

Značaj precizne medicine i farmakogenomike u preventivnoj pedijatriji
The importance of precision medicine and pharmacogenomics in preventive pediatrics

Ivana Kavečan^{1,2}, Nataša Nikolić^{1,3}, Đerđi Erdeš-Kavečan⁴, Tatjana Redžek Mudrinić^{4,5}, Milan Obrenović⁶

¹ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

² Služba za medicinsku genetiku, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad, Srbija

³ Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad, Srbija

⁴ Visoka škola strukovnih studija za obrazovanje vaspitača i trenera, Subotica, Srbija

⁵ Odsek epileptologije, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad, Srbija

⁶ Kabinet za molekularnu genetiku, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Sažetak Prevencija bolesti obuhvata sve aktivnosti koje se mogu sprovesti u cilju sprečavanja pojave i ispoljavanja manifestacija bolesti, kako bi se rano otkrila bolest i blagovremeno primenila odgovarajuća terapija. Primenama strategija precizne medicine uzimaju se u obzir genetičke analize, faktori spoljašnje sredine kao i način na koji osoba živi, kako bi se precizno odabralo lečenje koje je najprikladnije i najefikasnije za tu osobu. Precizna medicina otvara novo poglavlje zdravstvene zaštite, preventivne medicine i preventivne pedijatrije. Precizna medicina uključuje i informacije dobijene genetičkim ispitivanjima – tzv. „OMIKAMA” (GEN-omika, TRANSKRIPT-omika, EPIGEN-omika, METABOL-omika, PROTE-omika, MIKROBI-omika), tj. tehnologijama i analizama podataka koje pružaju precizan klinički, biološki i molekularni fenotip. Unapređenje životnog stila i izbegavanje štetnih faktora životne sredine može uticati na funkciju gena što se može iskoristiti u prevenciji i razvoju preciznih preventivnih zdravstvenih strategija.

Cljučne reči: Precizna medicina, multiomika, prevencija, pedijatrija

Summary Disease prevention includes all activities that could be used to prevent the occurrence and manifestation of disease manifestations, to detect the disease early and to apply appropriate therapy in a timely manner. Implementation of precision medicine strategies include genetic analyses, factors of the external environment as well as the way a person lives, to precisely select the treatment that is most appropriate and effective for that person. Precision medicine also includes information obtained from genetic tests - the so-called. "OMICS" (GEN-omics, TRANSCRIPT-omics, EPIGEN-omics, METABOL-omics, PROTE-omics, MICRO-omics), i.e. technologies and data analyzes that provide accurate clinical, biological and molecular phenotype. Precision medicine opens the chapter of health care, preventive medicine and preventive pediatrics. Improving lifestyle and avoiding harmful environmental factors could affect gene function, and could be use in prevention and development of precise preventive health strategies.

Keywords: Precision medicine, multiomics, prevention, pediatrics

Uvod

Značaj novih tehnologija u genetici i značaj genetičkih istraživanja svakodnevno je vidljiv u svim oblastima medicine i ima sve veću primenu u kliničkoj medicini, preventivnoj medicini i preventivnoj pedijatriji. (1,2)

Genetičke informacije mogu dati smernice za donošenje odluke koja terapija je najefikasnija za određenu osobu i genotip osobe može dati smernice i odabir najefikasnijih **preventivnih strategija**.

Genetičke karakteristike mogu pružiti predikciju za odabir efikasnih terapijskih pristupa i preventivnih strategija kod osoba sa određenim genotipovima. Analiza genotipa jedne osobe može da otkrije visokorizičan genetički profil, te bi osobe sa takvim profilom imale najviše benefita od primene specifičnih preventivnih mera izmenama koncepta stila života kojim se može poboljšati kvalitet života i produžiti životni vek. Poznavanjem preventivnih mogućnosti precizne i personalizovane medicine može se značajno uticati na

sprečavanje ispoljavanja različitih oboljenja ili se mogu odložiti manifestacije oboljenja za koje postoji predispozicija. (2,3,4)

Koncept **personalizovane medicine** sastoji se u medicinskom tretmanu obolele osobe **prema individualnim karakteristikama, uključujući genotip osobe**. (5,6)

Kako se genetika razvija, iako se često koristi termin „personalizovana medicina”, postoji i noviji i precizniji termin – „**precizna medicina**”. Oba koncepta medicine uključuju medicinski tretman obolele osobe prema individualnim karakteristikama obolele osobe, uključujući genotip osobe.

Termin „**precizna medicina**” i termin „**personalizovana medicina**”, iako se često spominju u istom kontekstu, nemaju isto značenje, iako je činjenica da postoji mnogo preklapanja između ova dva pojma. Prema navodima *Nacionalnog istraživačkog saveta Sjedinjenih Američkih Država*, termin „personalizovana medicina” nastao je ranije od termina „precizna medicina” i ima slično značenje sa značenjem „precizne medicine”. Razlog što se sve više zamenjuje terminom „precizna medicina” je to što se ranije smatralo da termin „personalizovan” može da implicira da se strategija zdravstvene zaštite i lečenja kao i strategija zdravstvene zaštite vezana za prevenciju bolesti razvija za svakog pojedinca ponaosob. Termin „precizna medicina” odnosi se na **osmišljavanje najefikasnijih pristupa**, uzimajući u obzir individualne genetičke faktore, faktore spoljašnje sredine i stil života jedne osobe, te tako *Nacionalni istraživački savet Amerike (engl. National Research Council)* daje prednost terminu „**precizna medicina**”. (7,8)

Farmakogenomika je oblast genetike i farmakologije koja se bavi proučavanjem načina na koji genetički profil jedne osobe utiče na odgovor jedne osobe na farmakološki terapijski pristup, a sve u cilju razvijanja strategija lečenja lekovima koji su prvenstveno bezbedni, a imaju potrebnu efikasnost. **Farmakogenomika** se bavi proučavanjem najpreciznijeg i najefikasnijeg doziranja lekova, kako bi se doziranje prilagodilo individualnim potrebama obolelih osoba, u najefikasnijem mogućem opsegu, u zavisnosti od genetičkog profila jedne osobe. Kada se razmišlja o strategijama farmakogenomike, onda svakako farmakogenomiku treba posmatrati kao **deo precizne medicine**. (9,10)

Preciznim pristupima omogućava se da sistemi zdravstvene zaštite precizno predviđaju strategije lečenja i strategije prevencije koje su najefikasnije i pokazuju najbolju efikasnost za pojedine grupe ljudi u zavisnosti od genotipa.

To znači da nije svaki terapijski pristup odgovarajući za svaku osobu – što je odavno poznato. Ne postoje dve identične osobe. Poznato je da se čak i jednojajčani blizanci razlikuju usled uticaja spoljašnje sredine i uticaja životnog stila, tako da se i strategije lečenja i strategije prevencije usmeravaju na pojedince a ne na „prosečnu osobu”. (11,12)

Kao što genetička istraživanja postaju sve značajnija u medicini kao i za svaku pojedinačnu oblast, tako se smatra da će u narednom periodu precizna medicina biti zastupljena u sve većem obimu u svim oblastima medicine, a da će i termini koji se trenutno upotrebljavaju, kao što je „personalizovana medicina” biti zamenjeni terminima kao što je „precizna medicina”.

Studija pod nazivom „Istraživački program svih nas” (engl. *All of Us Research Program*) uključuje grupu od milion ljudi iz Sjedinjenih Američkih Država, koji učestvuju u studiji tako što su obezbedili davanje svojih uzoraka biološkog materijala, a analizom uzoraka će se obezbediti informacije za analizu genetičkih profila ispitivanih osoba koje učestvuju u studiji. Pored toga, osobe koje učestvuju u studiji obezbeđuju i davanje svih ostalih informacija o svom zdravlju, te su tako omogućili formiranje baze podataka za proučavanje različitih bolesti uključujući i npr. kardiovaskularne bolesti a u cilju unapređenja predikcije nastanka bolesti, unapređenja dijagnostike i načine na koje se mogu unaprediti strategije lečenja i prevencije. (13,14) Strategije „precizne medicine” mogu da donesu dobrobit i da unaprede brojne aspekte zdravlja i zdravstvene zaštite. Benefiti koji se očekuju od studija precizne medicine su: povećanje sposobnosti lekara da primenjuju genetičke i druge informacije pacijenata kao deo **rutinske zdravstvene zaštite**. Očekuje se unapređenje mogućnosti predikcije koji će tretmani biti najefikasniji za određene pacijente. Očekuje se bolje razumevanje osnovnih mehanizama po kojima nastaju različite bolesti uključujući i kardiovaskularne, endokrinološke, gastroenterološke, neurološke i dr. Očekuje se unapređenje pristupima prevencije, dijagnostike i lečenja širokog spektra bolesti. (13,14,15,16)

Oblast precizne medicine se intenzivno razvija. Podataka ima sve više, informacije se statističkim programima obrađuju, potrebno ih je na precizan način tumačiti i njihova primena je sve više značajna i pristupačna. Precizna medicina kao i druga genetička istraživanja takođe pokreću i brojna etička, društvena i pravna pitanja. Svakako da je od izuzetne važnosti tajnost ličnih podataka, budući da se radi o poverljivim ličnim i zdravstvenim podacima.

Oblast precizne medicine nastala je sa ciljem da obezbedi precizan tretman pacijentu u pravo vreme. Potencijal precizne medicine odnosi se na sve faze razvoja bolesti i uključuje predikciju rizika, potencijalne mere prevencije i ciljane precizne terapijske pristupe. Precizna medicina uključuje i sve druge oblasti genomike, ali komplementarno uključuje i specifične biomarkere, funkcionalne testove i imidžing tehnike. (15,16)

U perspektivi se očekuje da će se genetička dijagnostika implementirati u sve grane medicine te će se i povećati značaj precizne medicine. Mogućnosti implementacije precizne medicine najviše se fokusiraju na bolesti kao što su hipertenzija, angina pektoris – stanja sa dijagnostičkom i prognostičkom neizvesnošću i stanja koja su potencijalno

povezana sa visokim mortalitetom ali i za druge bolesti, uključujući i retke bolesti. Proteklih godina svakako je postignut napredak u smanjivanju incidencije kardiovaskularnih bolesti, usvajanjem modifikacija stila života, uključujući korekciju ishrane, rekreativnu fizičku aktivnost i mere protiv pušenja, kao i terapije zasnovane na dokazima koje imaju za cilj da modifikuju prepoznatljiv rizični fenotip. Iako postoji uspeh ovakvog preventivnog pristupa, potrebna je kategorizacija podgrupa bolesti analizom fenotipa i genotipa pacijenata, kako bi se povećala uspešnost prevencije i lečenja i najčešćih i retkih bolesti. (11,13,4, 15,16)

Svaka obolela osoba je jedinstvena i predstavlja „unikat“. Tradicionalni koncept pretpostavlja se da pacijenti sa „zajedničkim“ znacima i simptomima bolesti dele isti patološki fenotip bolesti i pretpostavlja se da će reagovati slično na slične intervencije (medicinske, proceduralne i/ili bihevioralne).

Precizna medicina uključuje i informacije dobijene genetičkim ispitivanjima – tzv. „OMIKAMA“ (GEN-omika, TRANSKRIPT-omika, EPIGEN-omika, METABOL-omika, PROTE-omika, MIKROBI-omika), tj. tehnologijama i analizama podataka koje pružaju precizan klinički, biološki i molekularni fenotip.

“Omika” kao relativno noviji termin se upotrebljava da definiše istraživanje celokupnog seta određene vrste biomolekula, te da se tako obuhvate i kompletiraju svi molekularni procesi u organizmu. Omičke nauke imaju sveobuhvatni cilj da identifikuju, opišu i kvantifikuju biomolekule i molekularne procese koji doprinose obliku i funkciji ćelija, tkiva, organa, organskih sistema i organizma. Postoji više grana nauka “Omike”. Npr. **Genomika** proučava kompletan skup svih gena, kompletnu strukturu i funkcije genoma. **Proteomika** se fokusira na proteom – celokupan set proteina u ćelijama. **Metabolomika** se bavi metabolizmom i funkcijama i interakcijama metaboličkih proizvoda razgradnje, tj. metabolita. Druge grane omike uključuju **transkriptomiku**, tj. proučavanje kompletnog seta komplementa RNK u ćelijama organizma. **Lipidomika** se fokusira na lipide i metaboličke puteve u koje su uključeni lipidi. Interdisciplinarna priroda nauka o omici posebno se ogleda u polju **interaktomike**, koja spaja biologiju, medicinu i bioinformatiku kako bi se istražili odnosi i interakcije između proteina i drugih molekula, kao i značaj tih interakcija. **Mikrobiomika** je brzo rastuća oblast u kojoj se istražuju svi mikroorganizmi (“mikrobiota”). Mikrobiom čoveka se odnosi na zajednicu mikroorganizama (bakterije, arheje, gljivice i virusi) koji zajedno naseljavaju organizam čoveka. Poremećaj prirodne ravnoteže crevnog mikrobioma povezan je sa brojnim patološkim stanjima čoveka, a mikrobiom je shvaćen kao važna determinanta farmakokinetike lekova i imunomodulacije. Mikrobiom i mikrobiomika su takođe deo postojećih strategija precizne medicine.

Konvencionalni pristup može biti previše pojednostavljen aspekt na višestruki doprinos i složenost fenotipa kardiovaskularnih i drugih bolesti jedne osobe.

Drugi faktori, uključujući i epigenetičke faktore, izloženost prirodnom, ličnom i društvenom okruženju, doprinose visoko personalizovanom – preciznom fenotipu bolesti pojedinca. Integracija multiplih varijabli omogućava dobijanje preciznije predikcije patološkog fenotipa osobe zasnovane na preciznoj medicini.

Cilj precizne medicine je da se utvrdi optimalna zdravstvena nega i tretman pojedinca na osnovu „jedinstvenog ličnog profila“, a ne na osnovu „profila prosečne populacije“. Moć precizne medicine leži u informacijama i zahteva statističnu analizu multiplih varijabli, u rasponu od standardnih kliničkih, imidžing i laboratorijskih analiza do složenih genetičkih istraživanja (sekvenciranje panela gena, sekvenciranje kliničkog egzoma, sekvenciranje kompletnog egzoma, sekvenciranje kompletnog genoma, studija metabolomike, proteomike i dr.). Podaci se analiziraju i integrišu sa anamnestičkim, kliničkim, laboratorijskim i drugim podacima. Veliki broj informacija nije jednostavno obraditi i informacije dobijene statističkim metodama treba da budu informativne kako bi se mogle primeniti.

Precizan medicinski pristup fenotipizaciji odnosi se na situacije u kojima pojedinci mogu imati sličan endofenotip, ali biti biološki različiti i imati različite bolesti. Primenama precizne medicine analiza podataka se vrši pomoću statističkih analiza. Ova analitička strategija stratifikuje pojedince u grupe koje se razlikuju od onih osnovnih grupa formiranih samo na osnovnom fenotipu. Ova metodologija se može koristiti za optimizaciju primene lekova i promovisanja promena ponašanja radi unapređenja zdravlja, predviđanja prognoze bolesti, identifikacije biomarkera za bolest, proširivanja varijabli za klinička ispitivanja i drugo.

Da bi se precizna medicina primenila u svim oblastima subspecialističkih grana medicine, identifikuju se parametri koji odražavaju ono što se smatra normalnim ili idealnim referentnim opsegom. Ovo je posebno važno imajući u vidu raznolikost u starosti stanovništva i etničkoj pripadnosti, gde se „normalni“ standardi mogu tokom vremena promeniti. U okviru opšte populacije postoji varijabilnost kod pojedinaca koji imaju „idealno“ zdravlje, kod drugih koji imaju „prepoznatljive faktore rizika“ za razne bolesti i kod onih koji imaju „dijagnostikovanu bolest“. Unutar grupa prelaz između ovih zdravstvenih stanja obično je manje jasan jer generalno postoji kontinuum sa preklapanjem između kategorija.

Primeri faktora rizika su: hipertenzija i povišene vrednosti holesterola. Postoje osobe sa normalnim nivoom holesterola koje se smatraju zdravim, osobe sa povećanim vrednostima krvnog pritiska i holesterola u odsustvu kardiovaskularnih bolesti, oni sa visokim nivoom vrednosti krvnog pritiska i holesterola i bolesti kao i oni koji se ne uklapaju ni u jednu

jasnu kategoriju i nalaze se u graničnim zonama koje se preklapaju. (15,16,17,18)

U kliničkim ispitivanjima često se koristi kriva normalne distribucije frekvencija – Gausova kriva. Unutar populacije većina osoba se nalazi oko srednje vrednosti sa manjim brojem osoba koje pokazuju ekstremni ili „visokorizični” fenotip. Promena u proseku stanovništva utiče na broj pojedinaca za koje se smatra da su “u ekstremima”. Ovo takođe može uticati na broj pojedinaca koji dostignu unapred definisani prag za početak lečenja.

Prema *Inicijativi za preciznu medicinu*, precizna medicina je „pristup u nastajanju za lečenje i prevenciju bolesti koji uzima u obzir individualnu varijabilnost gena, životne sredine i stila života za svaku osobu”. Ovaj pristup omogućava lekarima i istraživačima da preciznije predvide koje će strategije lečenja i prevencije određene bolesti funkcionisati u kojim grupama ljudi. To je u suprotnosti sa pristupom koji odgovara svima, u kome se strategije lečenja i prevencije bolesti razvijaju za prosečnu osobu, sa manje obzira na razlike između pojedinaca.

Precizna medicina postaje deo rutinske zdravstvene zaštite i pružaoci zdravstvenih usluga imaju benefit od unapređenja znanja iz molekularne i kliničke genetike, radi primene novih tehnologija u dijagnostici i implementaciji dobijenih genetičkih informacija u lečenju, medicinskom praćenju i prevenciji. (17,18,19,20)

Zaključak

Najveći potencijal precizne medicine u preventivnoj medicini i preventivnoj pedijatriji je u tome što su pojedine genetičke promene delimično fleksibilne i reverzibilne, misli se prvenstveno na epigenetičke promene. Iako je DNK čoveka statična, epigenetičke promene su dinamične i prevencijom je moguće uticati na sprečavanje i odlaganje manifestacija bolesti. Intervencije u oblasti preventivne pedijatrije se sastoje u tome da se prevencijom i promovisanjem zdravih životnih stilova podstakne epigenom svake osobe u osetljivoj fazi razvoja u dečijem uzrastu da funkcioniše u korist pojedinca.

Proučavanjem uticaja spoljašnje sredine kao što su ishrana, socijalno okruženje, izloženost hemikalijama, uticaj na gensku ekspresiju, mogu se razviti terapijski programi “reprogramiranja” genoma, te tako da se od osobe sa genomom sklonim oboljevanju - prevencijom izgradi genom koji će podstaći zdrav razvoj.

Precizna medicina, omogućava pravilnu interakciju epigenetike, genomike, proteomike, metabolomike i ineraktomike. Poznavanjem principa precizne i personalizovane medicine može se iskoristiti da se epigenetičkim uticajem može menjati ekspresija gena tj. može se uticati na gene u pozitivnom ili negativnom smislu. Kontinuiranim unapređenjem znanja iz precizne medicine

može se doprineti prevenciji brojnih oboljenja i izbeći pojedini faktori rizika koji se uticajem spoljnjih činilaca mogu prevenirati, te se mogu ublažiti i odložiti manifestacije oboljenja, i samim tim može se pozitivno uticati na kvalitet života i produženje kvalitetno provedenog životnog veka.

Razvoj molekularnih biomarkera za pojedine bolesti omogućava razmatranje specifičnih pristupa preventivne medicine, te se terapija, medicinsko praćenje i kliničko vođenje mogu primeniti za odlaganje ili sprečavanje razvoja bolesti.

Literatura

1. Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, et al. Implementation of precision medicine in healthcare-A European perspective. *J Intern Med.* 2023;294(4):437-454. doi:10.1111/joim.13698; PMID: 37455247
2. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril.* 2018;109(6):952-963. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.006; PMID: 29935653
3. Petzschnher FH. Practical challenges for precision medicine. *Science.* 2024;383(6679):149-150. doi:10.1126/science.adm9218; PMID: 38207033
4. Tufail M, Hu JJ, Liang J, et al. Predictive, preventive, and personalized medicine in breast cancer: targeting the PI3K pathway. *J Transl Med.* 2024;22(1):15. Published 2024 Jan 3. doi:10.1186/s12967-023-04841-w; PMID: 38172946
5. Ramaswami R, Bayer R, Galea S. Precision Medicine from a Public Health Perspective. *Annu Rev Public Health.* 2018;39:153-168. doi:10.1146/annurev-publhealth-040617-014158; PMID: 29166244
6. Di Sanzo M, Cipolloni L, Borro M, et al. Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(3):194-203. doi:10.2174/1389201018666170224105600; PMID: 28240172
7. Cirillo D, Valencia A. Big data analytics for personalized medicine. *Curr Opin Biotechnol.* 2019;58:161-167. doi:10.1016/j.copbio.2019.03.004; PMID: 30965188
8. Maier M. Personalized medicine-a tradition in general practice!. *Eur J Gen Pract.* 2019;25(2):63-64. doi:10.1080/13814788.2019.1589806; PMID: 31032696
9. Cacabelos R. Pharmacogenomics: A gateway to personalized medicine. *Farmacogenómica: Una puerta de acceso a la medicina personalizada. Med Clin (Barc).* Published online December 22, 2023. doi:10.1016/j.medcli.2023.11.008; PMID: 38142210
10. Vnencak-Jones CL, Saucier LAG, Liu M, Gatto CL, Peterson JF. Pharmacogenomics: Genotype-Driven Medicine. *J Appl Lab Med.* 2024;9(1):183-186. doi:10.1093/jalm/jfad064; PMID: 38167767
11. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(12):742-753. doi:10.1038/s41579-019-0256-8; PMID: 31541197
12. Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2011;12:217-244. doi:10.1146/annurev-genom-082410-101446; PMID: 21721939

13. Franks PW, Cefalu WT, Dennis J, et al. Precision medicine for cardiometabolic disease: a framework for clinical translation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(11):822-835. doi:10.1016/S2213-8587(23)00165-1; PMID: 37804856
14. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(10):591-602. doi:10.1038/nrcardio.2016.101; PMID: 27356875
15. Tesi B, Boileau C, Boycott KM, et al. Precision medicine in rare diseases: What is next?. *J Intern Med.* 2023;294(4):397-412. doi:10.1111/joim.13655; PMID: 37211972
16. Schiavone S, Neri M, Pomara C, Riezzo I, Trabace L, Turillazzi E. Personalized Medicine in the Paediatric Population: The Balance Between Pharmacogenetic Progress and Bioethics. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(3):253-262. doi:10.2174/1389201018666170207130236; PMID: 28176639
17. Babu M, Snyder M. Multi-Omics Profiling for Health. *Mol Cell Proteomics.* 2023;22(6):100561. doi:10.1016/j.mcpro.2023.100561; PMID: 37119971
18. Attwaters M. Bridging the multi-omics gap. *Nat Rev Genet.* 2023;24(8):488. doi:10.1038/s41576-023-00632-7; PMID: 37340169
19. Tompkins JD. Transgenerational Epigenetic DNA Methylation Editing and Human Disease. *Biomolecules.* 2023;13(12):1684. Published 2023 Nov 22. doi:10.3390/biom13121684; PMID: 38136557
20. Anaya JM, Duarte-Rey C, Sarmiento-Monroy JC, Bardey D, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A. Personalized medicine. Closing the gap between knowledge and clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2016;15(8):833-842. doi:10.1016/j.autrev.2016.06.005; PMID: 27302209

Correspondence to

Prof. dr Ivana Kavečan
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine
Hajduk Veljkova 3
21000 Novi Sad, Srbija
<https://www.mf.uns.ac.rs/>
Mail: ivana.kavecan@mf.uns.ac.rs
Mail: ivanakavecan@gmail.com

Primljen/Received: 27.1.2024.

Prihvaćen/Accepted: 29.2.2024.
