

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 362/9-1
Podgorica, 24.02.2023. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije
n/r predsjedniku - prof. dr Borisu Vukićeviću**

Poštovani,

U prilogu akta dostavljamo Prijedlog odluke Vijeća Medicinskog fakulteta broj: 362/9 od 21.02.2023. godine, o imenovanju Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidata dr med Ilirijane Osmani, na dalje postupanje.

S poštovanjem.



**UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 362/9
Podgorica, 21.02.2023. godine**

Na osnovu člana 64 Statuta Univerziteta Crne Gore, člana 32 a Pravila doktorskih studija (Bilten UCG broj:513/20 i 561/22), Inicijalnog predloga Komisije za doktorske studije broj: 171 od 27.01.2023. godine, Vijeće Medicinskog fakulteta u Podgorici, na sjednici održanoj 21.02.2023 godine, donijelo je

O D L U K U

I

Predlažemo Odboru za doktorske studije, sastav Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije, pod nazivom "Kardijalni markeri kao prediktivni faktori za težinu kliničke forme bolesti i mortaliteta kod pacijenata sa COVID 19 infekcijom" kandidata dr med Ilirijane Osmani i to:

1. Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik
2. Prof. dr Ljilja Gledović Musić, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, mentor -član
3. Prof. dr Snežana Pantović, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član.

II

Prijava teme doktorske disertacije kandidata broj: 2171 od 20.12.2022. godine i Prijedlog sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije, se dostavlja Odboru za doktorske studije, na saglasnost.

O B R A Z L O Ž E N J E

Dr med Ilirijana Osmani, podnijela je Medicinskom fakultetu, Prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom: "Kardijalni markeri kao prediktivni faktori za težinu kliničke forme bolesti i mortaliteta kod pacijenata sa COVID 19 infekcijom". (Broj Prijave: 2171 od 20.12.2022.godine).

Komisija za doktorske studije Medicinskog fakulteta, na sjednici održanoj dana 27.01.2023.godine, nakon razmatranja formalnih uslova za prijavu teme doktorske disertacije sa stanovišta neophodnih podataka, a poštujući princip kompetentnosti, inicirala je prema Vijeću Medicinskog fakulteta, sastav Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije. (Inicijalni prijedlog Komisije za doktorske studije broj:171 od 27.01.2023.godine.)

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 21.02.2023. godine, u skladu sa članom 32 a Pravila doktorskih studija, utvrdilo je prijedlog sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kako je navedeno u dispozitivu ove Odluke.

Prijava teme doktorske disertacije broj: 2171 od 20.12.2022. godine i Prijedlog sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije, se dostavljaju Odboru za doktorske studije na dalju proceduru saglasno Pravilima doktorskih studija.

**VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTET
PREDSJEDAVAJUĆI,**

Prof. dr Miodrag Radunović



Broj 171
Podgorica, 27.01. 2023 god.

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopotentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: dr med Ilirijana Osmani

2. Tema istraživanja: «Kardijalni markeri kao prediktivni faktori za težinu kliničke forme bolesti i mortaliteta kod pacijenata sa COVID 19 infekcijom»

3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

- Prof. dr Aneta Bošković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
- Prof. dr Ljilja Gledović Musić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (mentor)
- Prof. dr Snežana Pantović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije

Prof. dr Filip Vučmirović

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU

Titula, ime i prezime	Ass.dr Iliriana Osmani
Fakultet	Medicinski fakultet u Podgorici
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	26/10
Ime i prezime roditelja	Abdyl Osmani, Emina Ustabećir Osmani
Datum i mjesto rođenja	30.07.1980, Pristina, Kosovo
Adresa prebivališta	Ul. Mat1,kompleks BTP Holding ,10000 Priština
Telefon	+38344237323
E-mail	Ilirianao@gmail.com , Iliriana.Osmani@uni-pr.edu

BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA

Obrazovanje	Završene studije: Medicinski fakultet u Prištini, Universitet Prištine UP (1999-2005) Stečno zvanje: doktor medicine Prosječna ocjena 9.27
Radno iskustvo	<ul style="list-style-type: none"> Redovni assistent na predmedu Medicinska Biohemija, i Klinička Biohemija, Medicinski fakultet u Prištini, UP od 2007.godine i dalje Specijalist Kliničke biohemije 2013-2016 American Hospital Kosovo Specijalist Kliničke biohemije od 2016 i dalje u Univerzitetski Klinički Centar ,Kosovo
Popis radova	<ol style="list-style-type: none"> 1. L.Kurti, G.Mucaj, I.Osmani, A.Kelmendi Serum antioxidant enzyme activities in patient with Covid 19 infektion with mild symptoms related to age.6th Slovenian Congress of clinical Chemistry and Laboratory Medicine 19-20.09.2022 Portorož, Slovenia 2. V.Topčiu, L.Begolli, Z.Baruti, I.Osmani, L.Kutri, B.Zhubi, E.Disha "Inflammation and lipid disorders in diabetic and non-diabetic patients with chronic renal failure.Clin Chem Lab Med 2014;52,Special Suppl,pp S1-S1760,June 2014;

- | | |
|--|---|
| | 3. V.Topçiu, I.Osmani ,D.Gorani,E.Disha,L.Begolli,H.Paçarizi,Z. Baruti,N.Gorani,B.Zhubi „Atherosclerotic risk factors among diabetic and non diabetic patients on chronic hemodialysis.HealthMed.2012,Vol.6 Issue 4,p1239-1247;
4. L.Zeneli,B.Krasniqi,L.Kurti,A.Kelmendi, I.Osmani „Relationship between total antioxidant capacity and heavy metals accumulation in Solanum tuberosumL.and Alliumcepa“. Toxicology Letters Volume 211, Supplement,17 June 2012, Pages S83-S84;
5. L.Zeneli A.Prenaj-Zeneli, L.Kurti, I.Osmani ,A.Kelmendi „Lead and cadmium in blood and correlation with biochemical parameters of the human population with lives nearby Thermo Power Plants Kosova“FEBS Journal Volume 278,Issue Supplement s1,Article first published online :1 Jul 2011 74-445 (2011) The Authors Journal compilation 2011 Federation of European Biochemical Societies ; |
|--|---|

NASLOV PREDLOŽENE TEME

Na službenom jeziku	Kardijalni markeri kao prediktivni faktori za težinu kliničke forme bolesti i mortaliteta kod pacijenata sa COVID 19 infekcijom
Na engleskom jeziku	Cardiac markers as predictive factors of the severity of the clinical form of the disease and mortality in patients with COVID 19 infection

Obrazloženje teme

COVID-19 oboljenje izazvano SARS-CoV-2 virusom predstavlja oboljenje koje se manifestuje širokim spektrom tegoba kojim je primarno zahvaćen respiratorni sistem sa različitom simptomatologijom i težinom kliničke slike: od asimptomatskih slučajeva, preko groznice i blažih respiratornih tegoba do razvoja akutnog respiratornog distres sindroma, šoka i multiorganske insuficijencije koji dovode do povećanog rizika od smrtnog ishoda. Pored respiratornih komplikacija pacijenti sa COVID-19 infekcijom mogu imati brojne simptome koje uključuju kardiološke i neurološke komplikacije i stanja kao posledica hiperkoagulabilnosti. Postoji širok spektar kardiovaskularnih i tromboembolijskih komplikacija u okviru akutnog COVID-19 kardiovaskularnog sindroma. Kardijalne komplikacije uključuju: akutni koronarni sindrom sa obstrukcijom koronarnih arterija, akutno oštećenje miokarda u sklopu neobstruktivne koronarne arterijske bolesti, srčana insuficijencija, kardiogeni šok, neishemijska kardiomiopatija, stres kardiomiopatija, miokarditis, aritmije, perikarditis, i perikardna efuzija .

SARS-CoV-2 virus ulazi u alveolarni epitel preko angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (ACE2) receptora dovodeći do ekstenzivnog oslobođanja proinflamatornih citokina (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa i dr.) koji dalje dovode do

aktivacije epitelnih ćelija, monocita i neutrofila, koji dovode do vazokonstrikcije i započinju sistemski inflamacioni odgovor - „citokinska oluja”. Endotelne ćelije mogu biti direktno inficirane preko ACE2 receptora dovodeći do endotelne aktivacije i disfunkcije koja aktivira koagulacionu kaskadu stvarajući trombinske i fibrinske ugruške. To stanje dovodi do signifikantnog porasta fibrinogena, C-reaktivnog proteina (CRP), sedimentacije eritrocita (SE), interleukina-6 (IL-6) I nivoa feritina. COVID-19 infekcija dovodi i do sve obuhvatnog hiperkoagulabilnog stanja organizma koji dovodi do makrovaskularne i mikrovaskularne tromboze. Studije su pokazale da abnormalni koagulacioni parametri kod COVID-19 pacijenata su često udruženi sa lošjom prognozom i povećanim mortalitetom. Signifikatni porast D-dimera, kao znak aktivacije koagulacije I fibrinolize, je dobar indikator za identifikaciju visoko-rizične populacije za razvoj venskog tromboembolizma (VTE) u okviru COVID-19 infekcije. D-dimer je test visoke senzitivnosti, ali niske specifičnosti za detekciju aktivnog trombotičkog procesa. Porast neutrofilno-limfocitnog odnosa (NLR) I smanjen broj limfocita povećavaju rizik za trombozu i razvoj VTE. Prolongirano protrombinsko vreme (PT) i povišen fibrinogen su udruženo sa težom kliničkom slikom i većim mortalitetom. U težim COVID-19 infekcijama su pronađena I antifosfolipidna antitela (lupus antikoagulans-LA, antikardiolipini anti-beta-2 glikoproteinska antitela) što dalje povećava rizik za razvoj tromboze.

Akutna lezija srca je najčešće pronađena srčana abnormalnost kod COVID-19 (oko 8–12% svih slučajeva). Čini se da su direktna povreda miokarda uzrokovana uključivanjem virusa u kardiomiocite i sistemski inflamatorni efekti najčešći mehanizmi uključeni u srčanu povredu, i ako postoje različiti drugi mehanizmi, uključujući:

- Akutni infarkt miokarda
- Neusklađenost ponude i potražnje miokarda
- Virusni miokarditis
- Zapaljenje I oštećenje miokarda izazvano oksidativnim stresom

Utvrđeno je da troponin i natriuretski peptidi (B-tip natriuretski peptid (BNP) ili N-terminalni pro hormon BNP (NT-proBNP)) kod pacijenata sa COVID-19 funkcionišu za predviđanje srčanog rizika i prognostičko određivanje teških pacijenata sa COVID-19.

Više koncentracije kreatinin kinaze-(CK-MB), troponina i NT-proBNP takođe su povezane sa ozbiljnošću COVID-19. Stoga je pažljivo praćenje srčanih biomarkera od suštinskog značaja za smanjenje komplikacija i mortaliteta od COVID-19.

Prokalcitonin (PCT) je inflamatorni marker koji takođe može poslužiti kao marker za srčano oštećenje. Ima prognostičku vrednost kod akutnog koronarnog

sindroma sčane insuficijencije. Prokalcitonin može biti i indicator težine bolesti i odrediti težinu COVID-19.

Oko 94,44% osoba koje nisu preživele COVID-19 pokazalo je visok nivo prokalcitonina na dan smrti. Drugi parametar koji takođe može biti marker težine I mortaliteta od COVID-19 je D-dimer. D-dimer je marker formiranja tromba koji se povećava u infarktu miokarda i akutnom koronarnom sindromu. Da bi se dobili ubedljiviji rezultati, urađena je meta-analiza srčanih biomarkera da bi se odredili rastući nivo i nekoliko srčanih markera u slučajevima COVID-19: CK-MB, PCT, NT-proBNP, BNP, troponin i D-dimer. Očekuje se da će rezultati biti prediktivni faktori težine i mortaliteta kod pacijenata sa COVID-19.

Akutnu srčanu povredu karakterišu povišeni nivoi srčanih markera, elektrokardiografske abnormalnosti ili disfunkcija miokarda koja se javlja kod oko 60% teških pacijenata sa COVID-19. Neki od mogućih uzroka ovoga uključuju:

- promene u potražnji i ponudi miokarda
- akutna aterotromboza usled zapaljenja i virusne i nfekcije
- mikrovaskularna disfunkcija usled mikrotromba ili vaskularnog oštećenja
- kardiomiopatija povezana sa stresom
- citokinska oluja
- direktna toksičnost virusa

Takođe se smatra da je receptor za angiotensin konvertujući enzim (ACE) 2 kao ulazak virusa povezan sa povredom miokarda usled COVID-19. Pored klasičnih srčanih markera kao što su troponin i CK-MB, za koje se pokazalo da su se povećali u prethodnim studijama, ova meta-analiza je takođe pokazala da su PCT, NT-proBNP, BNP i D-dimer takođe povećani kod teškog COVID-a. -19 i smrti od toga. NT-proBNP i BNP su marker lezije miokarda koji se koriste za dijagnozu, prevenciju i planiranje bezbednog otpuštanja kod srčane insuficijencije. D-dimer je proizvod razgradnje fibrina, što ukazuje na abnormalnu hemostazu I intravaskularnu trombozu.

Nekoliko mehanizama objašnjava povišene srčane markere kod teškog COVID-19: virusni miokarditis, oštećenje miokarda izazvano citokinom, mikroangiopatija i nemaskirana CAD. ACE2 receptori miokarda su mete za SARS-CoV2.

SARS-CoV2 može izazvati indirektno kardiovaskularno oštećenje kroz aktivaciju imunog sistema. Virus se vezuje za receptore za prepoznavanje obrazaca (PRR), koji iniciraju odbranu domaćina-imune. Imuni sistem domaćina izaziva inflamatorne odgovore, što dovodi do citokinske oluje. Ovo uzrokuje oštećenje miokarda oslobođanjem reaktivnih vrsta kiseonika (ROS), endogenog azotnog oksida (NO) i molekularnih proteina povezanih sa oštecenjem (DAMP) od

strane povređenog miokarda. Citokini i disregulacija imuniteta domaćina uzrokuju direktnе i indirektnе povrede srca, što dovodi do povećanja troponina i CK-MB. Stres zida miokarda izaziva oslobođanje NT-proBNP i BNP. Može se pogoršati bubrežnom insuficijencijom kao komplikacijom, što narušava njihov klirens. SARS-CoV2 takođe može da izazove direktnu citotoksičnost preko apoptoze posredovane 3C proteinazom, poremećenih mehanizama translacije proteina domaćina, disbalansa ćelijske homeostaze i disregulacije imunološkog odgovora domaćina. Hipoksična stanja, respiratori distres, metabolička acidozra, poremećaji tečnosti/elektrolita i aktivacija neuro-hormonskog sistema mogu pogoršati oštećenje srca, čak i izazvati aritmije i srčani zastoj. Upala srca koja se javlja u ovom stanju može povećati nivo PCT. Kod COVID-19 može doći do neravnoteže između koagulacije i upale, što dovodi do hiperkoagulopatije. Postoji interakcija između urođenog imunog sistema i tromboze, što se može videti i povećanja D-dimera.

Povećani nivoi D-dimera mogu predvideti težinu smrtnost pacijenata sa COVID-19. Endotelna disfunkcija, citokinska oluja, pojačana regulacija angiotenzina II I vaskulitis promovišu koagulopatiju, što rezultira povećanjem D-dimera

Presepsin, takođe poznat kao rastvorljivi podtip CD14 (sCD14-ST), je fragment glikoproteina koji uglavnom sintetišu i oslobođaju ćelije loze monocita-makrofaga kao odgovor na široku lepezu infekcija (Lippi & Cervellin, 2019). Za razliku od drugih konvencionalnih biomarkera sepse, naime prokalcitonina, jedna teorijska prednost merenja presepsina kod pacijenata sa teškim akutnim respiratornim sindromom infekcije korona virusom 2 (SARS-CoV-2) je ta što njegova cirkulišuća vrednost može direktno odražavati kliničku težinu bolesti korona virusa 2019(COVID-19) i odražava prisustvo ko- ili super-bakterijskih infekcija, koje se javljaju sa visokom učestalošću (do 34%) kod pacijenata sa COVID-19 sa teškim ili kritičnim stanjima (Rosenthalisar., 2020). Takođe je prijavljeno da gljivične ko- i super-infekcije mogu da zakomplikuju klinički tok do 12% pacijenata sa COVID-19, dok opterećenje virusnim ko- i super-infekcijama takođe može biti čak 15% (Musuuzaïsar., 2021), pričemu su oba stanja povezana sa preko 3 puta većim rizikom od smrti.

Još jedan važan aspekt koji treba uzeti u obzir je da ćelije loze monocita-makrofaga mogu biti direktno inficirane i aktivirane SARS-CoV-2, izazivajući oslobođanje mnoštva proteina, citokina i drugih imunih medijatora, uključujući presepsin (Junqueiraisar., 2021) čije brzo i lako merenje može da pruži dragocene kliničke informacije o riziku od razvoja takozvane citokinske oluje (Lippi & Plebani, 2021). Homocistein je aminokiselina koja sadrži sumpor i nije efikasno ugrađena u proteine. To je metabolički intermedijer koji nastaje kada se aminokiselina metionin metabolizira u homocistein i može se izlučiti urinom (Hou & Zhao, 2021). Homocistein može biti metiliran da bi se formirao metionin ili konvertovan

putem trans-sulfuracije u cistationin, a zatim u cistein. U putu metilacije potrebni su vitamin B12, folati enzim metilen tetrahidrofolat reduktaza (MTHFR), tako da deficit ili ozbiljan nedostatak ovih vitamina može dovesti do akumulacije homocisteina u krvi, posebno kodo nih koji imaju specifične mutacije u genu MTHFR. Što se tiče puta trans-sulfuracije, potrebni su vitamin B6 i enzim cistationin-b-sintaza (CBS). Funkcija bubrega je jošjedan faktor koji utiče na nivoe homocisteina. Hiperhomocisteinemija se tipično definiše kao prisustvo abnormalno povišene koncentracije ukupnog homocisteina u plazmi (Raghubeer & Matsha, 2021).

Iako je u određenim slučajevima stepen hiper homocisteinemije definisan kao „umeren/blag”, „srednji” ili „ozbiljan”, nije postignut dogovor o pravovima koji bi trebalo da definišu takve granice. Sa „normalnom“ koncentracijom koja se obično kreće između 5–15 mmol/L, blagu, srednju i tešku hiper homocisteinemiju je istorijski definisao Donald V. Jacobsen kao vrednosti u plazmi koje se kreću između 15–25 mmol/L, 25–50 mmol/L i >50 mmol/L, respektivno. Poznato je da veoma visoke vrednosti homocisteina u plazmi uočene kod homocistinurije usled nedostatka CBS mogu dovesti do kardiovaskularnih bolesti. Suprotno tome, veza između umereno povišenih vrednosti homocisteina i kardiovaskularnih komplikacija ostaje kontroverzna (Ponti isar., 2021). Refsum i kolege su istraživali ovu povezanost u populaciji od preko 18.000 ispitanika, zaključivši da je hiper homocisteinemija povezana sa rizikom od hospitalizacije zbog kardiovaskularnih bolesti na način koji zavisi od koncentracije, ali je postala značajnija kod starijih osoba (tj., nakon 65 godina) (Refsumisar., 2006). Van der Meer njegove kolege su takođe otkrili da su povišeni nivoi homocisteina povezani sa venskom trombozom (van der Meer isar., 1997). U tom cilju, uprkos tome, veza između homocisteina i kardiovaskularnih bolesti ostaje delimično nerazjašnjena jer nije definitivno dokazano da li je ovaj metabolit aktivan igrač (tj. uzročni faktor) ili običan posmatrač (npr. marker lošeg načina života), ili oštećena bubrežna funkcija), dodatne studije su pokušale da odgovore na ovo pitanje interventnim ispitivanjima.

Zbog velikog opterećenja tromboze uočenog kod pacijenata sa infekcijom SARS-CoV-2, posebno kod onih sa teškom/kritičnom bolešću, cilj ovog članka je da pruži ažurirani pregled moguće uloge hiper homocisteinemije u uticaju na nepovoljno napredovanje COVID-19.

Naznake o tome kako povećani nivoi IL-6 i drugih citokina koji nastaju u ARDS utiču na imunitet potiču od eksperimentalno izazvane virusne infekcije pluća gde IL-6 može imati kontekstualne zaštitne ili pogoršavajuće uloge, uključujući težinu infekcije, preživljavanje. Interleukin-6 takođe igra važnu ulogu u odgovorima na popravku pluća na konvirusni hilihemski uvreda, što ukazuje da bi vreme primene anti-IL6R moglo uticati na pravilno remodeliranje kiva. U ljudskim

epitelnim ćelijama, SARS-CoV2 je bio u stanju da indukuje veći IL-6 u poređenju sa virusom gripa-A I virusom humane para-influence tipa 2, ali je zanimljivo indukovao manje SOC3 od drugih virusa, što sugerira potencijalnu osnovu za preuveličane IL-6 odgovore sa ove porodice virusa (Okabayashi I sar., 2006). Pojavljuje se slika COVID-19 ARDS-a I proinflamatornih citokina „drugog talasa“, uključujući IL-6 I druge koji dovode do patologije poput MAS-a. Biologija IL-6 je složena sa angažovanjem citokina na membranski usidrenom IL-6R i gp130 ko-receptoru za koje je poznato da imaju homeostatske I reparaturne odgovore tkiva. Međutim, mnoge neimune ćelije, uključuju ćistro malne I epitelne ćelije, mogu da izazovu izraže neinflamatorne odgovore kada se rastvorljivi IL-6R-IL-6 usidri za membranu gp130 u onome što se naziva trans-signalizacijom (Mihara I sar., 2012). Ovo angažovanje snažno aktivira inflamatorne odgovore. Izveštaji pokazuju da mišje plućne stromalne ćelije uključuju ćimio fibroblaste signaliziraju I putem IL-6R I trans signalizacije, ali pneumociti tipa 2 nemaju rastvorljivi membranski IL-6 receptor što ukazuje da ovi signali prenose isključivo preko IL-6R trans signalizacije (Velazquez-Salinas I sar., 2019). S obzirom na to da trans signalizacija obično pokreće inflamatorne reakcije, to može uticati na imunitet COVID-19.

Sa teškom respiratornom infekcijom i hipoksijom u okruženju teške respiratorne infekcije i sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS) izazvanog COVID-19, vrlo je verovatno da će pacijenti razviti povredu miokarda (Driggin I sar., 2020). Povreda miokarda povezana sa SARS-CoV-2 dogodila se kod 5 od prvih 41 pacijenata kojima je dijagnostikovan COVID-19 u Vuhetu, što se uglavnom manifestovalo povećanjem nivoa srčanog troponina I- visoke osetljivosti (Hs- cTnI (>28 pg/ ml) (Huang I sar., 2020). Takav nalaz je povezan sa težim oboljenjem i lošijom prognozom. U drugom izveštaju o 138 pacijenata sa COVID-19 u Vuhetu, 36 pacijenata zahteva intenzivnu negu. Nivoi biomarkera povrede miokarda bili su značajno viši kod pacijenata lečenih na intenzivnoj jedinici nego kod onih koji nisu lečeni na intenzivnoj jedinici (srednji nivo kreatin-kinaze (CK)-MB 18 U/l naspram 14 U/l, $P < 0,001$; Hs- cTnI nivo 11,0 pg/ml naspram 5,1 pg/ml, $P = 0,004$), što sugerira da pacijenti sa teškim simptomima često imaju komplikacije koje uključuju akutnu povredu miokarda (Wang I sar., 2020). Druga studija kritično bolesnih pacijenata sa COVID-19 pokazala je da je 33% ($n = 7$) pacijenata razvilo kardiomiopatiju (Arentzisar., 2020).

Pregledistraživanja

Pregledano je 29 studija koje se sastoje od 18 studija u vezi sa ozbiljnošću COVID-19 i 13 u vezi sa smrtnošću od COVID-19. Studije Zhang et al. i Cen et al. pružio podatke i o težini i o smrtnosti od COVID-19. Uključene studije uključivale su 972 učesnika sa teškim COVID-19, 2590 sa blagim oblikom COVID-19, 1386 smrtnih slučajeva i 4577 preživelih slučajeva. Za studije ozbiljnosti, skoro sve uključene studije sprovedene su u Kini, uglavnom u

Vuhanu, a jedna studija je sprovedena u Švajcarskoj. Što se tiče studija mortaliteta, 61,54% je obavljeno u Kini, 23,08% u Italiji, a zatim u SAD i Turskoj. Dizajn studije šest od 29 članaka (20,69%) bio je prospektivna kohorta, dok je većina bila retrospektivna. Kvalitet studija je proveren korišćenjem NOQS. Utvrđeno je da su skoro sve uključene studije imale visok kvalitet.

Ova meta-analiza je ispitala korelaciju između odabranih srčanih markera I težine/smрtnosti od COVID-19. Pacijenti sa teškim COVID-19 imali su značajno više CK-MB (SMD = 0.64, 95% CI = 0.191.00, P = 0.006), PCT (SMD = 0.47, 95% CI = 0.260.68, P < 0.00001), NT-proBNP (SMD = 1.90, 95% CI = 1.632.20, P = 0.04), BNP (SMD = 1.86, 95% CI = 1.632.09, P < 0.0001), i D-dimer (SMD = 1.30, 95% CI = 0.911.69, P < 0.00001) u poređenju sa blagim grupama. U poređenju sa mortalitetom, pacijenti koji su umrli od COVID-19 imali su značajno više biomarkere, uključujući CK-MB (SMD = 3.84, 95% CI = 0.627.05, P = 0.02), PCT (SMD = 1.49, 95% CI = 0.862.13, P < 0.00001), NT-proBNP (SMD = 4.66, 95% CI = 2.426.91, P < 0.0001), troponin (SMD = 1.64, 95% CI = 0.832.45, P < 0.0001), i D-dimer (SMD = 1.30, 95% CI = 0.911.69, P < 0.00001).

Ova meta-analiza je pokazala da je povećanje u nekoliko srčanih markera (CK-MB, BNP, PCT, D-dimer) su značajno povezani sa COVID-19 i smrtnošću

Retrospektivna studija o 68 smrtnih slučajeva i 82 otpuštenih pacijenata obolelih od COVID-19 u Vuhetu, Kina, pokazala je da postoje značajne razlike u broju leukocita, apsolutnim vrednostima limfocita, trombocita, albumina, ukupnog bilirubina, azota uree u krvi (BUN), kreatinin u krvi, mioglobin, srčani troponin, C-reaktivni protein (CRP) i IL-6 između dve grupe (Ruan i sar., 2020).

Kao reakcija akutne faze, većina pacijenata ima povišen C-reaktivni protein (CRP), uz povišen nivo feritina i brzinu sedimentacije eritrocita (ESR). I kineske smernice i smernice američkog CDC-a preporučuju testiranje na CRP, pošto većina slučajeva COVID19 ima značajno povišen CRP, sa višim CRP-om koji ukazuje na lošu prognozu i težu bolest (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). Nivoi PCT-a su obično normalni pri prijemu, ali mogu da se povećaju kod onih sa teškim oblikom COVID-19 zbog sekundarne bakterijske infekcije. Nivoi biomarkera u serumu za srčanu funkciju su takođe korisni indikatori koji pomažu u dijagnozi, upravljanju i riziku od progresije do teškog stanja COVID-19. Analiza odnosa kardiovaskularnih bolesti i terapije lekovima sa bolničkom smrću među hospitalizovanim pacijentima pokazala je da su koronarna arterijska bolest, srčana insuficijencija i srčana aritmija među glavnim faktorima rizika povezanim sa bolničkom smrću od COVID-19 (Mehra i sar., 2020) . Dakle, fulminantni miokarditis je bio jedan od glavnih faktora koji su doprineli brzom pogoršanju bolesti i na kraju smrtnom ishodu. Pažljivo pracenje promena srčanih biomarkera

kao što je troponin i moždani natriuretski peptid (BNP) ili NT-proBNP je potrebno za pacijente sa teškim ili kritičnim oboljenjima [32,50,113,118]. Abnormalne biohemijske promene su takođe prijavljene koddece sa infekcijom SARS-CoV-2 (Henry isar., 2020). Zbog toga je biohemijsko praćenje važno u lečenju COVID-19 ko ddece.

Od 3046 pacijenata sa COVID-19 uključenih u studiju, isključeno je 48 pacijenata bez evidencije o statusu preživljavanja, 29 pacijenata bez klasifikacije težine bolestii 15 pacijenata sa sumnjom na CAD, ali bez dijagnoze. U preostaloj kohorti od 2954 pacijenata, 1439 pacijenata su bili blagi/umereni slučajevi, a 1515 su bili teški/kritični slučajevi. Među 1439 lakin/umerenih slučajeva, 71 je imao CAD. 538 teških/kritičnih slučajeva imalo je potpune podatke o biomarkerima tokom hospitalizacije, od kojih je 79 imalo CAD (Dong isar., 2020).

Među finalnom kohortom od 2954 pacijenata, srednja starost je bila 60 godina (raspon 50–68 godina), 1461 (49,5%) su bile žene, a 1515 (51,3%) su bili teški/kritični slučajevi. Medijan boravka u bolnici za teške/kritične pacijente bio je značajno duži od onog za blage/umerene slučajeve. U poređenju sa blagim/umerenim slučajevima, teški/kritični pacijenti su imali veću verovatnoću da dožive stezanje u grudima. Komorbiditeti su bili češći među teškim/kritičnim pacijentima u poređenju sa blagim/umerenim slučajevima, uključujući hipertenziju, dijabetes, kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti, hroničnu opstruktivnu bolest pluća (Dong I sar., 2020).

Što se tiče radioloških I laboratorijskih nalaza, teški/kritični pacijenti su imali značajno veće nivo e C-reaktivnog proteina (CRP), D-dimera, interleukina-6 (IL6), prokalcitonina (PCT) I veći procenat neutrofila (NEUT%), limfocita (LIM%) I monocita (MONO%) u prvoj nedelji prijema. Serumski srčani markeri, naime; BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK-MB i LDH, takođe su bili drastično povišeni kod teških/kritičnih pacijenata tokom prve nedelje. Generalno, rezultati su pokazali izraženiju aktivaciju patofizioloških puteva kod težih lučajeva COVID-19 (Zimmermann & Curtis, 2020).

Da bi se procenio odnos između stepena srčane abnormalnosti i ishoda bolesti kod pacijenata sa COVID-19, mereni su serumski srčani marker tokom hospitalizacije. Zbog 0% mortaliteta i povoljne prognose blagih/umerenih pacijenata, fokusirali su se na 1.515 pacijenata sa teškim/kritičnim COVID-19 u period praćenja. Pet srčanih biomarkera, naime, BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK-MB i LDH, prikupljeno je za procenu funkcije srca. Za otkrivanje BNP, tokom hospitalizacije testirano je 1456 uzoraka od 835 pacijenata. Svaki pacijent je testiran 1 do 19 puta, a 281 (33,6%) je testiran više puta. Srednji interval uzorkovanja bio je 4 dana među pacijentima koji su testirani više puta. Za detekciju a-HBDH i LDH testirano je 3900 uzoraka od 1443 pacijenta. Svaki pacijent je testiran 1 do 27 puta, a 835 (57,9%) je testirano više puta. Srednji interval

uzorkovanja bio je 4 dana među pacijentima koji su testirani više puta. Za detekciju ukupnog CK-MB, testirano je 3885 uzoraka od 1442 pacijenta. Svaki pacijent je testiran 1 do 27 puta, a 834 (57,8%) je testirano više puta. Srednji interval uzorkovanja bio je 4 dana među pacijentima koji su testirani više puta. Za detekciju ukupnog hsTnl, testirano je 1126 uzoraka od 660 pacijenata. Svaki pacijent je testiran 1 do 18 puta, a 209 (31,6%) je testirano više puta. Srednji interval uzorkovanja bio je 4 dana među pacijentima koji su testirani više puta. Ukupno 538 kritičnih/teških pacijenata imalo je svih pet kardijalnih markera tokom hospitalizacije (Lippi & Plebani, 2020).

Ukupno, 171 (20,5%), 79 (12,0%), 529 (36,7%), 124 (8,6%) i 447 (3,1%) pacijenata je pokazalo abnormalne serumske nivo BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK -MB i LDH, respektivno. Pacijenti sa povišenim nivoom srčanog markera tokom hospitalizacije pokazali su značajno veći mortalitet od onih sa normalnim nivoom u serumu. Isti trend je primećeni u stopi prijema na intenzivnu negu. Kada se uzmu u obzir podaci o detekciji u toku prve nedelje nakon prijema, BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK-MB i LDH su otkriveni kod 706 pacijenata, 551 pacijenta, 1345 pacijenata, 1342 pacijentai 1345 pacijenata, respektivno. 125 (17,8%), 52 (9,4%), 470 (35,0%), 78 (5,8%) i 385 (28,7%) pacijenata pokazalo je abnormalne serumske nivo BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK-MB, i LDH. Pacijenti sa povišenim nivoom srčanih markera tokom prve nedelje nakon prijema takođe supokazali značajno veći mortalitet I stopu prijema u intenzivnu I intenzivnu terapiju nego oni sa normalnim nivoima u serumu. Serumski nivoi BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK-MB i LDH su bili značajno viši tokom hospitalizacije kod onih koji nisu preživeli nego kod preživelih. Rezultati su predstavljali pacijente koji imaju abnormalan nivo srčanih markera u prvoj nedelji nakon prijema I tokom hospitalizacije mogu predvideti pogoršanje ili progresiju (Bao I sar., 2020)

Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja

1. utvrđivanje postojanja laboratorijski kardijalnih i ostalni markera i kliničkih pokazatelja za težinu kliničke forme bolesti i mortaliteta kod pacijenata sa COVID 19 infekcijom
2. utvrđivanje razlike vrjednostima u laboratorijskim parametrima – Presepsin, Mioglobin, BNP, TnT, IL6, D-DIMER, Homocystein i opšta biohemija (glukoza, kreatinin, urea, ALT, AST, CRP, LDH, CK-CKMB) kod pacijenta sa Covid-19 u razlicitim fazama bolesti
3. ispitivanje povezanosti kardijalnih markera i mortaliteta kod pacijenata sa COVID 19 infekcijom
4. ispitivanje razlike u nivoima CK-MB, PCT, BNP i D-dimera između teških i neteških pacijenata sa COVID-19.
5. uloga srčanih markera za predviđanje prognoze pacijenata sa COVID-19.

Hipoteza istraživanja:

H1: Infekcija COVID-19 može dovesti do kardiovaskularnih manifestacija koje dovode do promena u biohemiskim analizama krvi, kao i u kardiovaskularnim markerima.

H2: Pored konvencionalnih faktora rizika, osobe obolele od COVID-19, a sa pogoršanim kardijalnim markerima (Presepsin, Mioglobin, BNP, TnT, IL6, D-DIMER, Homocystein, CK-CKMB) mogu imati posebno visok rizik od razvoja kardiovaskularne komplikacije i smrtnog ishoda

H3: Značanja povezanost srčanih biomarkera u slučajevima sa COVID-19 pomaže liječenju i predviđanju prognoze u upravljanju bolesti, posebno kod teško bolesnih pacijenata

Materijali, metode i plan istraživanja

Istraživanje bi predstavljalo retrospektivnu studiju. Kojom je planirano da bude obuhvaceno sto ispitanika COVID-19 infekcijom iz Klinike za infektivne bolesti u Kliničkom Univerzitetskom centru Kosova

Bolesnici su osobe kod kojih se zbog kliničkog stanja ili komorbiditeta ocijenilo da zahtijevaju hospitalizaciju.

Dijagnoza pacijenata sa COVID-19 postavljala se na osnovu anamneze, kliničkih znakova, rendgenskog snimka i pozitivnog RT-PCR testa

Pacijenti su podeljeni u tri grupe:

Prva grupa su pacijenti koji su bili sa ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom.

Druga grupa su pacijenti primljeni sa COVID-19 i lečeni sa kontinuiranim pozitivnim pritiskom u disajnim putevima CPAP-om.

Treća grupa su pacijenti sa mehaničkom ventilacijom putem intubacije.

Uzimanje krvi za laboratorijske analize, vršeno je u prostorijama Klinike za infektivne bolesti u Kliničkom Univerzitetskom Centru Kosova. Centrifugiranjem krvi u različitim epruvetama, izdvojen su serum i plazma u 3 alikvota od 1 ml, konzerviran u deep freezer-u. na Klinici za biohemiju, na temperature od - 80.

Kardijalni markeri kao što su Tropion, Mioglobin, Homocystein, proBNP, CK i CKMB, markeri inflamacije Interleukin 6, C-reaktivni protein, Presepsin, D-dimer, kao i drugi biohemski parametri kao što su Glukoza, Urea, Kreatinin, AST, ALT, Ukupni bilirubin, Direktni bilirubin, Totalni proteini, Abumin, LDH su odredeni kod svih pacijenta.

Za odvajane seruma i plazme uzorci su uzeli monovetima kompanije "Sarsted". Predanalitički tretman uzorka vršeni su u skladu sa standardima potrebnim za vrste ispitivanja prema metodama za njihovo merenje.

Biohemiski parametri (glukoza, kreatinin, urea, ALT, AST, CRP, LDH, CK, CKMB, Bilirubin, Total protein, albumin) su određivani u biohemijskom autoanalizatoru ILab 650, na Klinici za biohemiju. Kalibratori i kontrola kvaliteta vršeni su prema uputstvima proizvođača ILAB sa proizvodima iste kompanije. Za određivanje TnT, IL6, BnP koristiće se imunoesej sendvič metoda dvostrukog antitjela kemiluminiscencije imunoteknologije u Cobas E-411(Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany).

Određivanje D dimer u citratnoj plazmi vršeno je korišćenjem enzimskog imunosorbentnog (Immuno Enzymometric Assay) testa u Tosoh ST AIA-PACK System Analyzer (Tosoh Corporation Tokyo, Japan).

Za mjerjenje Presepsina, Homocysteina u uzorcima krvi sa EDTA, plazma je odvojena od cijele krvi centrifugiranjem na temperature od 25C tijekom 10 min na 3000g i pohranjena na -80 za naknadnu analizu, koristiće (Immuno Enzymometric Assay) u Tosoh ST AIA-PACK System Analyzer (Tosoh Corporation Tokyo, Japan).

Za određivanje Mioglobina koristićno je serum i imunoenzimska metoda (Immuno Enzymometric Assay) ST AIA-PACK System Analyzer (Tosoh Corporation Tokyo, Japan).

Očekivani naučni doprinos

SARS-CoV-2 virus se prenosi putem aerosola, a u ćelije ulazi putem enzima koji konvertuje angiotenzin, receptora koji se nalazi ne samo u plućima, već i u srčanom mišiću i posebno krvnim udovima.

Ovi receptori se često nalaze u povećanom broju kod pacijenata posle infarkta miokarda, sa dijabetesom, hipertenzijom, i to je verovatno jedan od razloga zašto su pacijenti sa prethodnim srčanim bolestima I šećernom bolešću u povećanom riziku od nastanka težih formi COVID-19.

Mehanizam patološkog delovanja korona virusa je višestrukio buhvatao štećenje ćelija posredovan u citokinima, upalu endotela i mikro embolije, direktnu ćelijsku invaziju virusa, što dovodi do različitih kliničkih događaja u vidu miokarditisa, akutnih koronarnih događaja, plućne embolije, srčane slabosti, šoka i smrti. Visoki CK-MB, PCT, NT-proBNP, BNP i D-dimer mogu biti prediktivni markeri za ozbiljnost COVID-19, dok visoki CK-MB, PCT, NT-proBNP, BNP, troponin i D-dimer mogu biti prediktivni markeri za preživljavanje pacijenata sa COVID-19. Utvrditi da su srčani markeri i drugi specifični marker (CK-MB, BNP, NT-proBNP, troponin i nivoi D-dimera ključni laboratorijski parametri za dijagnozu I prognozu, i pomoći kojih se predviđa težina kliničke slike i smrtnost od COVID-

19 kao i da bi se utvrdila uloga I drugih markera Presepsin, Mioglobin, TnT, IL6, Homocystein za predviđanje prognose pacijenata sa COVID-19.

Spisak objavljenih radova kandidata

(dati spisak objavljenih radova kandidata)

Popis literature

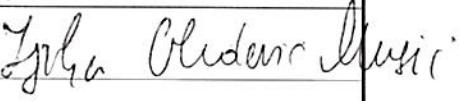
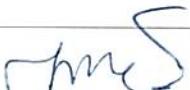
1. Abboud A, Januzzi JL. Heart failure biomarkers in COVID-19. Am Coll Cardiol 2020
2. Abou-Ismail MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. Thromb Res. 2020; 194: 101–115.
3. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F.X., Chong M. et al. (2020) Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. JAMA, 4720, pp. 2019-2021
4. Arneth B. High-sensitivity procalcitonin (hs-PCT): A marker for identification of arteriosclerosis and myocardial infarction?.. Lab Med 2008;39:607–10
5. Ataoğlu HE, Yilmaz F, Uzunhasan I, Çetin F, Temiz LÜ, Döventaş YE, et al. Procalcitonin: a novel cardiac marker with prognostic value in acute coronary syndrome. J Int Med Res 2010;38:52–61
6. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes MetabSyndr Clin Res Rev 2020;14:247–50
7. Bao C, Tao X, Cui W, Yi B, Pan T, Young KH, Qian W. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. Exp Hematol Oncol. 2020;9:16.
8. Böhm M, Frey N, Giannitsis E, Sliwa K, Zeiher AM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. Clin Res Cardiol 2020;1–14
9. Cen Y, Chen X, Shen Y, Zhang X-H, Lei Y, Xu C, et al. Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019-a multi-centre observational study. Clin Microbiol Infect 2020;26(9):1242–7
10. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2020
11. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms. Vasc Med 2020;25(5):471–8
12. Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F. End-stage heart failure with COVID-19: strong evidence of myocardial injury by 2019-nCoV. JACC Heart Fail.2020;8:515.
13. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdelli B., Chuich T., Laracy J., Bondi-Zocca G. et al. (2020) Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic J. Am. Coll. Cardiol.
14. Gao L, Jiang D, Wen X, Cheng X, Sun M, He B, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. Respir Res 2020;21:1–7
15. Han H, Xie L, Liu R, Yang J, Liu F, Wu K, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. J Med Virol 2020;92:819–23
16. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med. 2020.
17. Hou H, Zhao H. (2021) Epigenetic factors in atherosclerosis: DNA methylation, folic acid metabolism, and intestinal microbiota. Clin Chim Acta;512:7–11

18. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106051
19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y , et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506.
20. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China *Lancet*, 395 (10223), pp. 497-506
21. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol*2019;94:833–9
22. Junqueira, C, Crespo, Â, Ranjbar, S, Ingber, J, Parry, B, Ravid, S, et al.. (2021) SARS-CoV-2 infects blood monocytes to activate NLRP3 and AIM2 inflammasomes, pyroptosis and cytokine release. *medRxiv*
23. Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J* 2020;226:29–44
24. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020; 46(06): 1105–1108.
25. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020.
26. Lippi, G, Plebani, M. (2021) Cytokine “storm”, cytokine “breeze”, or both in COVID-19? *Clin Chem Lab Med;*59:637–9
27. Lippi, G. Cervellin, G. (2019) Can presepsin be used for screening invasive fungal infections? *Ann TranslMed;*7:87
28. Liu F, Li L, Xu M Da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, Creactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020;127
29. Mahajan K, Chand Negi P, Ganju N, Asotra S. Cardiac biomarker-based risk stratification algorithm in patients with severe COVID-19. *Diabetes MetabSyndr Clin Res Rev* 2020;14:929–31
30. Mansour HM, El-Sakhawy YN. Initially presented acute coronary syndrome: does D-dimer imply any clinical significance?. *Egypt J Haematol*2020;45:23
31. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
32. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJHLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–1034.
33. Mihara M., Hashizume M., Yoshid H., Suzuki M. and Shiina M.J.C.S. (2012) IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. 122, pp. 143-159
34. Möckel M, Searle J, Maisel A. The role of procalcitonin in acute heart failure patients. *ESC Hear Fail* 2017;4:203–8
35. Musuuza, JS, Watson, L, Parmasad, V, Putman-Buehler, N, Christensen, L, Safdar, N. (2021) Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*
36. Okabayashi T., Kariwa H., Yokota S., Iki S., Indoh T., Yokosawa N. et al. (2006) Cytokine regulation in SARS coronavirus infection compared to other respiratory virus infections, *J Med Virol*, 78, pp. 417-424
37. Ponti G, Roli L, Oliva G, Manfredini M, Trenti T, Kaleci S, et al. (2021) Homocysteine (Hcy) assessment to predict outcomes of hospitalized Covid-19 patients: a multicenter study on 313 Covid19 patients. *Clin Chem Lab Med;*59:e354–7..

38. Raghubeer S, Matsha TE. (2021) Methylenetetrahydrofolate (Mthfr), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients*;13: 4562.
39. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J ThrombHaemost*. 2020; 18(07): 1747–1751.
40. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. (2006) The hordaland homocysteine study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr*;136:1731S–40S.
41. Reihani H, SepehriShamloo A, Keshmiri A. Diagnostic value of D-dimer in acute myocardial infarction among patients with suspected acute coronary syndrome. *Cardiol Res* 2018;9:17–21
42. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. (2020) Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*
43. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846–848.
44. Sattar Y, Ullah W, Rauf H, Virk HUH, Yadav S, Chowdhury M, et al. COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J Cardiol Hear Vasc*2020;29:100589
45. Shao L, Li X, Zhou Y, Yu Y, Liu Y, Liu M, et al. Novel insights into illness progression and risk profiles for mortality in non-survivors of COVID-19. *Front Med* 2020;7:1–10
46. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5 (7):802–10
47. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. *J Card Fail* 2020;470–5
48. Unudurthi SD, Luthra P, Bose RJC, McCarthy JR, Irene M. Cardiac inflammation in COVID-19: lessons from heart failure. *Life* 2020;260:118482.
49. van der Meer FJ, Koster T, Vandebroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. (1997) The Leiden thrombophilia study(Lets). *ThrombHaemost*;78:631–5.
50. Velazquez-Salinas L., Verdugo-Rodriguez A., Rodriguez L.L. and Borca M.V.(2019) The role of interleukin 6 during viral infections 10, p. 1057
51. Violi F, Cangemi R, Romiti GF, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, et al. Is albumin predictor of mortality in COVID-19?.*Antioxid Redox Signal* 2020
52. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan China. *JAMA*, 323 (11), pp. 1061-1069
53. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* 2020;8:1–11
54. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (17): e38.
55. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355–368

**SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA
PRIJAVOM**

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof.dr Ljilja Gledovic Music	(Potpis) 
Drugi mentor	(Ime i prezime)	(Potpis)
Doktorand	Iliriana Osmani	(Potpis) 

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

Podgorica,
20.12.2022



Ime i prezime doktoranda

УНИВЕРЗИТЕТ ЦРНЕ ГОРЕ

Ул. Цетињска бр. 2
П. фах 99
81000 ПОДГОРИЦА
Ц Р Н А Г О Р А
Телефон: (020) 414-255
Факс: (020) 414-230
E-mail: rektor@ac.me

UNIVERSITY OF MONTENEG

Uj. Cetinjska br. 2
P.O. BOX 99
81 000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: (+382) 20 414-255
Fax: (+382) 20 414-230
E-mail: rektor@ac.me

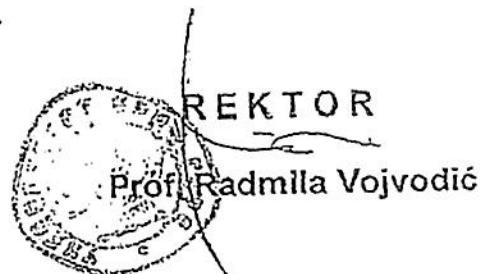
Број: 08-3854
Датум: 29.11.2014. г.

Ref: _____
Date: _____

Na osnovu člana 72 stav 2 Zakona o visokom obrazovanju (Službeni list Crne Gore br.44/14) i člana 18 stav 1 tačka 3 Statuta Univerziteta Crne Gore, Senat Univerziteta Crne Gore, na sjednici održanoj 27. novembra 2014. godine, donio je

ODLUKU
O IZBORU U ZVANJE

Dr sci med. ANETA BOŠKOVIĆ bira se u akademsko zvanje redovni profesor Univerziteta Crne Gore za predmet: Interna medicina na Medicinskom fakultetu.



X

CURRICULUM VITAE – prof.dr Aneta Bošković

Doktor medicine	Medicinski fakultet u Beogradu	1981/2-1987.
Magisterijum – kardiologija	Medicinski fakultet u Beogradu	1995/6-1998.
Doktorat	Medicinski fakultet u Beogradu	1999 - 2002.
Specijalizacija - interna medicina	Medicinski fakultet u Beogradu	1992 - 1996.
Subspecijalizacija – kardiologija	Medicinski fakultet u Beogradu	2000 - 2002.

Više edukacionih trening programa u zemlji i inostranstvu iz oblasti kardiologije, naročito prevencije kardiovaskularnih oboljenja i poremećaja ritma i smetnji provođenja i elektrostimulacije srca.

Nakon završenog pripravnika staža, od 1988. do 1992.god. zaposlena u Domu zdravlja Podgorica, a od avgusta 1992. godine u Centru za kardiologiju KC Crne Gore. Sada na poziciji načelnika Odjeljenja kardiologije sa Koronarnom jedinicom.

Sa još dvoje kolega (kardiologom i vaskularnim hirurgom) učestvovala u uvodenju nove metode - električne stimulacije srca u liječenju kardioloskih oboljenja kod pacijenta u Crnoj Gori (formiranje Pejsmejker centra u KC Crne Gore).

Od strane Univerziteta Crne Gore izabrana

- 1999. za asistenta na predmetu Interna medicina Medicinskog fakulteta u Podgorici.
- 2004. u zvanje docenta
- 2009. u zvanje vanrednog profesora
- 2014. u zvanje redovnog profesora
- U septembru 2008. godine imenovana za koordinatora nastave na predmetu Interna medicina na Medicinskom fakultetu u Podgorici, a od 2004-2008 bila koordinator nastave na predmetu Osnovi kliničke prakse I i II Medicinskog fakulteta u Podgorici.

Kao član naučnih i organizacionih odbora učestvovala u radu Kongresa kardiologa i Kongresa interne medicine Srbije i Crne Gore. Održala niz predavanja po pozivu, naročito iz oblasti prevencije kardiovaskularnih oboljenja, dijagnostike i terapije koronarne bolesti, arterijske hipertenzije, srčane insuficijencije i elektrostimulacije srca, kao i objavila više radova u stranim i domaćim časopisima i prezentovala rezultate istraživanja na skupovima u zemlji i inostranstvu. Redovni predavač internacionalne škole o kardiovaskularnim bolestima u organizaciji Evropskog centra za mir i razvoj Univerziteta za mir Ujedinjenih nacija.

U više navrata bila mentor završnih radova studenata, jednom mentor i jednom komentor za magistrski rad, koji su uspješno realizovani, kao i komentor za doktorsku tezu koja je uspješno realizovana. U okviru postdiplomskih specijalističkih studija iz Interne medicine, mentor za oblast kardiologije i koordinator mentora za specijalizaciju interne medicine Trenutno mentor za izradu 2 doktorske teze i jednih polaznih istraživanja u okviru doktorskih studija na Medicinskom fakultetu u Podgorici.

Bila glavni istraživač i rukovodilac u 3 projekta odobrena od strane Ministarstva za nauku i prosvetu Crne Gore: »Prognostički značaj varijabilnosti srčane frekvencije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda«, »Klinička efikasnost statina u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti« i »Prognostički značaj novonastale atrijalne fibrilacije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom«.

U više navrata bila glavni istraživač za Crnu Goru u međunarodnim, multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim studijama kao što su CIBIS-ELD (prva studija te vrste izvedena u Crnoj Gori), CIBIS-ELD FOLLOW UP i TAO studija i na taj način doprinijela da se KC Crne Gore i Medicinski fakultet u međunarodnoj javnosti prepoznaju kao mjesa gdje se mogu izvoditi primjenjena medicinska istraživanja. Bila i glavni istraživač u HOPE LIKE studiji.

Član Radne grupe za izradu nacionalnih registara akutnog koronarnog sindroma, malignih neoplazmi, šećerne bolesti i cerebrovaskularne bolesti, kao i Radne grupe za izradu nacionalnih smjernica dobre kliničke prakse za arterijsku hipertenziju, koje su objavljene 2012. godine. Član Medicinskog odbora CAN-u, Udruženja kardiologa Crne Gore i Društva ljekara Crne Gore, kao i član European Society of Cardiology i European Heart Rhyithm Association. Urednik Biljna Ljekarske komore Crne Gore od 2012. god. Predsjednik Udruženja kardiologa Crne Gore od 2016. god. Rukovodilac Montenegro podružnice UNESCO katedre za bioetiku u Crnoj Gori.

Radovi objavljeni u časopisima koji se nalaze u međunarodnim bazama podataka

1. M. Vukmirović, A. Bošković, Z. Bukumirić, I. Tomašević-Vukmirović, F. Vukmirović. Predictors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl* (In press) 2016 OnLine-First (00):257-257 ISSN 0042-8450 doi: 102298/VSP150224257V.
2. S. Mugoša, N. Djordjević, N. Djukanović, D. Protić, Z. Bukumirić, I. Radosavljević, A. Bošković, Z. Todorović. Factors affecting the development of adverse drug reactions to β-blockers in hospitalized cardiac patient population. *Patient Preference and Adherence* 2016; 10: 1461-9. ISSN: 1177-889X doi: 10.2147/PPA.S108579.
3. B. Knežević, Lj. Musić, G. Batričević, A. Bošković, N. Bulatović, A. Nenezić, J. Vujović, M. Kalezić. Optimizing prevention and guideline-concordant care in Montenegro. *International Journal of Cardiology* 2016; 217:S32-S36. ISSN 0167-5273 doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.218.
4. S. Mugoša, Z. Bukumirić, A. Kovačević, A. Bošković, D. Protić, Z. Todorović. Adverse drug reactions in hospitalized cardiac patients: Characteristics and risk factors. *Vojnosanit Pregl* 2015;72(11):975-81. ISSN 0042-8450, doi: 102298/VSP140710104M
5. Bošković A, Belada N, Knežević B. Prognostic value of heart rate variability in post-infarction patients. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(10): 925-30. ISSN 0042-8450 doi: 102298/VSP1410925E.
6. Steg PG, Mehta SR, Pollack Jr CV et all; for the TAO Investigators. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The TAO Randomized Clinical Trial. *JAMA*, doi: 10.1001/jama.2013.277165. Published online September 1, 2013. (Kolaborativni rad, TAO investigators are given in Appendix-Aneta Bošković).
7. Gelbrich G, Edelmann F, Inkrot S. and CIBIS-ELD investigators. Is target dose the treatment target? Up titrating beta-blockers for heart failure in the elderly. *Int J Cardiol* 2012; 155(1): 160-6. [ISSN: 0167-5273 doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.018. (Kolaborativni rad, CIBIS-ELD trial investigators-Aneta Bošković).]
8. Dungen H-D, Apostolovic S, Inkrot S et all on behalf of CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration of target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 670-680. doi: 10.1093/eurjhf/hfr020.(Kolaborativni rad, CIBIS-ELD trial investigators-Aneta Bošković).
9. Knežević B, Bulatović N, Belada N, Ivanović V, Dragnić S, Rabrenović M, Nikolić G, Musić LJ, Bošković A. Survival benefit of the late percutaneouscoronary intervention in the patients after acute myocardial infarction who are or who are not treated with thrombolysis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* ISSN1512-8601, 2009; (9): 54-58.
10. Knežević B, Nikolić G, Dragnić S, Musić Lj, Bošković A. Successful treatment of cardiogenic shock by stenting of the left main coronary artery in acute myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl* YU ISSN 0042-8450, 2008; 65: 769-73.



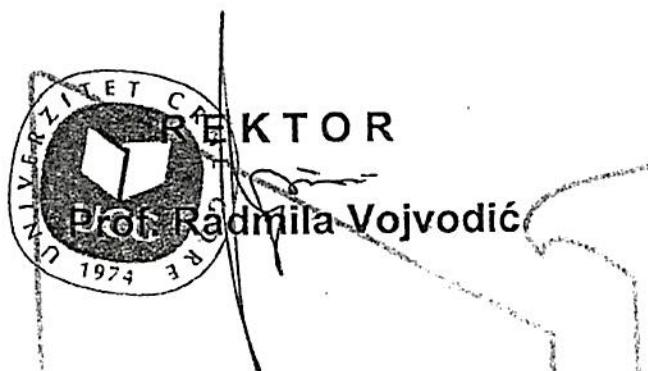
Univerzitet Crne Gore
adresa / address_ Cetinjska br. 2
81000 Podgorica, Crna Gora
telefon / phone _00382 20 414 255
fax_ 00382 20 414 230
mail_rektorat@ac.me
web_www.ucg.ac.me
University of Montenegro

Broj / Ref 03-1353
Datum / Date 16.05. 2016.

Na osnovu člana 72 stav 2 Zakona o visokom obrazovanju (Službeni list Crne Gore br. 44/14 i 47/15) i člana 32 stav 1 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 16.maja 2016.godine, donio je

O D L U K U O IZBORU U ZVANJE

Dr LJILJA MUSIĆ GLEDOVIĆ bira se u akademsko zvanje **redovnog profesora Univerziteta Crne Gore** za predmete: Interna medicina (oblast: Kardiologija) na osnovnom akademском studijskom programu Medicina, Klinička propedevtika na osnovnom akademском studijskom programu Medicina i Opšta medicina na osnovnom akademском studijskom programu Stomatologija na Medicinskom fakultetu, na neodređeno vrijeme.



BIOGRAFIJA

Licni podaci

Rodena sam 6.07.1961. godine u Podgorici (Titogradu). Osnovnu školu i gimnaziju sam završila u Podgorici i nosilac sam diplome "Luča". Medicinski fakultet u Beogradu sam upisala školske 1981/82. godine i diplomirala 1986. sa prosječnom ocjenom 9.64.

Podaci o obrazovanju

Specijalizaciju iz Interne medicine za potrebe Kardiološkog odjeljenja Kliničkog centra Crne Gore upisala sam 1990/91.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu i završila sa odličnim uspjehom. Užu specijalizaciju iz kardiologije upisala sam 1996/97. godine i završila u martu 1999. sa odličnim uspjehom odbranom rada "Ehokardiografska procjena pritiska u plućnoj arteriji kod bolesnika sa defektom atrijalnog septuma".

Magistarske studije iz kardiologije upisala sam 1995/96. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu i završila sa odličnim uspjehom 1998. odbranom magistarske teze "Atrialni septalni defekt u pacijenata iznad četrdesete godine ". Doktorsku tezu "Ehokardiografska procjena funkcije lijeve komore u bolesnika sa trajnom elektrostimulacijom desne komore srca " odbranila sam u aprilu 2003. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Mentor sam dijela specijalističkog staža iz Interne medicine koji se obavlja u Kliničkom Centru Crne Gore od 2004. U decembru 2012. dobila sam zvanje primarijusa, strukovna titula za iskusne ljekare.

Podaci o radnim mjestima

U Kliničkom Centru Crne Gore sam u stalnom sam radnom odnosu od marta 1986. godine. Kao ljekar opšte prakse radila sam u Hitnoj pomoći do 1990. godine. Sada radim u Centru za kardiologiju KC Crne Gore. Obavlja sam sledeće dužnosti:

- **Načelnik Centar za pejsmajere i elektrofizilogiju srca od 1999 – 2015.**
- **Medicinski direktor Kliničkog centra Crne Gore 2011- 2015.**
- **Načelnik Centra za kardiologiju Kliničkog centra Crne Gore od maja 2015.**

Podaci izborima u zvanje:

Odlukom Naučno nastavnog vijeća Univerziteta Crne Gore od 16.03.2001. izabrana sam za asistenta za predmet **Interna medicina – oblast Kardiologija** Medicinskog fakulteta Univerziteta u Podgorici, a 4. juna 2005. za docenta za isti predmet. U junu 2010. izabrana sam u zvanje **vanrednog profesora** za predmet **Interna medicina – oblast Kardiologija**. Takođe sam angažovana za predmet Interna propedevtika na Medicinskom i Stomatološkom fakultetu i za predmet Opšta medicina i na Stomatološkom fakultetu .

U maju 2016. izabrana sam u zvanje **redovnog profesora** za predmet **Interna medicina – oblast Kardiologija**.

Od školske 2006/7. godine **predajem** u okviru predmeta **Interna medicina i Klinička propedevtika** na Visokoj medicinskoj školi u Beranama.

U periodu od 2008 - 2013. bila sam **Šef katedre predmeta Opšta medicina** koji je zatim udružen sa predmetom **Porodična medicina**.

Članstvo

1. Nacionalni koordinator Svjetske zdravstvene organizacije za kontrolu i prevenciju hroničnih nezaraznih bolesti
2. Član Balkanskog foruma za praćenje tretmana atrijalne fibrilacije
3. Član Odbora za medicinska istraživanja CANU
4. Član udruženja Društva zemalja jugoistočne Europe za borbu protiv naprasne srčane smrti "ICD for life"
5. Nacionalni koordinator Evropske asocijacije kardiologa za prevenciju kardiovaskularnih bolesti 2009-2016.
6. Član evropske grupe za praćenje tretmana poremećaja ritma - " White book" EHRA.
7. Član Udruženja za borbu protiv pušenja
8. Član Nacionalne komisije za kvalitet i bezbjednost zdravstvene zaštite 2015-2017.
9. Predsjednik komisije za kontrolu kvaliteta rada Kliničkog centra Crne Gore 2011-2015.
10. Predsjednik Etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore 2011- 2015.
11. Osnivač Centra za elektrofiziologiju ritma srca u Kliničkom centru Crne Gore
12. Jedan od osnivača Centra za pejsmekere u Kliničkom centru Crne Gore
13. Nacionalni projekat. "Otkrivanje okultne koronarne bolesti kod pacijenata sa hipertenzijom 2013-2016" pod pokroviteljstvom Ministarstva nauke i Ministrastva zdravlja
14. Ideja i organizovanje tj realizacija projekta Klinički ljekari u radu Kliničkog Centra Crne Gore 2011- 2015.
15. Učestvovala u izradi Akcionog plan za Kontrolu i prevenciju hroničnih nezaraznih bolesti u Crnoj Gori 2014.
16. Učestvovala u izradi Strategije za smanjivanja unosa soli u ishrani u Crnoj Gori 2014.
17. Učestvovala u izradi Akcionog plana I realizacije određivanja unosa soli u kod stanovnika Crne Gore 2014.
18. Član komisije za dodjelu primarijata Ministrastva zdravlja i ljekarske komore 2012-2016.
19. Član komisije za izradu smjernica dobre kliničke prakse 2012.

Članstvo u profesionalnim udruženjima

1. Udruženje kardiologa Crne Gore
2. Društvo ljekara Crne Gore
3. Član evropske asocijacije kardiologa (ESC)
4. Član evropske asocijacije za poremaćaje ritma (EHRA)
5. Član evropske asocijacije za kardiovaskularnu prevenciju i rehabilitaciju (EACPR)
6. Član evropske asocijacije za mikrocirkulaciju

Bibliografija – odabrani radovi

1. Potpara TS, Trendafilova E, Dan GA, Goda A, Manola S, **Musić Lj.** et al.;BALKAN-AF Investigators. The Patterns of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) Use in Patients with Atrial Fibrillation in Seven Balkan Countries: a Report from the BALKAN-AF Survey, *Advances in Therapy*. 2017 Aug;34(8):2043-2057. doi: 10.1007/s12325-017-0589-5. Epub 2017 Aug 9.
2. **Musić Lj.**, Knežević B, Jovović Lj, Bulatovic N. (2015), Double orifice mitral valve - 20 yrs young man. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(5): 496–499. ISSN: 0042-8450.
3. Potpara TS, Dan GA, Trendafilova E, Goda A, Kusljugic Z, Manola S, **Musić Lj.**, , et al. Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan Region: The BALKAN-AF Survey. *Sci Rep. 2016 Feb 12; 6:20432.doi:10.1038/srep20432 Epub 2016 Feb 12:*
4. KnezevicB*, **Musić Lj.**, BatricevicG, BulatovicN, Nenezic A, Dragovic I, RaonicM, Orlandic O, Popivoda M The Impact of Risk Factors on the Diastolic Dysfunction in Patients with Hypertension, iMedPubJournalshttp://www.imedpub.com/DOI: 10.21767/2471-9897.1000013Insights in Blood PressureISSN 2471-9897
5. Knežević B, **Musić Lj.**, Bulatovic N, Nenezic A. Systolic and Diastolic function in hypertension, *J Hypertens Res* (2015) 1(2):88–94. ISSN 0916-9636.
6. Knežević B, Vasiljević Z, **Musić Lj** et al. (2014) Management of heart failure complicating acute coronary syndromes in Montenegro and Serbia, *European Heart Journal Supplements A,A61-A66*, doi:10.1093/eurheartj/sut014, ISSN:on line 1554-2815, print 1520-765x
7. Knežević B, Nikolić G, Dragnić S, **Musić Lj.**, Bošković A. Successful treatment of cardiogenic shock by stenting of the left main coronary artery in acute myocardial infarction *Vojnosanit Pregl* YU ISSN 0042-8450, 2008;65: 769-73.
8. Knežević B, Bulatovic N, Belada N, Ivanović V, Nikolić G, **Musić Lj.**, Bošković A. Survival benefit of the late percutaneouscoronaryintervention in the patients after acute myocardial infarction who are or who are not treated with thrombolysis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* ISSN1512-8601, 2009;(9)1: 54-58
9. Gerc V, Begović B, Vehabović M, Voronkov LG, Vataman E, **Musić Lj.**, Bukša M. Fixed combination lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of essential arterial hypertension:an opend,multicentre, prospective clinical trial. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* ISSN1512-8601, 2007; (4): 377-382.
10. Gerc V, Begović B, Vehabović M, Georgievich Voronkov L, Vataman E, **Musić Lj.**, Bukša M. Effects of fixed combination of lisinopril plus hydrochlorothiazide on regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* , ISSN1512-8601, 2008; (3): 214-219.
11. **Musić Gledović Lj.**, Vujisić Tešić Bosiljka . Atrijalni septalni defekt u odraslih preko 40.godina. *Medicinski zapisi* . ISSN 0419-7747, 2006; 61: 4-14.
12. **Musić Lj.**, Musić D, Bosković A, Bultović N. Tricuspid valve insufficiency in permanent rightventricular pacing. *Cardiostim, Pacing andhemodynamics: Art of timing*, Europace 2005. (Suppl 1),13:ISSN 1099-5129
13. **Music Lj.**, Music D, Boskovic A. Quality of life in patients with cardiac pacemaker implantation *Europace 2007; (Suppl 3); 9,ISSN 1099-5129.*
14. **Music Lj.**, Music D, Boskovic A. Long-Term Effects of Right Ventricular Apical Pacing. *Europace 2008; (Suppl 1): 10. ISSN 1099-5129.*

15. **Musić Lj.** Preventing and controlling non communicable diseases in Montenegro , Twentieth Meeting of the South- eastern Europe Health Network, 26-28. Novembar 2008.Bečići
16. **Musić Lj.** Pace maker Center of Montenegro, Heart Rhythm Association, European Society of Cardiology, EASTERN INITIATIVE , Pilsen, Febrary 2010.
17. **Musić Lj.** Program prvenstva i kontrole kardiovaskularnih bolesti u Crnoj Gori u okviru Strategije za kontrolu i prevenciju hroničnih nezaraznih bolesti 2009.
www.mzdravlja.gov.me
18. **Musić Lj.** Uticaj soli na kardiovaskularne bolesti u okviru Programa : Smanjivanje unosa soli u ishrani u Crnoj Gori . www.mzdravlja.gov.me
19. **Musić Lj .** Pušenje i kardiovaskularne bolesti. Medicinski zapisi 2015.(Suplement 2), 23-25. ISSN-0419-7747
20. **MusićLj.** Knežević B, Vukmirović M. Smjerenice za prevenciju kardiovaksuranih bolesti Adopted from ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2012) European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs092
21. Knežević B, **MusićLj.**, Dragnić S: Smjernice za terapiju akutnog infarkata miokarda sa ST elevacijom Adopted from ESC Guidelines Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation (European Heart Journal (2008) 29, 2909–2945)



Univerzitet Crne Gore
adresa / address _Cetinjska br. 2
81000 Podgorica, Crna Gora
telefon / phone _00382 20 414 255
fax_00382 20 414 230
mail_rektorat@ucg.ac.me
web www.ucg.ac.me
University of Montenegro

Broj / Ref 03 - 931

Datum / Date 24. 06. 2021

29.06.2021

med 893

Na osnovu člana 72 stav 2 Zakona o visokom obrazovanju („Službeni list Crne Gore“ br 44/14, 47/15, 40/16, 42/17, 71/17, 55/18, 3/19, 17/19, 47/19, 72/19 i 74/20) i člana 32 stav 1 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 24.06.2021. godine, donio je

O D L U K U O IZBORU U ZVANJE

Dr Snežana Pantović bira se u akademsko zvanje vanredni profesor Univerziteta Crne Gore za **oblast Funkcionalna grupa bazičnih medicinskih predmeta** na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore, na period od pet godina.


SENAT UNIVERZITETA CRNE GORE
PREDsjEDNIK
Prof. dr Vladimir Božović, vršilac funkcije rektora



Europass Radna biografija

Lični podaci

Prezime(na) / Ime(na) **PANTOVIĆ SNEŽANA**
Adresa(e) Ksenije Cicvarić br. 33; 20 000 Podgorica, Crna Gora
Telefonski broj(evi) (+382) 246651 Broj mobilnog telefona (+382) 68493460
 (+382) 662252 (+382) 67030101
E-mail snezap@ac.me; pantovics078@gmail.com;
Državljanstvo Crnogorsko
Datum rođenja 21.10.1970.
Pol ŽENSKI

Željeno zaposlenje / zanimanje **DOCENT**

Radno Iskustvo

Datum:	2015 -
Zanimanje ili radno mjesto:	Docent na UCG, Medicinski fakultet, Predmet Medicinska biohemija
Glavni poslovi i odgovornosti:	Odgovorna za realizaciju nastave na predmetima: Medicinska biohemija i hemija – studijski program Medicina; Medicinska biohemija – studijski program Farmacija; Opšta i oralna biohemija – studijski program Stomatologija; Laboratorijska dijagnostika poremećaja metabolizma – studijski program Farmacija; Osnovi biohemije – Visoka medicinska škola Berane
Ime i adresa poslodavca:	Univerzitet Crne Gore Medicinski fakultet, Podgorica
Vrsta djelatnosti ili sektor:	Visoko obrazovanje
Datum:	2004 - 2008
Zanimanje ili radno mjesto:	Specijalista transfuzione medicine, KC Crne Gore
Glavni poslovi i odgovornosti:	Rad na poslovima prikupljanja i testiranja ljudske krvi kao lijeka humanog ponjekla, njene obrade i prerade, skladženja, distribucija i izdavanja, odnosno primjene za potrebe alogene ili autologne transfuzije. Rad na pružanju specijalističkih usluga iz domena transfuzione medicine u cilju dijagnostike, prevencije i terapije za potrebe bolničkih i ambulantih pacijenata.
Ime i adresa poslodavca:	KC Crne Gore
Vrsta djelatnosti ili sektor:	Centar za transfuziju krvi, Podgorica, Crna Gora
Datum:	2001 - 2004
Zanimanje ili radno mjesto:	Klinički liječnik, KC Crne Gore
Glavni poslovi i odgovornosti:	Rad u laboratoriji Centra za laboratorijsku dijagnostiku, KC Crne Gore i Rad u Centru za transfuziju, KC Crna Gora
Ime i adresa poslodavca:	KC Crne Gore
Vrsta djelatnosti ili sektor:	Zdravstveni

Datum	1998 - 2015
Zanimanje ili radno mjesto	Asistent UCG
Glavni poslovi i odgovornosti	Izvođenje vježbi na predmetu Medicinska biohemija studijskih programa Medicinskog fakulteta
Ime i adresa poslodavca	Univerzitet Crne Gore
Vrsta djelatnosti i/ili sektor	Visoko obrazovanje

Obrazovanje i osposobljavanje

Datum	2015
Naziv dodijeljene kvalifikacije	Doktor medicinskih nauka
Glavni predmeti / stekčeno profesionalne vještine	Pracenja i analiza markera inflamatornog odgovora i parametara oksidacionog stresa, od značaja u razvoju restenoza nakon PCI u cilju bolje interpretacije patogeneze restenoze i brže i efikasnije prevencije iste, kod pacijenata sa kardiovaskularnom patologijom.
Ime i vrsta organizacije obrazovne institucije	Medicinski fakultet, UCG
Nivo prema nacionalnoj ili međunarodnoj klasifikaciji	Nivo VIII
Datum	2007
Naziv dodijeljene kvalifikacije	Magistar medicinskih nauka
Glavni predmeti / stekčene profesionalne vještine	Determinacija ključnog vremenskog perioda za inicijaciju angiogeneze nakon PCI, analizom markera inflamacije i faktora rasta od značaja u signalnim putevima eliotopogeneze razvoja ateroskleroze kod KVB.
Ime i vrsta organizacije obrazovne institucije	Medicinski fakultet, UCG
Nivo prema nacionalnoj ili međunarodnoj klasifikaciji	Nivo VII
Datum	2005
Naziv dodijeljene kvalifikacije	Specijalista transfuzione medicine
Glavni predmeti / stekčene profesionalne vještine	Obezbjedjenja krvi kao lijeka i djelatnosti kliničke i urgentne transfuzije odnosno, pružanja usluga pacijentima.
Ime i vrsta organizacije obrazovne institucije	Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Nivo prema nacionalnoj ili međunarodnoj klasifikaciji	Nivo VII
Datum	1997
Naziv dodijeljene kvalifikacije	Doktor medicine
Glavni predmeti / stekčene profesionalne vještine	Ljekar opšte prakse
Ime i vrsta organizacije obrazovne institucije	Medicinski fakultet u Banjaluci, Univerzitet u Banjaluci
Nivo prema nacionalnoj ili međunarodnoj klasifikaciji	Nivo VI

Lične vještine i kompetencije

Matematički jezik(i) **srpski**

Drugi jezik(i) **engleski, njemački**

Samoprocjena	Razumljevanje				Govor				Pisanje	
	Evropski nivo (*)		Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija		Govorna produkcija			
Jezik1	C2	Iskusni korisnik	C2	Iskusni korisnik	C 2	Iskusni korisnik	C2	Iskusni korisnik	C 2	Iskusni korisnik
Jezik2	A1	Samostalni korisnik	A1	Samostalni korisnik	A1	Samostalni korisnik	A1	Samostalni korisnik	A1	Samostalni korisnik

(*) Zajednički mjeri za razumevanje jezika

Društvene vještine i kompetencije

Dobra sposobnost komunikacije, djeloga kao i prilagodavanja u multikulturalnim sredinama, dokazano kroz pisane preporuke od strane mentora i profesora tokom obavljanja profesionalne i naučne kanjere.

Organizacione vještine i kompetencije

Stručno kreativna i organizaciona sposobnost, koja se ogleda kroz pisanje naučnih radova i publikacija, radom i elaboracijom više nacionalnih istraživačkih i bilateralnih projekata, kao i aktivan učešćem na kongresima i konferencijama ili seminarima kroz predavanja kao predavača po pozivu.

- Član Evropskog tima za laboratorijska istraživanja sa sjedistem u Parizu;
- Član tima menadžment za komunikaciju u okviru COST –a;
- Član tima za COMET – metodologija za humani monitoring u okviru COST;
- Član uredništva u časopisu SCIREA Journal of Medicine;
- Član Evropskog udruženja za aterosklerozu (EAS);
- Član ekspertske grupe koja se bavila proučavanjem evolutivnog modela proteina baziranog na modelu češljiskih automata
- rukovodilac tima za nabavku medicinske opreme COSV za Crnu Goru

Računarske vještine i kompetencije

Rada na računaru, sa znanjem rada u Wordu 10, Excelu; i drugim alatima Microsoft Office, Corel, open-source programa za tekstualne, numeričke i web dokumente; pretraživanje baza podataka (PubMed, KOBSON, EBSCO, COBIS, IOP);

Vozacka dozvola B kategorija

Dodaci

IZABRANE PUBLIKACIJE:

M . Bigovic, V. Kastratovic, S. Pantovic, M. Roganovic , I. Milasevic, Lj. Ivanovic, D. Djurovic, V. Slavic, M. Kosovic, M. Vlahovic. Determination of fatty and amino acids in Igalo bay peloid (Montenegro) 9th International Conference of the Chemical Societies of the South East European Countries, 8 11. May 2019. Targoviste, Romania

S. Pantović, M. Bigović, D. Đurović, V. Slavić, M. Roganović Farmaceutski značaj hemijskih komponenti Igalskog peloida, Treći kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, 9 12. maj 2019. godine, Bečići, Budva, Crna Gora

T. Vojinović, Z. Potpara, J. Krivokapić, M. Roganović , S. Pantović, S. Ibrić Utjecaj različitih adsorpcijskih nosača na brzinu otapanja karvedilola iz binarnih čvrstih disperzija. VI hrvatski kongres farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, april 2019, Dubrovnik, Republika Hrvatska

Roganovic M, Pantovic S, Dizdarevic S. Role of the oxidative stress in the pathogenesis of epilepsy. Neurol Sci Neurophysiol 2019; 36(1): 1-8 . doi: 10.5152/NSN.2019.11632

Perović S, Krivokapić S, Pantović S, Potpara Z, Perović A, Damjanović Vratnica B. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from Montenegro. Green Room Sessions 2018 International GEA (Geo Eco-Eco Agro) Conference - Book of Abstracts, p. 98

Glišić J, Slavić V, Rajović G, Pantović S. Meditacija kao terapijski modalitet u hroničnoj inflamaciji. Peti Kongres Udruženja Fizijatara Crne Gore, Oktobar 2018, Igalo, Crna Gora

Slavić V, Perović S, Perović A, Kolar M, Pantović S, Glišić J, Rajović G. Terapijski potencijal eteričnih ulja citrusa sa područja Crne Gore. Peti Kongres Udruženja Fizijatara Crne Gore, Oktobar 2018, Igalo, Crna Gora

Pantović S, Bigović M, Đurović D, Milašević I, Slavić V, Roganović M. Balneološki značaj Igalskog peloida kroz njegovu fizičko-hemijsku karakterizaciju. Peti Kongres Udruženja Fizijatara Crne Gore, Oktobar 2018, Igalo, Crna Gora

Bigović M, Roganović M, Milašević I, Đurović D, Kastratović V, Slavić V, Kosović M, Vlahović M, Perović S, Perović A, Potpara Z, Martinović M, Pantović S. Physico-Chemical Characterization of Igalo Bay Peloid (Republic of Montenegro) and Assesment of the Pollution in the Sampling Area, 3rd International Congress of Chemist and Chemical Engineers of Bosnia and Herzegovina, October 2018, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Snezana Pantovic, Vjeroslava Slavic, Milovan Roganovic. Heat shock protein 27 and glycogen phosphorylase isoenzyme BB as markers of myocardial stunning in male water polo players. Biomedical Research 2018; 29 (15): 3069-3073.

Lidija Injac Stevović, Milena Petrović, Snežana Pantović. Karakteristike porodične istorije suicida i stresnih životnih dogadjaja kod osoba koje su realizovale suicid: zaključci psihološke autopsije u Crnoj Gori. Časopis Udruženja psihijatara Crne Gore – 1:5-10, 2018.

Milica Martinovic, Goran Belojevic, Gary W. Evans, Nebojša Kavaric, Bogdan Asanin, Snežana Pantovic, Marina Jakšić, Jelena Boljevic. Hypertension and Correlates among Montenegrin Schoolchildren-A Cross sectional Study. Public Health 2017; 147:15-19.

I Banjari, M Martinovic, G Belojevic, B Ašanin, ND Kovacevic, D Kenjerić, S Pantovic, and all . Obesity-related dietary and lifestyle habits of 7 year old children from the cities of Podgorica and Osijek. V Hrvatski kongres školske i sveučilišne medicince sa međunarodnim učešćem 2017:

Zorica Potpara, Snežana Pantovic, Nataša Duborija-Kovacevic, vanja Tadic, Tanja Vojinovic, Nada Marstijepovic. The properties of the Ulcinj peloid make it unique biochemical laboratory required for the treatment of problematic skin and health care. Natural Product communications 2017; 12(6): 911-914.

Marina Jakšić, Milica Martinović, Goran Belojević, Nebojša Kavarić, Bogdan Ašanin, Mira Samardžić, Snežana Pantović, Jelena Boljević. The Prevalence of and Contributing Factors to overweight and Obesity among the Schoolchildren of Podgorica, Montenegro. Srpski arhiv za cijelokupno lekarstvo 2017; 145 (1-2):20-25.

I Banjari, M Martinovic, G Belojevic, B Ašanin, Daniela Čačić Kenjerić, Nataša Duborija Kovačević, Maja Miškulinić, Snežana Pantović, Silvija Pušeljić, Darja Sokolić, Vesna Buljan, Vesna Bilić-Kirin, Marina Jakšić, Ivana Sović, Boris Iluzjak. Socioeconomic status and nourishment of school-age children in the cities of Podgorica and Osijek. 4th International Congress of Nutritionists 2016.

Milica Martinovic, Goran Belojevic, Gary W. Evans, Dragan Lausevic, Bogdan Asanin, Mira Samardzic, Natasa Terzic, Snežana Pantovic, Marina Jaksic, Jelena Boljevic. Prevalence of and contributing factors for overweight and obesity among Montenegrin schoolchildren. European Journal of Public Health 2015; Vol. 25(3): 1-6. ISSN: 1101-1262.

Pantović Snežana, Dragica Božović, Goran Nikolić, Milica Martinović, Predrag Mitrović, Lenka Radulović, Aleksandra Isaković, Ivanka Marković. Markers of inflammation and antioxidant enzyme activities in restenosis following percutaneous coronary intervention. J. Serb. Chem. Soc. 2014. Vol 80(2):143-157. ISSN: 0352-5139

Pantovic S, Markovic I, Isakovic A, Nikolic G, Bozovic D, Gligorovic Barhanovic N, Radulovic L. The predictive value of circulating levels of lipid and inflammatory markers in restenosis following PCI. Balkan Journal of clinical laboratory 2013; XXI (1): 26-32. ISSN 1452-8258

Martinovic M, Belojevic G, Evans GW, Asanin B, Lausevic D, Kovacevic ND, Samardzic M, Jaksic M, Pantovic S. Blood pressure among rural Montenegrin children in relation to poverty and gender. Europ J Pub Health 2013; 24(3): 385-389.

Pantović S, Todorović T. Transformišući faktor beta i lipoprotein (a) u patogenezi ateroskleroze. Pharmaca Serbia.2010;2(4):19-22.

Vujošević S, Pantović S. Uloga faktora upale u patogenezi diabetes mellitus-a tip 2 (DM 2). 76. Dani dijabetologa, Pula, Hrvatska, 07-10 maja 2015. (Knjiga sažetaka) pp 45.

Martinović M, Pantović S. Does the application of inhaled corticosteroids for several years during childhood cause hypertension? European J of Hypertension.2004; 22(2):170-172.

Pantović S, Zrnić R, Dragosavljević P, Mikalački M. The impact of physical activity on cholesterol level in patients after percutaneous coronary intervention. Book of Summaries. November 2010.

KNJIGE:

Snežana Pantović: Osnovi biohemije za studente Visoke medicinske škole. Univerzitet Crne Gore, Podgorica, 2019 (u štampi)

Snežana Pantović, Ivan Dožić. Priručnik za laboratorijsku dijagnostiku. Medicinski fakultet – UCG, Podgorica, 2017.

RECENZIRANJE RADOVA KOJI SE NALAZE U MEĐUNARODNIM BAZAMA PODATAKA:

Journal of Sports Medicine and Therapy. Manuscript No: JSMT0023. ISSN: 2573-1726

Journal of Coastal Conservation. Manuscript No: JCCO-D-17-00157. Journal ISSN: 1400-0350

PROJEKTI:

1. Bilateralni projekat (Crna Gora – Srbija): Sinteza Shishovih baza i ispitivanje njihove antimikrobne i antioksidativne sposobnosti, 2019-2020
2. Bilateralni projekat (Crna Gora – NR Kina): Identifikacija antimikrobnih peptida i njihovih funkcionalnih tipova korišćenjem celularnih automata, 2019-2020.
3. Nacionalni naučno-istraživački projekat: Balneološki efekti pelvuida, mineralne vode, ljekovitog i aromatičnog bilja na inflamatorni odgovor kod reumatoidnih i kardiovaskularnih bolesti; 2018-2020
4. Bilateralni projekat (Crna Gora-Republika Srbija): Ispitivanje hemipreventivnog potencijala ljekovitih i aromatičnih biljaka iz ruralnih regiona Crne Gore, 2016-2018.

5. EUREKA: "Comprehensive processing of plant extracts for high value added products", 2016-2018.
6. Bilateralni projekat (Crna Gora-Hrvatska): Komparativna studija o uticaju siromaštva na pothranjenost i gojaznost, ishrane i načina života u školskim gradovima Podgorice i Osijeka, 2015-2017.
7. Nacionalni projekat: "Studija gojaznosti i siromaštva među djecom u Crnoj Gori - klinički, patofiziološki, biohemski i preventivni aspekti", 2013-2016.
8. Bilateralni projekat (Crna Gora – NR Kina): Studying Protein Evolution Model Based on cellular Automata, 2012-2014.
9. Nacionalni projekat: "IVUS u dijagnozi razvoja restenoze u koronarnim krvnim sudovima i praćenje patobiokemijskih parametara u patobiomehanizmu, u dobi DES-a kod crnogorskog stanovništva", 2008-2011.
10. Međunarodni projekat: " ECHO/TPS/210/2001/07045, COSV, 2001-2002.

Naučni boravci:

1. NIH/Forgaty: Research ethics education in the Balkans and black sea region- Ichsan School of medicine at Mount Sinai 2013-2015.
2. School of medicine – University of Belgrade; Cours of real time PCR-I,II,III parts in Belgrade 2012.
3. Montenegrin-Chinese science and technology cooperation in the period 2012-2015; Studying protein evolution model based on cellular automata in Jingdezhen ceramic institute, Jingdezhen city, The Peoples Republic of China.
4. International Academic Summer School – Addressing Nutritional, Environmental and Behavioral Risk on Public Health in the Central and East European Area, in the frame of CEEPUS CII-RO-0313 project: „Developing a network for monitoring the impact of environmental and nutritional factors on fertility and neonatal health. July 2010, Brasov.
5. Standardizacija VCT programa u Srbiji i Crnoj Gori, pod pokroviteljstvom CAFOD. Maj 2008. Novi Sad.

Predavanja po pozivu:

- Pantović S. (2017) Slobodni radikali u nama i oko nas, Fondacija za promovisnje nauke (PRONA), Ivanova Korita, Lovćen, Crna Gora.
- Pantović S (2015) Markers of inflammation and antioxidant enzyme activities in restenosis following PCI, 23rd Meeting of the Balkan clinical laboratory federation, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.
- Pantović S. (2014) Maternal serum free-β-chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein-A in relation to co-variables at 10-13 weeks of gestation. 22nd International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Istanbul, Turkey.
- Pantovic S. (2013) The predictive value of circulating levels of lipid and inflammatory markers in restenosis following PCI. 21st meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation, Budva, Montenegro.
- Pantovic S. (2011) Risk factors in development of restenosis after PCI in the population of Montenegro. Postgraduate seminar and coordination meeting „South East European Network-Metabolic Syndrome of the DAAD Program, Banjaluka, Republic of Srpska.
- Pantovic S. (2009) How to preserve health for a lifetime. Festival of Science-Researchers' Night. Podgorica, Montenegro, September.