitu podataka

pacijenata. Budući da je ovo i dalje novitet u području medicinske tehnologije, daljnja istraživanja i pokušaji kliničke primjene će nam s vremenom pokazati imaju li bežične ultrazvučne sonde u budućnosti mogućnost preuzimanja palice u ultrazvučnoj dijagnostici.

Literatura:

1. Hsieh A, Baker MB, Phalen JM, Mejias-Garcia J, Hsieh A, Hsieh A, i sur. Handheld point-of-care ultrasound: Safety considerations for creating guidelines. *Journal of Intensive Care Medicine* 2022;37(9):1146-1151.
2. Jung EM, Dinkel J, Verloh N, Brandenstein M, Stroszczyński C, Jung F, i sur. Wireless point-of-care ultrasound: First experiences with a new generation handheld device. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2021;79(3):463-474.
3. Shaddock L, Smith T. Potential for use of portable ultrasound devices in rural and remote settings in Australia and other developed countries: A systematic review. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2022;15:605-625.
4. Abdullah AC, Adnan Siregar J, Rahman NAA, Palur R. Limited evaluation of image quality produced by a portable head CT scanner (CereTom) in a neurosurgery centre. *The Malaysian Journal of Medical Sciences* 2017;24(1):104-112.



GENETSKA PREDNOST

Kako DNA utječe na sportsku izvedbu?

Lorena Barić

Sport je pojam koji označava različite aktivnosti tjelovježbe i on je dio svakodnevice velikog broja ljudi koji se njime bave rekreativno ili u profesionalnom smislu. Iako je neminovno da napredak u sportskom svijetu i poboljšavanje kondicije i snage uveliko ovise o treninzima i uloženom trudu pojedinca, zadnjih desetak godina sve se više istražuje značaj genetike za sportski uspjeh. Profesionalci već koriste dostupnost svakakvih metoda kako bi unaprijedili svoje atletske rezultate, počevši od kombiniranih treninga s različitim opterećenjem mišićnih grupa, obraćanjem pažnje na odmor i isprobavanjem različitih načina prehrane kako bi pronašli onu koja najbolje odgovara njihovim potrebama. Uz sve to moguće je dodatno personalizirati pripreme s pomoću testiranja genotipa sportaša. Razumijevanje vlastite DNA zasigurno bi pomoglo sportašima da iskoriste svoj „početni genetski kapital“ i otkriju u kojem bi sportu možda mogli najviše napredovati ili za kojeg su optimalno građeni. Koliko trenutno znamo o važnosti DNA u sportskom svijetu i njenoj isprepletenosti s atletskim uspjehom?

Korist istraživanja genetike sportaša

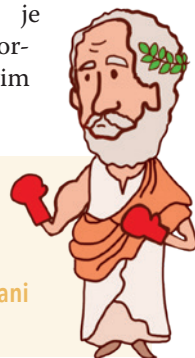
Geni koje smo naslijedili imaju velik utjecaj na zdravlje mišićnog i koštanog sustava tijela te samim time oblikuju atletske sposobnosti, veličinu tkiva i razinu rizika pojave oštećenja ili bolesti. Testiranja genetske podloge sportaša pokazuju se sve više isplativim jer takve informacije trenutno pomažu profesionalcima u oblikovanju treninga usmjerenih na optimalan način i intenzitet opterećenja tijela sportaša i pripremu na izazov s kojim se susreće u svojem specifičnom sportu. S pomoću genetike neki stručnjaci mogu procijeniti koji su pojedinci skloniji određenim ozljedama i tako usmjeriti dodatnu pažnju primjerice na kvalitetno zagrijavanje prije treninga ili istežanje nakon opterećenja

mišića treningom. Također, nutricionisti uz pomoć podataka o genotipu osobe mogu djelomično prilagoditi prehranu jer nam DNA može pružiti informacije o šansi za intoleranciju na gluten, laktozu i alergije na orašaste plodove (genetika ne pruža definitivni odgovor na probavu hrane zbog korisnih bakterija koje se nalaze u našem probavnom sustavu koje omogućavaju da osobe s kombinacijom alela za intoleranciju ipak mogu probaviti određene tvari). Genetska testiranja dovode i do etičkih izazova te se izbjegava takve metode koristiti kod djece i mladih koji ulaze u profesionalan svijet sporta kako ih se ne bi obeshrabilo od bavljenja disciplinom koju vole ili zbog mogućih krivih interpretacija koje bi ih možda pogrešno usmjerile u disciplinu koja nije idealna za njihov tip mišića i tjelesne građe.

Sportski značajni geni

Dva gena koja su najčešće povezana sa sportskim performansama su ACE II i ACTN3 RR. ACE ili angiotenzin konvertirajući enzim II gen kodira protein koji je povezan s regulacijom kardiovaskularnog sustava i bubrežne funkcije te ima utjecaj na krvnu opskrbu i aerobni metabolizam mišića. Jedan alel ACE gena je povezan s boljom mišićnom izdržljivošću. Sportaši s ACE II genotipom često imaju prednost u sportovima koji zahtijevaju dugotrajnu izdržljivost i aerobne kapacitete u odnosu na sportaše s ACE DD genotipom. Istraživanja potvrđuju da je ACE II genotip češći kod sportaša koji se bave izdržljivim

Optimalna kondicija za određene vježbe ovisi o karakteristikama skeletnih mišića koji su djelom oblikovani genetskim nasljeđem.



ACE i ACTN3 geni određuju tipove vlakana koji će tvoriti mišić, ali oni neće biti aktivni bez usmjerenog treninga.

disciplinama. ACE DD genotip rezultira povećanjem razine ACE enzima u krvi što dovodi do suženja krvnih žila i povećanja krvnog tlaka zbog veće količine angiotenzina II. Ovo može biti korisno u sportovima koji zahtijevaju brzu kontrakciju i veću snagu. ACTN3 je gen koji kodira protein alfa-aktinin-3, on se nalazi u mišićnim vlaknima tipa II (mišići brze i snažne kontrakcije). ACTN3 RR genotip poboljšava funkciju brzokontraahirajućih vlakana i time može dati prednost sportašima koji se bave podizanjem utega, sprintom, skakanjem i mnogim drugim aktivnostima. Osobe s ACTN3 XX alelima ne proizvode funkcionalni alfa-aktinin-3 protein i posljedično imaju manju eksplozivnu snagu mišića, ali bolje rezultate u sportovima

izdržljivosti, primjerice trčanje na velikim udaljenostima i biciklizam.

Što stvara prvake?

ACE i ACTN3 geni dokazano igraju autoritativnu ulogu u određivanju sposobnosti sportaša. Pod njihovim utjecajem razvijaju se i raspoređuju sporokontraahirajuća i brzokontraahirajuća mišićna vlakna s pomoću kojih osoba bolje napreduje primjerice u trčanju na duge staze ili u sprintu na kraće staze. Također, ovi geni bitni su za biomehniku tijela jer se ono pod njihovim utjecajem razvija tako da zbog njih pojedinac može odrasti s dužim udovima i torzom koji bi mu dali prednost u nekim sportovima. Bitno je uz te činjenice napomenuti da je aktivacija tih gena potaknuta i treningom bez kojeg osoba zasigurno nikad ne bi dosegla svoj puni sportski potencijal. Oblikovanje idealnog fenotipa događa se s interakcijom višestrukih gena, epigenetike i utjecaja okoliša.



Trening utječe na postepene promjene i sporokontrahirajućih i brzokontrahirajućih vlakana. Zbog toga je svakodnevan trening ključan za svjetski uspješne sportaše. Bez treninga ti bi mišići ostali neaktivni i optimalni bi geni u tom slučaju bili „nebitni“. Najuspješniji sportaši izgrađuju se u različitim uvjetima, opterećenjem mišića, treninzima na visokim nadmorskim razinama i obraćanjem pažnje na hidrataciju i termoregulaciju tijela. Tek u profesionalnijim sportskim krugovima, nakon iscrpne pripreme za taj sport, genetika može dati prednost osobama s „povoljnijim“ alelima. Međutim, ni najpovoljnija DNA ne može stvoriti prvake, već ustrajnost, dobri resursi i kvalitetna priprema.

Budućnost sportske genetika

Napredak u načinu genetskog testiranja sportaša otvara mogućnosti otkrivanja optimalnih varijacija genotipa za određene

sportove. Broj tvrtki koje provode genetska testiranja utrostručio se od 2013. i trenutno su većinski usmjerene na otkrivanje rizika za sportske ozljede jer njihovi rezultati mogu pružiti informacije o otpornosti tetiva i mogućnosti pucanja ligamenata. Unatoč etičkim dilemama koje takva testiranja donose, trenutno se aktivno koriste za povećavanje efikasnosti treninga. Potrebna su istraživanja s više pojedinaca koji bi predstavljali uzorak kako bi se uspješnije identificirale „idealnije“ genetičke varijacije. Otkrivaju se i načini za proučavanje psihe sportaša kroz genetiku, a s takvim bi informacijama bilo lakše stvoriti idealno poticajno okruženje za napredak. Uz sve benefite modernog pripremanja sportaša, alat genetičkog testiranja bitno je održavati kao poticajan element s pomoću kojeg je omogućen optimalan trening, a ne pretvoriti ga u razlog odbijanja osoba s „manje idealnim“ varijacijama gena na profesionalnim razinama.





Literatura:

1. Roberts C. Uncovering genetic testing in athletics: limits, concerns, and possibilities. *Science for sport*. [pristupljeno 30. 6. 2024.] Dostupno na: <https://www.scienceforsport.com/uncovering-genetic-testing-in-athletics-limits-concerns-and-possibilities/>
2. Zinan Ji. *The Ultimate Athlete: Genetics Vs. Training*. New York. SHS Web of Conferences. 2023. [pristupljeno 3. 7. 2024.] Dostupno na: https://www.shs-conferences.org/articles/shsconf/pdf/2023/06/shsconf_essc2023_04017.pdf
3. Cole B. How genetics can shape athletic performance. *Sports medicine weekly*. [pristupljeno 30. 6. 2024.] Dostupno na: <https://sports-medicineweekly.com/science/how-genetics-can-shape-athletic-performance/>
4. Sports performance: genetics vs. training. *Genosalut*. 2022. [pristupljeno 3. 7. 2024.] Dostupno na: <https://www.genosalut.com/en/news/healthy-lifestyle/sports/sports-performance-genetics-vs-training/>
5. Naureen Z. i sur. Genetic test for the personalization of sport training. *Acta Biomed*. 2020. [pristupljeno 13. 7. 2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8023127/>

Zapratite nas na Instagramu i Facebooku!



