

ISSN 2744-1229

Juni, 2024 Vol. 1



ZBORNIK RADOVA iz "Laboratorijske dijagnostike"

Komora medicinsko-laboratorijskih dijagnostičara FBiH



Glavni urednik

Prof. dr. sc. Amir Ibrahimagić

Redakcioni odbor

Alisa Prešić-Abduzaimović (BiH)

Sedina Omeragić (BiH)

Jasmina Kišija-Bajrić (BiH)

Jasminka Talapko (Hrvatska)

Sanela Hajro (BiH)

Berina Haračić (BiH)

Zijada Smailagić (BiH)

Mirjana Stupnišek (Hrvatska)

Esad Burgić (BiH)

Dženana Gušić (BiH)

Enver Ivanković (BiH)

Harisa Šido (BiH)

Ljiljana Benković (BiH)

Aida Mujčić (BiH)

Dženisa Čajić (BiH)

Magdalena Perić (Hrvatska)

Lejla Hasanbegović (BiH)

Lejla Tatlić (BiH)

Emina Muftić (BiH)

Amel Salkić (BiH)

Savka Petrić (BiH)

Emina Smajić (BiH)

Farah Kamberović (Španija)

Elma Salihović (BiH)

Vedina Kučuković (BiH)

Nemanja Jovičić (BiH)

Aleksandra Pašić (BiH)

Sekretar

Sanela Hajro

Zbornik radova Komore medicinsko-laboratorijskih dijagnostičara FBiH

Adresa Komore:

Čekaluša 90

71000 Sarajevo, BiH

Adresa predsjednika:

Fra Ivana Jukića 2

72000 Zenica, BiH

0038761/614-147

www.kmldfbih.ba

[E-mail: kmldfbih2020@gmail.com](mailto:kmldfbih2020@gmail.com)

Poštovane i uvažene kolegice i kolege,

Komora medicinsko - laboratorijskih dijagnostičara FBiH formirana je kao prva matična Komora diplomiranih inženjera medicinsko-laboratorijske dijagnostike još davne 2010. godine i danas okuplja preko 200 članova svih nivoa obrazovanja (od I ciklusa dipl. ing. MLD do III ciklusa Doktora nauka laboratorijske djelatnosti).

Studenti, članovi Komore, pa i članovi drugih komora i udruženja imaju priliku pisati, pokazati i predložiti svoja stručna i naučno – stručna djela. Zbornik obuhvata teme iz različitih laboratorijskih djelatnosti i to: biohemijsko-hematoloških, mikrobioloških, imunoloških, citoloških, patohistoloških, transfuzioloških, bromatoloških, veterinarskih i drugih djelatnosti.

Danas smo svjedoci jačanja i promovisanja digitalizacije radi situacije u kojoj se planeta Zemlja našla, te će nam prvi Zbornik iz laboratorijske dijagnostike biti poveznica informisanja svih inovativnih stručnih i naučno-stručnih zbivanja u zajednici.

SADRŽAJ

1. KORELACIJA STRESA I NIVOVA KORTIZOLA ZDRAVSTVENIH RADNIKA1

Ehlimana Pobrić, Kenan Galijašević, Harun Hodžić, Selma Galijašević

2. POREĐENJE KONVENCIONALNOG PAPA TESTA I TEKUĆINSKE CITOLOGIJE U DETEKCIJI CERVIKALNIH ABNORMALNOSTI 15

Đelila Šečerović

3. KORELACIJA IZMEĐU NIVOVA ANTI-MÜLLEROVOG HORMONA I POZITIVNOG REZULTATA TRUDNOĆE KOD IVF PACIJENTICA30

Adna Rihić

4. KORELACIJA VOLUMENA PROSTATE I GLEASON SKORA SA BENIGNOM HIPERPLAZIJOM I KARCINOMOM 44

Harun Hodžić, Haris Husejinagić, Kenan Galijašević

5. ULOGA MIKROBIOTE CRIJEVA KOD SINDROMA IRITABILNOG KOLONA..... 57

Hadisa Babačić, Hena Mehmedović

6. ANTROPOMETRIJSKE MJERE NOVOROĐENČADI SA PODRUČJA GRAČANICE U PERIODU OD 2010. – 2020. GODINE 66

Edina Mehinović

7. INOVACIJE U DIJAGNOSTIČKIM METODAMA ALERGIJA: NAJNOVIJA DOSTIGNUĆA I SAZNANJA..... 81

Edina Mehinović

**7. INOVACIJE U DIJAGNOSTIČKIM METODAMA ALERGIJA: NAJNOVIJA
DOSTIGNUĆA I SAZNANJA..... 81**

Berina Hasanefendić1, Amar Kustura, Amir Fazlagić, Lejla Tiro

**8. DETEKCIJA DEOKSINIVALENOLA I ZEARALENONA U UZORCIMA STOČNE
HRANE I HRANE ZA LJUDSKU PREHRANU 93**

Amir Ibrahimagić, Dženana Hasanbašić, Čamka Kovač

9. UPUTSTVO ZA AUTORE103



KORELACIJA STRESA I NIVOVA KORTIZOLA ZDRAVSTVENIH RADNIKA

Ehlimana Pobrić¹, Kenan Galijašević², Harun Hodžić², Selma Galijašević³

¹Služba za laboratorijsku dijagnostiku, Opća bolnica Tešanj, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Zenici, ³Poliklinika sa dnevnim bolnicom, Medicus Jelah-Tešanj

SAŽETAK

Uvod: U posljednje vrijeme sve veću pažnju naučne i šire javnosti privlače ispitivanja uticaja stresa, a posebno stresa sa radnog mjesta na zdravstveno stanje zaposlenih. Povećava se interesovanje za izučavanje stresa i njegovih posljedica na zaposlene u zdravstvenom sektoru. Individualna procjena objektivnog stanja ili događaja utiče na pojavu stresnog odgovora pojedinca, povećanjem nivoa kortizola u krvi.

Cilj istraživanja: utvrditi koje faktore radnog okruženja medicinske sestre/tehničari u Općoj bolnici Tešanj doživljavaju kao stresne i/ili izražajno stresne.

Materijal i metode: U istraživanje je uključeno 30 ispitanika starosne dobi između 18 i 60 godina (medicinske sestre i tehničari srednje, više i visoke stručne spreme). Istraživanje je provedeno na osnovu Sestrinske stres skale (ENSS) za procjenu faktora rizika stresa medicinskih sestara/tehničara, korišten je upitnik za radni lokus kontrole, te nivo kortizola određen u laboratoriji iz uzorka krvi, kod ispitanika nakon noćne smjene.

Rezultati: Najučestaliji stresori koje su ispitanici navodili jesu finansijski i faktori organizacije radnog procesa. Malen broj ispitanika naveo je kao stresore faktore ličnog ekonomskog statusa. Utvrđena je umjerena pozitivna korelacija u odnosu stresa i nivoa kortizola medicinskih sestara/tehničara.

Zaključak: Medicinske sestre i tehničari navode kao izvor stresa na radu strah od specifičnih opasnosti i štetnosti u zdravstvu, što upućuje na potrebu poboljšanja edukacije, mjera zaštite i sigurnosti na radu.

Ključne riječi: stres, nivo kortizola, medicinske sestre/tehničari

Autor za korespondenciju:

Dr. sc. Ehlimana Pobrić, dipl. ing. MLD,

Služba za laboratorijsku dijagnostiku,

Opća bolnica Tešanj

Tel. 062-668-123

E-mail: pobricehlimana@hotmail.com





UVOD

U svijetu je stres je postao mnogo prisutan. Javlja se u različitim situacijama u: školi, porodici, na radnom mjestu itd. Današnje nove tehnologije stavljaju pred ljudsku populaciju nove izazove s kojima treba da se nosi. Potreba da se obavi što više zadataka u kratkom vremenskom roku i želja za novim spoznajama stvara dodatni stres (1).

Pojam stresa se javlja u samom vrhuncu limita dostizanja ograničenja kada organizam ne može da se izbori sa obavezama u različitim situacijama. Stres kod nekih ljudi njihov rad čini kvalitetnijim, a s druge strane mnogima donosi veliki problem, donoseći različite reakcije na organizam i fizičke i psihičke. Velikim problemom današnjice stres postaje, posebno na radnom mjestu, na što utiče radno okruženje i drugi različiti činioci što ima veliki odraz na kvalitet obavljanja radnih zadataka (2)

Stres najviše posljedice ostavlja na uposlenike u javnom sektoru. Osobe koje u svom poslu pomažu drugima su najviše izložene stresu. Profesionalna iscrpljenost, neujednačenost zahtjeva koji se postavljaju i ne mogućnost kvalitetnog obavljanja istih dovodi do nastajanja

profesionalnog stresa i kao krajnji rezultat dolazi do sagorjevanja na radnom mjestu. Zdravstveni sistem je na svakom koraku preopterećen, osoblje je izloženo svakodnevnom stresu što dovodi do narušavanja ličnog identiteta (3).

Još od 14. stoljeća se susreće stres kod medicinskih sestara, a odnosio se na tugu, patnju, bol i tegobu. Kanadski liječnik Hans Selye 1936. godine u vrlo specifičnom kontekstu je pratio pojam stresa i govori o odbrani organizma na štetne agense. Utvrdio je da ljudski organizam prolazi kroz tri faze kada je pod stresom: faza reakcije, faza otpora i faza iscrpljivanja.

Prva faza priprema organizma na bijeg, dolazi do povećanih srčanih otkucaja, nadbubrežna žlijezda oslobađa kortizol i dolazi do povećanja adrenalina. U drugoj fazi kortizol se manje luči, a srčani otkucaji se smanjuju i vraćaju u normalu. Organizam je dalje u velikoj pripravnosti i oporavlja se sve dok vrijednosti hormona ne dostignu vrijednost prije stresa. Kortizol se i dalje luči i organizam se navikava oporavlja i navikava na stres. Kada organizam ulazi u fazu iscrpljenja dolazi do prekida stresa. U ovoj fazi zbog spore apsorpcije hormona može doći do pada imunološke odbrane organizma., što može



uzrokovati nastanak raznih bolesti pa čak i smrt (4).

U odnosu na druge profesije medicinske sestre i tehničari imaju više profesionalnog stresa, koji može biti izražajniji nego u šest sličnih profesija zajedno. Zbog bliskog kontakta sa pacijentima, suosjećajući sa njima, njihovom boli i patnjom medicinske sestre i tehničari su mnogo više izloženi stresorima u odnosu na druge zdravstvene radnike. U njihovom svakodnevnom poslu visoka razina stresa dovodi do: zdravstvenih problema, profesionalnog sagorjevanja, smanjene radne učinkovitosti i velikom procentu napuštanja posla (5).

Stres se može podijeliti na unutrašnji koji zavisi od osobnosti pojedinca, njegovo iskustvo ličnost, stil rada itd. i na vanjski koji zavisi od radne sredine i uslova rada i interakcije s ljudima (6). Kako na radnika tako i na poslodavca i na sam kvalitet rada itekako utiču stresni uslovi i emocionalna napetost. Stres može uticati na nastanak problematičnih situacija pa se kod radnika može javiti želja za prijevremenim odlaskom u penziju. Stres može uzrokovati blaže, prolazne poremećaje u vidu: anksioznih poremećaja, glavobolje, nesanicu i poremećaje težeg oblika koji smanjuju otpornost imunološkog sistema (7).

Iznad svakog bubrega retroperitonealno smještena je Glandula suprarenalis ili nadbubrežna žlijezda, u sklopu je endokrinog sistema i parna je žlijezda. Nadbubrežna žlijezda se sastoji od srži (medula) i kore (cortex). Ukupno 90% cjelokupne mase žlijezde čini kora, a 10% žlijezda se sastoji od srži (8, 9).

U kori ove žlijezde se luči oko tridesetak hormona koji se nazivaju kortikosteroidi. To su steroidni hormoni i derivati su holesterola i osnovna im je uloga u procesu glukoneogeneze. Prema funkcijama su podjeljeni u tri skupine i razlikujemo: glukokortikoide, mineralokortikoide i androgene (10). Po svom protuupalnom i imunosupresivnom djelovanju su najpoznatiji glukokortikoidi. Kortizol ili tzv. Hormon stresa je najvažniji predstavnik ove grupe hormona. Ovaj hormon vazokonstriktivnim i glukokortikoidnim mehanizmima priprema tijelo na stres. Kortizol je usmjeren na osiguravanje dovoljne količine energije i održavanje visokog krvnog pritiska da bi tijelo moglo da se nosi sa stresom (biološki, fizički, emocionalni i socijalni stres) (11-13).

Najvažnija uloga kortizola jeste imunosupresivno i protuupalno djelovanje. Inhibira vazodilataciju i utiče na povećanje



vaskularne propustljivosti i usporva kretanje leukocita na upalno mjesto i utiče na njihov životni vijek, čime usporava upalni odgovor (14). Ima važnu ulogu u cjelokupnom cirkardijalnom ritmu organizma koji se odvija u toku 24 sata. Djeluje kao inhibitor spavanja. Prije samog spavanja i u toku sna kortizol je u cirkulaciji prisutan u malim koncentracijama. Pri kraju sna i u toku buđenja njegova koncentracija se povećava i sudjeluje u procesu buđenja, što se ogleda u povećanju krvnog pritiska i povećanju brzine otkucaja srca. Pred spavanje doživljava svoj plato i tad je njegova koncentracija najniža i tad prelazi u novi ciklus (15, 16).

Cilj istraživanje je utvrditi koje faktore radnog okruženja medicinske sestre / tehničari u Općoj bolnici Tešanj doživljavaju kao strese i/ili izražajno stresne.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je retrospektivna studija koje je sprovedeno na medicinskim radnicima zaposlenim u Općoj bolnici u Tešnju. Obuhvatilo je trideset medicinska radnika koji rade u smjenama starosne dobi od 18 do 60 godina, različitog spola koji obavljaju posao na različitim odjelima (odjel za unutrašnje bolesti, pulmološki odjel, odjel pedijatrije, hirurški odjel, hirurška ambulanta i biohemijsko hematološki laboratorij). Podjeljeni su u tri ispitivane grupe u odnosu na životno doba: prva grupa od 18- 39 godina, druga grupa 40-49 godina i treća grupa od 50-60-godina. Vrijednosti kortizola su analizirane u biohemijskom laboratoriju na aparatu AFIAS iz venske krvi. Uzorak je uzorkovan u 8 h u jutro kod osoblja nakon noćne smjene i nakon odmora dolaskom u dnevnu smjenu u 8 h. U Istraživanju je korištena i Sestrinske stres skale (ENSS) za procjenu faktora rizika stresa medicinskih sestara/tehničara i korišten je upitnik za radni lokus kontrole.



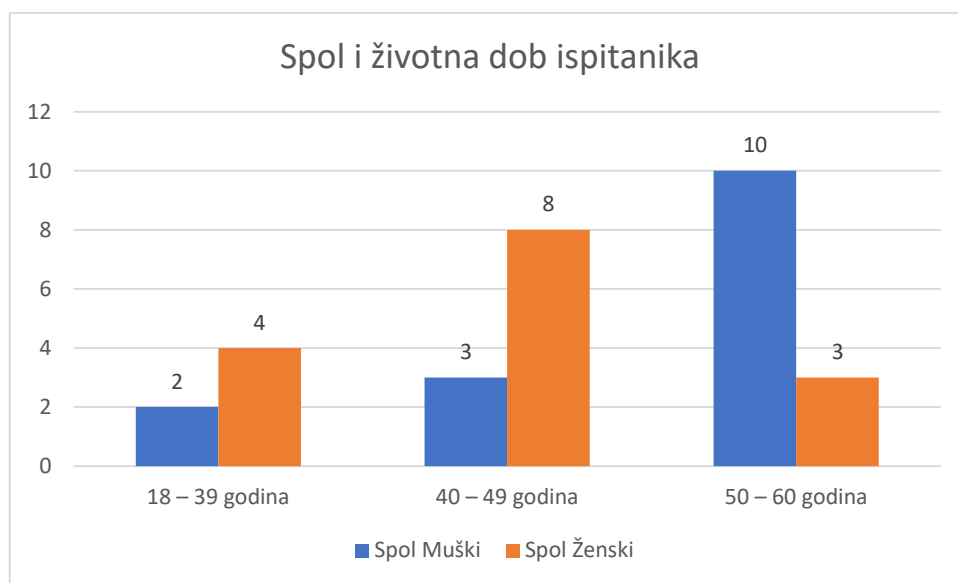
REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U istraživanje je bilo uključeno 30 ispitanika, podjednako raspoređenih u

odnosu na spolnu strukturu. Ispitanici su posmatrani kroz tri dobne grupe, od kojih je bila najdominantnija grupa od 50 – 60 godina starosti.

Tabela 1. Spol i dob ispitanika

Životno doba	Spol		Ukupno
	Muški	Ženski	
18 – 39 godina	2	4	6
40 – 49 godina	3	8	11
50 – 60 godina	10	3	13
Ukupno	15	15	30



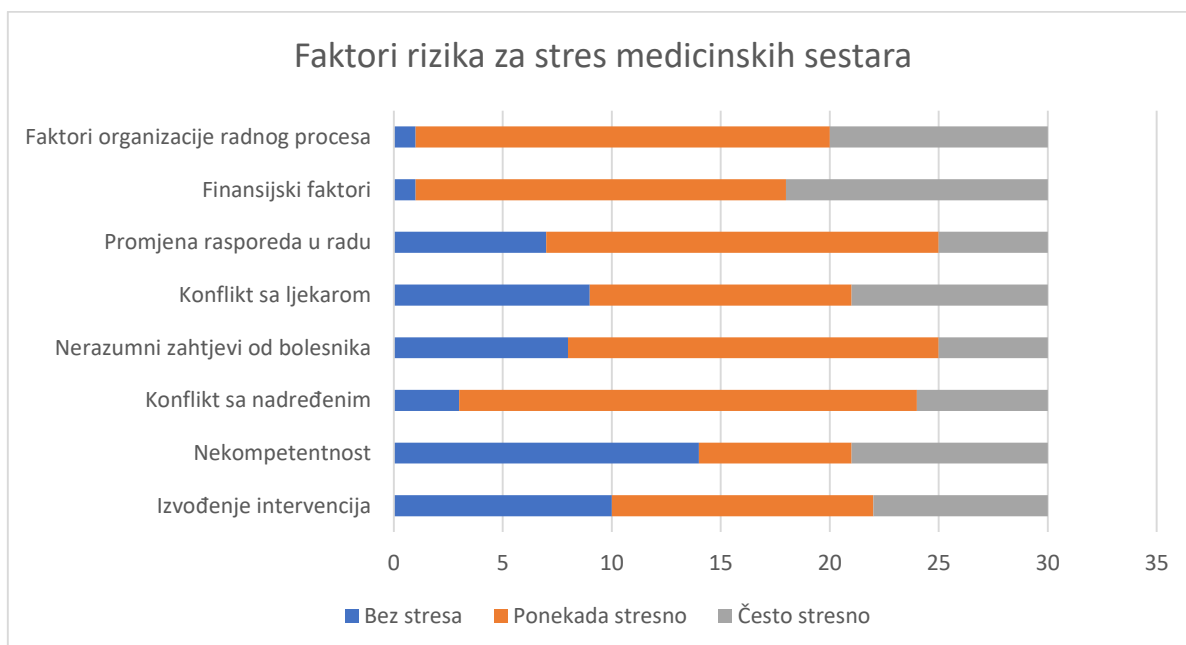
Grafikon 1. Spol i životna dob ispitanika

Tabela 1. i Grafikon 1. prikazuju spol i životnu dob ispitanika. Posmatrajući životnu dob ispitanika, u najmlađoj dobnoj grupi je bilo 6 ispitanika, od toga 2 muškarca i jedna žena, u drugoj dobnoj grupi od 40 – 49 godina bilo je 11 ispitanika, od toga 3 muškarca i 8 žena, dok je u trećoj grupi od 50 – 60 godina bila 13 ispitanika, od toga 10 muških i 3 žene.



Tabela 2. Faktori rizika stresa medicinskih sestara

Faktori stresa	Bez stresa	Ponekada stresno	Često stresno
Izvođenje intervencija	10	12	8
Nekompetentnost	14	7	9
Konflikt sa nadređenim	3	21	6
Nerazumni zahtjevi od bolesnika	8	17	5
Konflikt sa ljekarom	9	12	9
Promjena rasporeda u radu	7	18	5
Finansijski faktori	1	17	12
Faktori organizacije radnog procesa	1	19	10



Grafikon 2. Faktori rizika za stres medicinskih sestara

Iz Sestrinske stres skale (ENSS) za procjenu faktora rizika stresa medicinskih

sestara/tehničara od ukupno 57 pitanja, prikazani su odgovori na 8 pitanja za koje

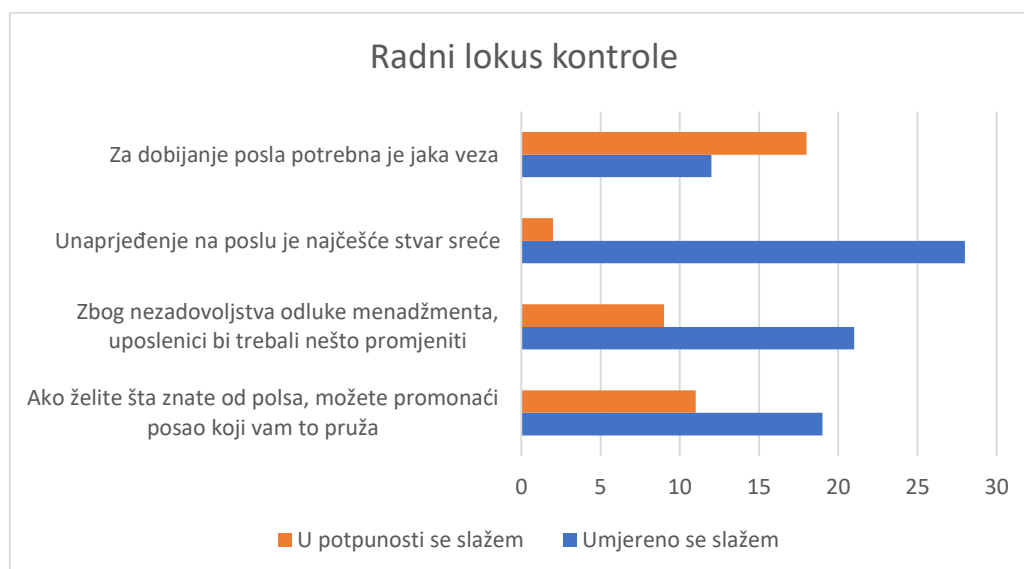


su ispitanici istakli da su ponekada ili često stresni, odnosno ponekada ili često uzrokuju pojavu stresa. Najučestaliji faktori

rizika stresa su finansijski i faktori organizacije radnog procesa, konflikt sa nadređenim i promjena rasporeda u radu.

Tabela 3. Radni lokus kontrole

Lokus kontrole	Umjereno se slažem	U potpunosti se slažem
Ako želite šta znate od polsa, možete promonaći posao koji vam to pruža	19	11
Zbog nezadovoljstva odluke menadžmenta, uposlenici bi trebali nešto promjeniti	21	9
Unaprjeđenje na poslu je najčešće stvar sreće	28	2
Za dobijanje posla potrebna je jaka veza	12	18



Grafikon 3. Radni lokus kontrole

Iz upitnika radni lokus kontrole, od ukupno 16 pitanja izvukli smo 8, gdje su ispitanici

dali odgovore da se umjereno ili u potpunosti slažu sa tvrdnjama, koje su



vezane za radni lokus kontrole te predstavljaju ozbiljee faktore koji utiču i izazivaju hronični stres uposlenika. Većina ispitanika navodi da je za dobijanje posla

potrebna jaka veza, te da ako želite šta znate od posla, možete pronaći posao koji vam to pruža.

Tabela 4. Srednja vrijednost kortizola ispitanika

Srednja vrijednost kortizola	Mean
Muški	295,76
Žene	364,28

Na osnovu prikazanih srednjih vrijednosti kortizola vidljivo je da su i kod muškaraca i kod žena i to nakon noćne smjene srednje

vrijesnosti bile u referentnom opsegu (Tabela 4.).

Tabela 5. Korelacija demografskih karakteristika ispitanika sa stres skalom i lokusom kontrole

Korelacijski test	Sestrinska stres skala	Radni lokus kontrole
Spol	-0,223	0,211
Životno doba	-0,399**	-0,189
Obrazovanje	0,130	0,173
Ukupni staž	-0,348**	-0,176
Stož na radnom mjestu	-0,231*	-0,082

Životno doba je u jakoj negativnoj korelaciji sa rezultima sestrisneke stres skale, kao i ukupni radni staž i staž na radnom mjestu, što znači da ova tri faktora svojom

dužinom dovode do smanjenja postojanja stresa kod medicinskih sestara/tehničara (Tabela 5.).



DISKUSIJA

U istraživanje je bilo uključeno 30 medicinskih sestara/tehničara srednje, više i visoke stručne spreme od 18 do 60 godina. Ispitanici su podjeljeni u 3 ispitivane grupe po spolu i životnom dobu: prva grupa od 18-39 godina, druga grupa 40-49 godina i treća grupa od 50-60-godina. Najmnogobrojnija je bila treća ispitivana grupa, trinaest ispitanika od toga deset muškaraca i tri žene. Iz Sestrinske stres skale (ENSS) za procjenu faktora rizika stresa medicinskih sestara/tehničara ispitanici su izjavili da najučestaliji faktori rizika stresa su: finansijski, faktori organizacije radnog procesa, konflikt sa nadređenim i promjena rasporeda u radu. Svi navedeni stresori su ostavili posljedice na zdravlje ispitanika. Stres može uzrokovati blaže, prolazne poremećaje u vidu: anksioznih poremećaja, glavobolje, nesаницe i poremećaje težeg oblika koji smanjuju otpornost imunološkog sistema. U istraživanju koje je provedeno 2016. godine u KB Dubrava 60,90 % ispitanika imalo je zdravstvene probleme kao posljedicu stresa koji su trajali duže od godinu dana i ukazivali na: kardiovaskularne teškoće, hipertenziju, smetnje s probavom i u cirkulaciji i lokomotorne smetnje medicinskih sestara i tehničara (17). Savremenim tehnologijama i

civilizacijom ljudi su izloženi novim podražajima koji narušavaju zdravlje i ozbiljno ga štete. Uzroci stresa mogu biti raznovrsni i različito djeluju na svakog pojedinca. Nesklad mentalnih i emocionalnih zahtjeva sa sposobnostima radnika stvara dodatni stres (18).

Niz štetnih psiholoških, bihevioralnih i fizioloških reakcija mogu se definisati kao profesionalni stres na radnom mjestu. Uticati na uzroke nastanka stresa je najbolje za prevenciju. Usljed promjena karakteristika rada ranije utvrđeni stresori mijenjaju značenje. Takvi stresori su: zlostavljanje, diskriminacija, kontaminacija računala i elektroničko motrenje rada. Novi stresori se mogu javiti kod novih savremenijih uslova rada (17).

Hurrell i McLaney (1988) su razvili modele stresa na poslu. Na radnom mjestu postoje stresori kao što su fizikalni (okoliš), nedovoljna iskorištenost na poslu, međuljudski odnosi, kvantitativno opterećenje itd. Uzrok stresa na poslu su naveli: uzročnike radnog okoliša, (uvjeti rada, zagađenje zrakom, buka, te ergonomski ne prilagođeni uvjeti) i psihosocijalni uzročnici (međuljudski odnosi, podjela poslova, komunikacijske vještine te radna atmosfera). Karakteristike



posla i komunikacija uposlenika mogu dovesti do stresa na poslu (16).

Iz upitnika radni lokus kontrole većina ispitanika je navela da je za dobijanje posla potrebna jaka veza. Kako na radnika tako i na poslodavca i na sam kvalitet rada itekako utiču stresni uslovi i emocionalna napetost. Na osnovu prikazanih srednjih vrijednosti kortizola vidljivo je da i kod muškaraca i kod žena vrijednosti kortizola nisu se povećavale i to nakon noćne smjene srednje vrijednosti kortizola bile u referentnom opsegu. Psihofizički i neuroendokrini činioci (strah, stres, nesreća, traume) su podražaji za pokretanje osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Ti faktori djeluju na prijenos neurotransmitora: serotonina, noradrenalina i acetilholina, iz neurona na ćelije hipotalamusa koje regulišu cirkadijalni i epizodno otpuštanje kortikotropnog –oslobađajućeg hormona (CRH). Biohemijskom metabolizmu najviše doprinosi nadbubrežna žlijezda preko kortizola, koji čini 80% svih kortikosteroida u krvi. Ne postoji unutarćelijsko skladištenje ovog hormona, te se on nakon sinteze odmah izlučuje u krv (11-13). Stres može uticati na nastanak problematičnih situacija pa se kod radnika

može javiti želja za prijevremenim odlaskom u penziju (17).

U radu je utvrđeno da je životno doba u jakoj negativnoj korelaciji sa rezultatima sestrinske stres skale, kao i ukupni radni staž i staž na radnom mjestu, što znači da ova tri faktora svojom dužinom dovode do smanjenja postojanja stresa medicinskih sestara/tehničara. U Zakonu o zaštiti na radu u Republici Hrvatskoj uvedena je preventivna mjera stresa na radu. Kako bi se minimizirale poteškoće u radu, velika izloženost neželjenom pritisku, poboljšalo radno okruženje i međuljudski odnosi, poslodavac je obavezan provoditi mjere prevencije stresa (19). Te mjere se ogledaju u sprovođenju stvaranja radionica za prevenciju stresnih faktora, provođenju edukacija o stresu, kreiranju liste mogućih stresora, formiranje upitnika sa formom opažanja, kako bi poslodavac na što lakši način prepoznao simptome stresa kod svojih uposlenika. Tako da najbolja prevencija stresa jeste dobra poslovna organizacija i kvalitetna uprava (1).

ZAKLJUČAK

Najučestaliji faktori rizika stresa medicinskih sestara/tehničara na poslu su finansijski faktori i faktori organizacije



radnog procesa, konflikt sa nadređenim i promjena rasporeda u radu. Većina ispitanika navela je da je za dobijanje posla potrebna jaka veza. Životno doba je u jakoj negativnoj korelaciji sa rezultatima sestrinske stres skale, kao i ukupnim radnim stažom i stažom na radnom mjestu, što

znači da ova tri faktora svojom dužinom dovode do smanjenja postojanja stresa medicinskih sestara/tehničara. Na osnovu prikazanih srednjih vrijednosti kortizola vidljivo je da su kod muškaraca i žena i to nakon noćne smjene vrijednosti bile u referentnom opsegu.



LITERATURA

1. Telebec, Krešimir. "STRES NA RADU - ZAŠTO, ŠTO I KAKO DJELOVATI (u povodu izlaska priručnika "Stres na radu")." *Sigurnost* 56, br. 4 (2014): 381-384
2. Hurrell JJ Jr, McLaney MA. Exposure to job stress--a new psychometric instrument. *Scand J Work Environ Health*. 1988;14 Suppl 1:27-8.
3. Poredoš, Daša i Marina Kovač. "STRES I "MOBBING" NA RADNOM MJESTU." *Kriminologija & socijalna integracija*, vol. 12, br. 1, 2004, str. 63-70.
4. Ekić, Samka, et al. "Profesionalni stres kod medicinskih sestara i tehničara." *Journal of Applied Health Sciences = Časopis za primijenjene zdravstvene znanosti*, vol. 2, br. 1, 2016, str. 39-46.
5. Hudek-Knežević, Jasna; Kardum, Igor (2006). Psihosocijalne odrednice tjelesnog zdravlja: I. Stres i tjelesno zdravlje (Udžbenik). Naklada Slap. Jastrebarsko.
6. Sauter, Steven, Murphy, Lawrence (1999). Stress at work. DHHS (NIOSH), No. 99-101. NIOSH, Cincinnati
7. Poredoš D, Kovač M. "Stres i "mobbing" na radnom mjestu", *Kriminologija & socijalna integracija*. 2004;12(1):63-70.
8. Bajek S, Bobinac D, Jerković R, Malnar D, Marić I. Sustavna anatomija čovjeka. Rijeka: Medicinski fakultet u Rijeci 2007.
9. Saraga-Babić M., Puljak L. i sur. Embriologija i histologija čovjeka, Split; Sveučilište u Splitu, 2014.
10. Čvorišćec D, Čepelak I. Ur. Štrausova medicinska biokemija. Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
11. Utiger R. D. "adrenal gland". *Encyclopedia Britannica*, 2022.
12. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA: Harperova ilustrirana biokemija, 28. izdanje, Lange Medical Books / McGrawHill, 2009. (hrvatski prijevod, 2011.).
13. Burtis, C. A., & Bruns, D. E. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. Elsevier Health Sciences, 2014.
14. Coutinho A. E., Chapman K. E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2011.
15. Mohd Azmi, Nor Amira Syahira et al. "Cortisol on Circadian Rhythm and Its



Effect on Cardiovascular System.”
International journal of environmental
research and public health, 2021.

16. Henry M, Thomas KGF, Ross IL. Sleep,
Cognition and Cortisol in Addison's
Disease: A Mechanistic Relationship. *Front
Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug
27;12:694046.

17. Poredoš D, Kovač M. "Stres i
"mobbing" na radnom mjestu",
Kriminologija & socijalna integracija.
2004;12(1):63-70.

18. Tucak Junaković I, Macuka I,
Skokandić L. Profesionalni stres,
zadovoljstvo poslom i sagorijevanje
medicinskih sestara/tehničara zaposlenih u
području palijativne skrbi. *Medica Jadertina*
[Internet]. 2019 [pristupljeno
05.06.2024.];49(3-4):157-171.

19. "Zakon o zaštiti na radu". *Narodne
Novine* 71/14, 118/14, 154/14 , 94/18,
96/18.



CORRELATION BETWEEN STRESS AND CORTISOL LEVELS OF HEALTH WORKERS

Pobrić E¹, Galijašević K², Hodžić H², Galijašević S³

¹Department for laboratory diagnostics, General Hospital Tešanj, ²Faculty of Medicine, University of Zenica, ³Polyclinic with day hospital, Medicus Jelah-Tešanj

ABSTRACT

Introduction: Studies of the impact of stress, especially stress from the workplace, on the health status of employees have recently attracted increasing attention from the scientific and general public. There is an increasing interest in studying stress and its consequences on employees in the health sector. An individual assessment of an objective state or event affects the occurrence of an individual's stress response, by increasing the level of cortisol in the blood.

The aim: to determine which factors of the work environment nurses/technicians perceive as stressful and/or expressively stressful in the Tešanj General Hospital.

Material and methods: 30 subjects between the ages of 18 and 60 (nurses and technicians with secondary, higher and higher education) were included in the research. The research was conducted on the basis of the Nursing Stress Scale (ENSS) for assessing the stress risk factors of nurses/technicians, a questionnaire was used for the work locus of control, and the cortisol level was determined in the laboratory from a blood sample, in the subjects after the night shift.

Results: The most frequent stressors mentioned by the respondents are financial and organizational factors of the work process. A small number of respondents mentioned factors of personal economic status as stressors. A moderate positive correlation was found in the relationship between stress and cortisol levels of nurses/technicians.

Conclusion: Nurses and technicians cite as a source of stress at work the fear of specific dangers and harms in health care, which points to the need to improve education, protection measures and safety at work.

Key words: stress, cortisol level, nurses/technicians

CORRESPONDING AUTHOR

Ehlimana Pobrić, PhD, MLD

Department for laboratory diagnostics

General hospital Tešanj

Phone: +387 62-668-123

E-mail: pobricehlimana@hotmail.com





POREĐENJE KONVENCIONALNOG PAPA TESTA I TEKUĆINSKE CITOLOGIJE U DETEKCIJI CERVICALNIH ABNORMALNOSTI

Delila Šećerović

SAŽETAK

Rak cerviksa predstavlja jednu od najčešćih vrsta raka kod žena koji zahtijeva ranu dijagnostiku kako bi se smanjila prevalencija i smrtnost, a Papa test ima ključnu ulogu u ranoj dijagnostici prekanceroznih lezija. Konvencionalna metoda Papa testa se već dugo vremena koristi za rano otkrivanje lezija, dok se LBC metoda sve više koristi kao alternativna metoda sa potencijalnim prednostima.

U istraživanju, konvencionalni Papa test je pokazao manju efikasnost u poređenju sa LBC metodom. LBC metoda je imala veći postotak zadovoljavajućih uzoraka i pokazala je veću osjetljivost i specifičnost za identifikaciju različitih abnormalnosti raka cerviksa. Slična otkrića su pronađena i u japanskom istraživanju. Međutim, postoje istraživanja koja su pokazala suprotne rezultate, naglašavajući specifičnost konvencionalne metode. Konvencionalna metoda Papa testa je u nekim istraživanjima pokazala veću sposobnost detekcije ASC-US-a, dok su u drugim istraživanjima rezultati bili slični ili u korist LBC metode. LBC metoda se ističe po većoj dijagnostičkoj osjetljivosti, posebno u otkrivanju različitih vrsta cervikalnih abnormalnosti, dok konvencionalna metoda Papa testa zadržava svoju specifičnost, posebno u dijagnostici LSIL-a. LBC metoda ima prednost zbog bolje reprezentativnosti uzoraka i manjeg broja nezadovoljavajućih uzoraka.

Autor za korespondenciju:

Delila Šećerović, dipl. ing. MLD

Tel. 061/224-123

E-mail: delilaasecerovic@gmail.com





UVOD

Rak cerviksa (asculat. *Carcinoma cervicis*) je maligno oboljenje koje se razvija polahko što omogućava da se otkrije u ranim fazama. U odnosu na druge vrste raka, dijagnostika raka cerviksa je vrlo jednostavna i dobra. Pravovremena dijagnostika kroz redovne Papa testove omogućava otkrivanje ranih stadijuma raka cerviksa (1). Papa test i metoda tekućinske citologije (engl. *liquid based cytology*, LBC) su metode koje se najčešće koriste za rano otkrivanje prekanceroznih lezija raka cerviksa (lat. *neoplasma malignum cervicis uteri*). Konvencionalni Papa test je dugi niz godina zlatni standard za skrining raka cerviksa, ali nedostaci u njegovoj osjetljivosti i specifičnosti su doveli do razvoja i intenzivnije primjene LBC (2). Dokazana je povezanost infekcije humanim papiloma virusom (engl. *Human papillomavirus*, HPV) sa nastankom raka cerviksa, pri čemu se ovaj virus smatra jednim od najčešćih uzročnika. Dva tipa HPV-a, 16 i 18, odgovorni su za većinu visokostepenih prekanceroznih stanja cerviksa (3).

Rak cerviksa je četvrti najčešći rak među ženama globalno, sa približno 660 000 novih slučajeva u 2022. godini. U istoj godini, oko

94% od 350 000 smrtnih slučajeva uzrokovanih ovim rakom dogodilo se u zemljama sa niskim i srednjim prihodima. Najveće stope incidence i smrtnosti zabilježene su u podsaharskoj Africi, Centralnoj Americi i jugoistočnoj Aziji (4). U Evropi, svake godine više od 66 000 žena dobije dijagnozu raka cerviksa, dok preko 30 000 žena umre od ove bolesti (5).

Papa test – Papanikolaouova metoda ili eksfolijativna citopatologija je proučavanje normalnih i promijenjenih stanja, spontano eksfoliranih ili mehanički pomjerenih ćelija s ciljem otkrivanja i dijagnosticiranja različitih infekcija, abnormalnih hormonalnih aktivnosti i prekanceroznih ili kanceroznih lezija (6).

Klasifikacija Papa testa se kroz historiju razvijala postepeno, uz napredak tehnologije i razumijevanje biološke prirode cervikalne displazije i raka. Ranije su se Papa testovi klasificirali prema sistemu koji se temeljio na klasama od I do V, prema klasifikaciji koju je osmislio Papanikolaou. Ova klasifikacija se zasnivala na kvalitativnoj procjeni atipičnosti ćelija. Iako je ta klasifikacija bila jednostavna, imala je mogućnost različite interpretacije što je bio njen nedostatak. Unatoč tome, klasifikacija je imala značajnu



ulogu u historiji citologije, jer je bila izuzetno značajna za spašavanje velikog broja života. Nakon što je proveden veliki broj kliničkih studija u svijetu, 1954. godine Nacionalni institut za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI) preporučio je da se klasifikacija po Papanikolaou više ne koristi za postavljanje konačne dijagnoze, ali da se i

dalje koristi kao rutinska klasifikacija za trijažu pronađenih promjena (3, 7).

Klasifikacija na osnovu cervikalna intraepitelne neoplazije (engl. *Cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) se koristi za procjenu prekanceroznih lezija u ćelijama cerviksa. Dijeli se na skali od 1 do 3 i prikazana je u Tabeli 1 (8).

Tabela 1. CIN klasifikacija

CIN I (dysplasia gradus laevis)	CIN II (dysplasia gradus medii)	CIN III (dysplasia gravis ili carcinoma in situ)
Označava blagu prekanceroznu leziju s malom količinom izmijenjenih ćelija pločastog epitela cerviksa. Ćelije imaju obilnu, svijetlu, jasno ograničenu citoplazmu. Prema tipu, ćelije pripadaju superficijalnim i intermedijarnim pločastim ćelijama. Nukleus je povećan u uporedbi sa intermedijarnim ćelijama, hromatin je sitno granuliran i umjereno hiperhromatičan (9).	Srednje teška displazija sa varijabilnim brojem izmijenjenih ćelija. Prisutne su velike superficijalne, manje intermedijarne i male parabazalne ćelije. Najčešće su ovalnog ili okruglog oblika, ali mogu biti i vretenaste. Imaju površinsko sazrijevanje citoplazme koja se boji cijanofilno, ali također može biti dosta ćelija sa eozinofilnom citoplazmom. Nukleusi su povećani, a hromatin je umjereno hiperhromatičan. N:C omjer je povećan (10).	Teška displazija s velikim brojem abnormalnih ćelija ili karcinom nultog stepena. Atipične parabazalne ćelije zauzimaju više od dvije trećine ukupnog epitela. Imaju oskudnu citoplazmu koja formira prsten oko nukleusa. Ćelije su okrugle ili ovalne, nepravilnog ili izduženog oblika. Nukleus je povećan i hiperhromatičan, grubo granuliranog hromatina. N:C omjer je izuzetno povećan što ga čini lahko prepoznatljivim stepenom (8, 10).



CIN klasifikacija je proširena dodatnom podjelom na skvamoznu intraepitelnu leziju niskog stepena maligniteta (engl. *low-grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL) i skvamoznu intraepitelnu leziju visokog stepena maligniteta (engl. *high-grade squamous intraepithelial lesion*, HSIL) (3).

Skvamozna intraepitelna lezija (engl. *squamous intraepithelial lesion*, SIL) je obično posljedica HPV-a koji se prenosi seksualnim putem, dok se sam SIL ne može prenijeti sa osobe na osobu. SIL se također naziva *displazija* ili *neoplazija*. Dijeli se na SIL visokog i niskog stepena. CIN se ocjenjuje kao I, II i III (2, 11, 12).

LSIL označava prisutnost blagih abnormalnosti na pločastim ćelijama što ukazuje na prekancerozno stanje. Ove abnormalnosti se najčešće povlače spontano. Međutim, u nekim slučajevima, ove promjene mogu napredovati i dovesti do nastanka raka. Promjene su obično uzrokovane infekcijom određenim tipovima HPV-a i uočljive su na Papa testu. Većina otkrivenih infekcija HPV-a su niskog stepena i spontano se povlače u roku od dvije godine. Međutim, dio slučajeva LSIL napreduje do HSIL u roku od dvije godine, što je

vjerovatnije kod starijih žena. LSIL se naziva i blaga displazija, obuhvata CIN I (3, 13, 14). Rutinska klasifikacija za trijažu nađenih promjena kod LSIL:

- a) promjene udružene sa HPV-om,
- b) blaga displazija CIN (3).

HSIL predstavlja prisutnost abnormalnosti na pločastim ćelijama koja je povezana sa HPV-om. Obuhvata termine CIN II, CIN III, umjerena i teška displazija i karcinom *in situ*. HSIL su povezani s perzistentnom infekcijom i većim rizikom od progresije do invazivnog raka, posebno ako je perzistentna infekcija visokorizični genotip kao što je HPV16 i/ili HPV 18 (15).

Rutinska klasifikacija za trijažu nađenih promjena kod HSIL:

- a) umjerena displazija CIN II,
- b) teška displazija CIN III,
- c) *carcinoma in situ* CIN III (3).

Uzorkovanje cervikalnih ćelija za Papa test se vrši struganjem endocervikalnog i egzocervikalnog područja s ciljem uzorkovanja cijelog područja transformacijske zone (engl. *Transformation zone*, TZ) uz minimalno traumatiziranje cervikalnog i endocervikalnog epitela. Ovo je



ključno jer se većina prekanceroznih promjena dešava unutar TZ i zbog toga je prikupljanje ćelija s ovog područja veoma važno. Postoji niz uređaja za prikupljanje ćelija iz cerviksa, kao što su Ayerova lopatica, Szalay, plastične lopatice različitih veličina kao i pamučni brisevi (16). Početkom 1980-ih, započeta su istraživanja koja su imala za cilj poboljšanje citoloških preparata i tako je razvijena distribucija zbirki ćelija u tekućem konzervansu prije njihovog postavljanja na stakalce. Rezultat toga bili su preparati na bazi tečnosti (17). Konačno, 2000-ih je razvijena LBC metoda koja se danas primjenjuje jednako kao i konvencionalna metoda Papa testa (18). Primjena LBC tehnologije u Papa testu jedan je od razloga koji doprinose padu incidencije raka cerviksa (19).

Ova metoda se razlikuje od konvencionalnog Papa testa jer se uzorak ćelija ne stavlja na stakalce odmah nakon uzorkovanja, već se stavlja u tekući konzervans, kako bi se ćelije očuvale i zaštitile od oštećenja. Uzorci se obrađuju u automatskom uređaju koji koristi centrifugalnu silu da bi se ćelije razdvojile od tekućine, a zatim stavlja ćelije na stakalca

pri čemu ih boji kako bi se bolje vidjele. Također, LBC slajdovi su pogodni za automatsku analizu (17, 20).

Pomoću LBC moguće je testiranje na HPV, gonoreju i klamidiju iz jednog uzorka. Ova metoda ima prednosti lakše interpretacije, jasnije pozadine zbog čega je manja mogućnost da epitelne ćelije budu zaklonjene, manje nezadovoljavajućih rezultata i filtriranja krvi i ostataka (17, 21).

Tehnika LBC se sastoji od prikupljanja ćelija iz TZ pomoću Cervex-Brush četke koja se zatim prenosi u bočicu sa tečnim konzervansom. Ova četka ima prednosti jer omogućava istovremeno uzorkovanje ćelija iz TZ i endocervikalnih. Međutim, nedostatak Cervex-Brush četke je što može uzrokovati oštećenje epitela i krvarenje, a također je i skupa. Postoje dvije glavne metode pripreme uzorka za LBC: SurePath i ThinPrep metoda. Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) je odobrila upotrebu SurePath-a 1999. godine, dok je 1966. godine kao zamjenu za cervikovaginalni bris odobrila ThinPrep. Ove metode se razlikuju u principu, ali daju slične preparate (16).



DIJAGNOSTIČKA OSJETLJIVOST I SPECIFIČNOST KONVENCIONALNE METODE PAPA I TESTA I METODE TEKUĆINSKE CITOLOGIJE

U istraživanju provedenom u Indiji, koje je obuhvatilo 100 nasumično odabranih ispitanica, konvencionalni Papa test se pokazao kao manje efikasna metoda u odnosu na LBC. Uzorci su u većem postotku bili zadovoljavajući kod LBC metode. Osim toga, veća je bila i osjetljivost za LSIL i HSIL te ukupno u usporedbi s konvencionalnom metodom, a također je bila veća i specifičnost, osim u otkrivanju LSIL-a (22).

Slično prethodnom istraživanju, japansko istraživanje koje je obuhvatilo 312 ispitanica pokazalo je da je LBC osjetljivija metoda, dok je konvencionalna bila specifičnija. Za CIN I specifičnost LBC metode je manja, sa 25% u odnosu 32,1% kod konvencionalnog Papa testa. LBC je imala veću osjetljivost i negativnu prediktivnu vrijednost (engl. *Negative predictive value*, NPV) za detekciju CIN I i CIN II te ukupno sa 80,8% u odnosu

na 77,1% kod konvencionalnog Papa testa (23).

Prema istraživanju Shobane i saradnika (22), konvencionalna metoda pokazala se specifičnijom u dijagnostici LSIL-a i HSIL-a, s procjenom specifičnosti od 93% u odnosu na 49% i 100% u odnosu na 96%, retrospektivno. S druge strane, LBC metoda je pokazala veću osjetljivost u dijagnostici LSIL-a i HSIL-a, s procjenom osjetljivosti od 66% u odnosu na 40%, odnosno 100% u odnosu na 50% (22).

Rezultati prospektivnog, prospektivnog-opservacijskog i presječnog istraživanja su pokazali da je LBC metoda ukupno gledajući dijagnostički osjetljivija i specifičnija u odnosu na konvencionalnu metodu Papa testa (22-24). Suprotno tome, istraživanje koje su proveli Dhananjaya i saradnici (25) pokazalo je da je konvencionalna metoda osjetljivija u odnosu na LBC metodu, s procjenom osjetljivosti od 33,33% u odnosu na 22,22%, dok je specifičnost obje metode ista, 96,65% (25).

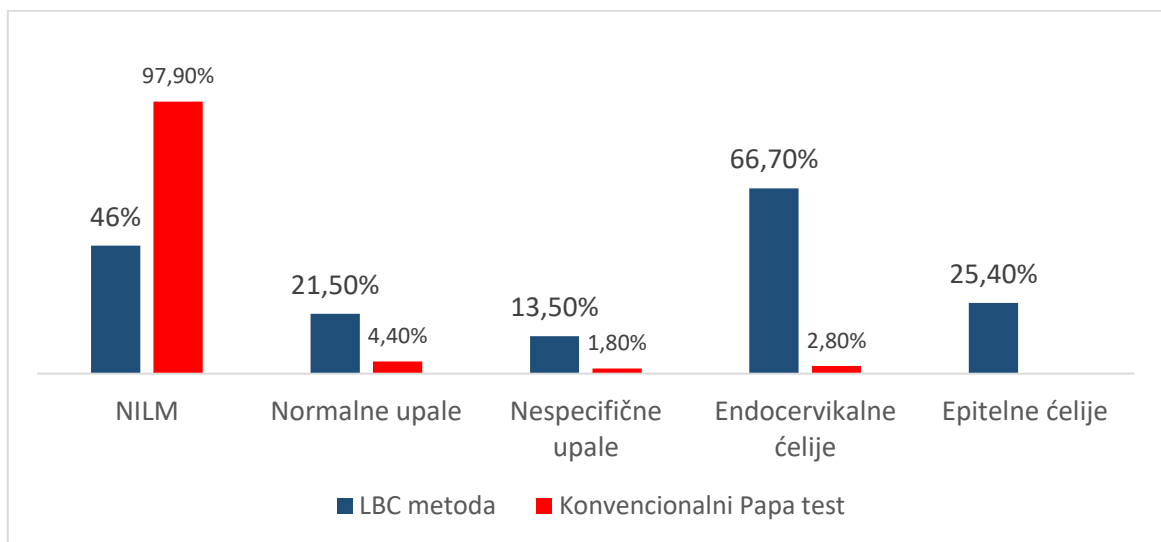


REZULTATI KONVENCIONALNOG PAPA TESTA I LBC U DETEKCIJI CERVICALNIH ABNORMALNOSTI

Najčešći nalazi dobijeni LBC metodom su negativni nalaz bez intraepitelne lezije ili maligniteta (engl. *Negative for intraepithelial lesion or malignancy*, NILM), normalno i nespecifične upale. LBC metoda pokazala se nadmoćnom u otkrivanju *Candida spp.* dok je razlika između ove dvije metode minimalna kada je u pitanju *Trichomonas vaginalis*, pri čemu je konvencionalnim Papa testom otkriven samo jedan slučaj više. U ovom istraživanju dijagnostička dosljednost iznosila je 83,9%. LBC metoda je pokazala bolje rezultate u otkrivanju endocervikalnih,

epitelnih i atrofičnih ćelija. U otkrivanju metaplastičnih ćelija, mala razlika je u korist konvencionalne metode Papa testa. LBC metoda se ističe kao znatno bolja kada su u pitanju lažno negativne dijagnoze, sa jednim slučajem naspram 14 slučajeva kod konvencionalnog Papa testa. LBC metoda može poboljšati kvalitet uzorka i smanjiti broj nezadovoljavajućih uzoraka (26). Istraživanje koje su proveli Shobana i saradnici (22) je otkrilo manje abnormalnosti u poređenju sa LBC metodom, 22% naspram 28%, retrospektivno (22).

Na grafikonu 1. prikazani su najčešći rezultati konvencionalnog Papa testa i LBC metode u dijagnostici cervikalnih abnormalnosti.



Grafikon 1. Rezultati konvencionalnog Papa testa i LBC u detekciji cervikalnih abnormalnosti



Suprotno, u pakistanskoj populaciji koja je obuhvatila 929 ispitanica, konvencionalna metoda je otkrila veći broj slučajeva *Candida spp*, dok je manji broj slučajeva infekcije *Trichomonas vaginalis*. Ipak, razlog tome može biti što je konvencionalnom metodom analiziran veći broj uzoraka, skoro 1000 više. LBC metoda je otkrila veći broj slučajeva LSIL-a, HSIL-a i lezija žljezdanog epitela. LBC metoda je isplativa u masovnom skriningu raka cerviksa (27). U istraživanju među indijskom populacijom, konvencionalna metoda Papa testa pokazala se manje efikasnom u poređenju sa LBC metodom, jer je veći broj HSIL-a i raka pločastih ćelija otkriven pomoću LBC metode (28).

Među šest istraživanja koja su ispitivala ASC-US (engl. *Atypical squamous cells of undetermined significance*), rezultati su pokazali slične trendove. U tri od tih istraživanja, konvencionalna metoda je otkrila veći broj slučajeva (14,5% u poređenju sa 11,5%, 6% u poređenju sa 2,6%, 3,31% u poređenju sa 2%, retrospektivno). U jednom od istraživanja, obje metode su otkrile isti broj slučajeva ASC-US, dok su razlike u korist LBC metode bile minimalne

u preostalim istraživanjima, gdje je u jednom zabilježen samo jedan slučaj više nego kod konvencionalne metode, te 1% u odnosu na 0,6% u korist LBC metode (23, 24, 27-30).

Rezultati tri istraživanja provedena Japanu, Tajlandu i Indiji, koja su obuhvatila 312, 1206 i 97 ispitanica retrospektivno, pokazuju da je konvencionalna metoda bolja u dijagnosticiranju HSIL-a u odnosu na LBC (23-25). Suprotno tome, istraživanja provedena u Indiji, Pakistanu i Egiptu na 200, 3929 i 150 ispitanica pokazuju da je LBC metoda bolja u dijagnosticiranju HSIL-a (27-29). Važno je primijetiti da su istraživanja koja podržavaju LBC metodu obuhvatila veći broj ispitanica, gotovo 2700 više.

Prema istraživanju Ranjana i saradnika (30), LBC metoda i konvencionalna metoda Papa testa pokazuju jednake sposobnosti u otkrivanju prisustva LSIL-a i HSIL-a kod ispitanica mlađe životne dobi (30).



KVALITET UZORKA KONVENCIONALNE METODE PAPA TESTA I LBC

Veća zamućenost je zabilježena kod konvencionalne metode Papa testa u odnosu na LBC. LBC poboljšava kvalitet uzorka i smanjuje vjerovatnost lažno negativnih rezultata, a time i učinkovitost programa skrininga (22, 24).

Konvencionalna metoda Papa testa ima dosta nedostataka poput neadekvatnog prijenosa ćelija na stakalce, neujednačene distribucije ćelija, kao i prisutnost zamagljenih materijala poput uplanih ćelija, krvi i preklapljenih epitelnih ćelija. LBC ima prednost manjeg broja nezadovoljavajućih razmaza, manje

zamagljujućih faktora poput krvi ili sluzi (28, 31, 32).

LBC metoda doprinosi značajnom smanjenju stope nezadovoljavajućeg uzorkovanja i omogućava ravnomjerno raspoređivanje razmaza i smanjuje zamagljenost materijala poput hemoragijskih i inflamatornih ćelija (33).

Tabela 2. predstavlja poređenje kvaliteta uzoraka cervikalnog tkiva dobijenih konvencionalnim Papa testom i LBC metodom. Ova tabela jasno prikazuje ključne razlike između dvije metode, uključujući procenat uzoraka sa komponentama TZ, zamućenost uzoraka, stopu lažno negativnih dijagnoza i nezadovoljavajućih briseva.

Tabela 2. Kvalitet uzorka konvencionalne metode Papa testa i LBC metode

Kriterijum	Konvencionalni Papa test	LBC
Uzorci sa komponentama TZ	96,8%	98,1%
Zamućenost uzoraka	Viša	Niža
Lažno negativne dijagnoze	14 slučajeva	1 slučaj
Stopa neadekvatnosti	5-25%	1,7%
Nezadovoljavajući brisevi	4,3%	1,7%

(Izvor: 24, 26, 31, 33)



ZAKLJUČAK ISTRAŽIVANJA

LBC metoda ističe se kao metoda sa većom dijagnostičkom osjetljivošću, posebno u otkrivanju LSIL-a, HSIL-a i CIN-a. S druge strane, konvencionalna metoda Papa testa zadržava svoju specifičnost, posebno u dijagnostici LSIL-a. LBC pokazuje prednost u smislu reprezentativnosti uzoraka i manjeg broja nezadovoljavajućih uzoraka. Ova metoda pruža veću pouzdanost u

dijagnostičkim postupcima, što ima iznimnu važnost za postizanje visoke dijagnostičke tačnosti i pravovremeno otkrivanje potencijalnih abnormalnih promjena. Važno je uzeti u obzir da su rezultati istraživanja varirali ovisno o populaciji, metodologiji i veličini uzorka, što sugerše potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se potvrdili ovi nalazi i bolje razumjela razlika između ove dvije metode.



LITERATURA

1. Pajtler M, Milojković M. Citologija i kolposkopija u probiru preinvazivnih i ranih invazivnih lezija vrata maternice. Medicinski vjesnik. 2006;38((1-4)):43-50.
2. Butorac D, Nemeth Blažić T, Potkonjak AM, Bokulić A, Stojanović I. Kolposkopija u dijagnostici premalignih i malignih promjena vrata maternice. Liječnički vjesnik. Hrvatski liječnički zbor; 2021; DOI: 10.26800/LV-143-11-12-7.
3. Berbić-Fazlagić J, Jurić N. Metode u citodijagnostici: univerzitetski udžbenik. 1. izd. Sarajevo: Fakultet zdravstvenih studija; 2015. 295 p.
4. World Health Organization. Cervical Cancer [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
5. The cancer we can eliminate – WHO/Europe urges Member States to consign cervical cancer to history [Internet]. www.who.int. 2022 [cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://www.who.int/azerbaijan/news/item/13-09-2022-the-cancer-we-can-eliminate---who-europe-urges-member-states-to-consign-cervical-cancer-to-history>.
6. Naib ZM. Pap Test. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 178.
7. Muntean M, Simionescu C, Taslică R, Gruia C, Comanescu A, Pătrână N et. Al. Cytological and histopathological aspects concerning preinvasive squamous cervical lesions. Curr Health Sci J. 2010;36(1):26-32.
8. Damjanov I. The female genital tract and breasts. Pathology Secrets (Third Edition). Mosby; 2009. DOI: 10.1016/B978-0-323-05594-9.00017-9.
9. Dallal H, Salih Z. LSIL / CIN I [Internet]. www.pathologyoutlines.com. 2021. Available from:



- <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixLSIL.html>.
10. Alkhateeb KJ, Salih ZT. HSIL/CIN II/ CIN III. PathologyOutlines.com. 2021.
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixhsilciniii.html>.
 11. Nayar R, Wilbur DC. The pap test and Bethesda 2014. Acta Cytologica. Karger Publishers; 2015. 59:121-132. DOI: 10.1159/000381842.
 12. Brisson M, Drolet M. Global elimination of cervical cancer as a public health problem. The Lancet. Oncology. U.S. National Library of Medicine; 2019. 20(3):319-321. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30072-5.
 13. Low-grade squamous intraepithelial lesion. National Cancer Institute.
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/low-grade-squamous-intraepithelial-lesion>.
 14. Khieu M, Butler SL. High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion of the Cervix. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
 15. Kamal M, Topiwala F. Nonneoplastic Cervical Cytology. Cytojournal. 2022. 29;19. DOI: 10.25259/CMAS_03_06_2021.
 16. Taskin-Turkmenoglu T. Liquid-based Cytology for Cervical Cytology and Automated Screening Devices. BosnianPathology.org.
 17. Jeong H, Hong SR, Chae SW, Jin SY, Yoon HK, Lee J, et al. Comparison of Unsatisfactory Samples from Conventional Smear versus Liquid-Based Cytology in Uterine Cervical Cancer Screening Test. Journal of Pathology and Translational Medicine. 2017. 15;51(3):314–9. DOI: [10.4132/jptm.2017.03.17](https://doi.org/10.4132/jptm.2017.03.17).
 18. Gibb RK, Martens MG. The Impact of Liquid-Based Cytology in Decreasing the Incidence of Cervical Cancer. Reviews in Obstetrics and Gynecology. 2011. 4(Suppl 1):S2–11.
 19. Kitchen FL, Cox CM. Papanicolaou Smear. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 20. Shobana R, Saranya B. Comparison of Conventional Papanicolaou Smear and Liquid-based Cytology for Cervical Cancer Screening.



- International journal of scientific study. 2019. 6(12):64–73. DOI: [10.4103/gmit.gmit_118_22](https://doi.org/10.4103/gmit.gmit_118_22).
21. Nishio H, Iwata T, Nomura H, Morisada T, Takeshima N, Takano H, et al. Liquid-based cytology versus conventional cytology for detection of uterine cervical lesions: a prospective observational study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2018. 48(6):522–8. DOI: [10.1093/jjco/hyy050](https://doi.org/10.1093/jjco/hyy050).
22. Tanabodee J, Thepsuwan K, Karalak A, Laoaree O, Krachang A, Manmatt K, et al. Comparison of Efficacy in Abnormal Cervical Cell Detection between Liquid-based Cytology and Conventional Cytology. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015. 16(16):7381–4, DOI: [10.7314/apjcp.2015.16.16.7381](https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.16.7381).
23. Dhananjaya C, Kumari M.K K. Comparison of Manual Liquid Based Cytology and Conventional Pap Smear in Cervical Cancer Screening. *National Journal of Laboratory Medicine*. 2017. 6(2):32–7. DOI: [10.7860/NJLM/2017/26632:2221](https://doi.org/10.7860/NJLM/2017/26632:2221).
24. Haghighi F, Ghanbarzadeh N, Ataee M, Sharifzadeh G, Mojarrad JS, Najafi-Semnani F. A comparison of liquid-based cytology with conventional Papanicolaou smears in cervical dysplasia diagnosis. *Advanced Biomedical Research*. 2016. 5:162. DOI: [10.4103/2277-9175.192735](https://doi.org/10.4103/2277-9175.192735).
25. Hashmi AA, Naz S, Ahmed O, Yaqeen SR, Irfan M, Asif MG, et al. Comparison of Liquid-Based Cytology and Conventional Papanicolaou Smear for Cervical Cancer Screening: An Experience From Pakistan. *Cureus*. 2020. 12(12): e12293. DOI: [10.7759/cureus.12293](https://doi.org/10.7759/cureus.12293).
26. Atla B, Prasad U, Botta VSK, Namballa U, Pujari L, Lalam N. Comparative study of conventional Pap smear and liquid based cytology as a screening method for cervical cancer. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2021. 28;9(8):2439. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20213096>.



27. Ezzat N, Abusinna E. Comparison between conventional Pap smear and liquid-based cytology in cervical cancer screening. *Egyptian Journal of Pathology*. 2019;39(2):280. DOI: [10.4103/gmit.gmit_118_22](https://doi.org/10.4103/gmit.gmit_118_22).
28. Ranjana H, Sadhna S. Comparison of conventional pap smear versus liquid based cytology in a diagnostic centre of central Madhya Pradesh. *Indian Journal of Pathology and Oncology*. 2016;3(1):42. DOI: [10.4103/gmit.gmit_118_22](https://doi.org/10.4103/gmit.gmit_118_22).
29. Kaban I, Bacanakgil BH, Koca S. The comparison of two methods in cervical smear screening — which method is better for smear adequacy rates? *Ginekologia Polska*. 2021. 92(5):335–8. DOI: [10.5603/GP.a2020.0185](https://doi.org/10.5603/GP.a2020.0185).
30. Honarvar Z, Zarisfi Z, Salari Sedigh S, Masoumi Shahrabak M. Comparison of conventional and liquid-based Pap smear methods in the diagnosis of precancerous cervical lesions. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022. 42(6):2320-2324. DOI: [10.1080/01443615.2022.2049721](https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2049721).
31. Dasgupta S. The Efficiency of Cervical Pap and Comparison of Conventional Pap Smear and Liquid-Based Cytology: A Review. *Cureus*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.48343>.



COMPARISON OF CONVENTIONAL PAP SMEAR AND LIQUID-BASED CYTOLOGY IN DETECTING CERVICAL ABNORMALITIES

Šećerović Đ.

ABSTRACT

Cervical cancer represents one of the most common types of cancer in women, requiring early diagnosis to reduce prevalence and mortality rates. The Pap smear plays a crucial role in the early diagnosis of precancerous lesions. The conventional Pap smear method has long been used for early lesion detection, while the LBC method is increasingly being used as an alternative method with potential advantages.

In research, the conventional Pap smear has shown lower efficacy compared to the LBC method. The LBC method yielded a higher percentage of satisfactory samples and demonstrated greater sensitivity and specificity in the identifying various cervical abnormalities. Similar findings were found in Japanese research. However, there are studies that have shown opposite results, emphasizing the specificity of the conventional method. Some studies have shown that the conventional Pap smear method has a greater ability to detect ASC-US, while in others, the results were similar or in favor of the LBC method.

The LBC method stands out for its higher diagnostic sensitivity, especially in detecting various types of cervical abnormalities, while the conventional Pap smear method maintains its specificity, particularly in diagnosing LSIL. The LBC method has the advantage of better sample representativeness and fewer unsatisfactory samples.

CORRESPONDING AUTHOR

Delila Šećerović, Bsc. MLD,

Tel. 061/224-123

E-mail: delilaasecerovic@gmail.com





KORELACIJA IZMEĐU NIVOVA ANTI-MÜLLEROVOG HORMONA I POZITIVNOG REZULTATA TRUDNOĆE KOD IVF PACIJENTICA

Adna Rihić

PZU“BONA DEA IVF“ klinika

SAŽETAK

UVOD: Nivo Anti-mullerovog (AMH) hormona je različit tokom različitih faza života što je u korelaciji sa regrutacijom folikula koji ne raste. Pretpostavlja se da je vrhunac vrijednosti AMH u 20-tim godinama života, te nakon toga vrijednost počinje da opada do menopauze. Postoje velike kontroverze u vezi koncentracije AMH. Cilj je prikazati vrijednost AMH kod IVF pacijentica i uporediti dobivene vrijednosti u odnosu na dob ispitanika, te kako sama vrijednost AMH hormona može da se odrazi na pozitivan nalaz trudnoće.

MATERIJAL I METODE: Studija obuhvata 100 ispitanica koje su se javile u BONA DEA IVF kliniku u periodu od 2022 i 2023. godine kojima je određene nivo AMH hormona iz seruma i koje su odabrane metodom slučajnog izbora. Najmlađa ispitanica koja je uključena u istraživanje ima 25 godina, dok najstarija ispitanica ima 44 godine.

REZULTATI: Od ukupnog broja ispitanika, 59 je ostvarilo pozitivan test trudnoće, a 41 negativan. Najbolje rezultate u pogledu dobi ostvarila je grupa mlađih od 35. Najbolje rezultate u odnosu na nivo hormona grupa od 1,1 do 3,0 ng/mL.

ZAKLJUČAK: AMH hormon, iako hormon izbora prilikom ispitivanja faktora u korelaciji sa neplodnošću, još uvijek se ne može zvanično navesti kao pokazatelj uspješnosti IVF postupka. AMH nam je od znatne koristi ukoliko je nizak kod mlađih pacijentica i visok kod starijih pacijentica. Visok AMH hormon rezultira većim brojem aspiriranih jajnih stanica tokom IVF postupka, pa samim tim pacijenti imaju priliku za više pokušaja, pa je stopa pozitivnih testova veća.

Autor za korespondenciju:

Adna Rihić MA, dipl. ing. MLD

PZU“BONA DEA IVF“ klinika

Tel. 062/929-384

E-mail: adna_rihic@hotmail.com





UVOD

Antimullerov hormon pripada grupi TGF-beta faktora rasta, a po svome sastavu je peptid. U 5. Sedmici embrionalnog razvoja sintetiše se kod muškaraca u Sertolijevim ćelijama testisa. U toku gestacije, tačnije u 36. Nedjelji se eksprimira u jajnicima žena. U primarnim i preantralni folikulima se eksprimira sve do menopauze, dok ga nema u FSH zavisnim i atretičnim folikulima. AMH hormon prelazi u krv iz koje i mjerimo njegovu koncentraciju (1).

Nivo AMH hormona je različit tokom različitih faza života što je u korelaciji sa regrutacijom folikula koji ne raste. Pretpostavlja se da je vrhunac vrijednosti AMH u 20-tim godinama života, te nakon toga vrijednost počinje da opada do menopauze. Postoje velike kontroverze u vezi koncentracije AMH. U nekim studijama zabilježena je korelacija između gojaznosti i niskog AMH. Također upotreba hormonske kontracepcije je još uvijek velika zagonetka. Naime, određeni autori smatraju da nema povezanosti između nivoa serumskog AMH i estrogen progestina, dok su pak drugi uočili smanjenje od 29 do 50%. Razlog je, pretpostavlja se, supresija sekrecije gonadotropina (2,3).

Nivo AMH varira i kod različitih etničkih skupina. Kod bijele rase zabilježena je viša vrijednost AMH u odnosu na Kineskinje, Afrikanke i žene iz južne Azije (4).

Na ekspresiju AMH utiču i genetske mutacije gena BRCA1, FMR1 i MTHFR C677T genotipa (5). AMH je također proučavan kod krioprezervacije embriona gdje je nizak AMH povezan sa nižim šansama za krioprezervaciju embriona, te obrnuto (6).

Nivo AMH hormona povezan je često i sa produktivnom patologijom kao što je sindrom policističnih jajnika (PCOS). Kod žena sa sindromom policističnih jajnika zabilježene su više vrijednosti AMH hormona u serumu u odnosu na zdravu populaciju. U ovom slučaju AMH nam je dobar dijagnostički parametar kod osoba koje nisu seksualno aktivne, gojaznih i slabo ehogenih pacijenata, odnosno kod onih pacijenata kojima je teško izmjeriti AFC i procijeniti stanje jajnika (7).

Kod poremećaja spolnog razvoja (DSD), pored određivanja testosterona koristimo i AMH kao marker. DSD su stanja gdje se u neskladu nalaze unutrašnji ili spoljni gonadni spolovi. Kod ovih pedijatrijskih pacijenata koji imaju 46, XY nivo AMH je normalan ili visok kod defekta sinteze



androgena, dok je nizak kod gonadalne disgeneze. Kod 46, XX novorođenčadi koristimo AMH kao parametar za dijagnozu ovotestikularne DSD gdje nam nivo AMH služi kao pokazatelj tkiva testisa. Nivoi AMH su također niski kod mutacije gene istoimenog hormona što dovodi do perzistentnog Müllerian duct sindroma (8). Iako je još uvijek ova tematika nedovoljno istražena, cilj je prikazati vrijednost AMH kod IVF pacijentica i uporediti dobivene vrijednosti u odnosu na dob ispitanika, te kako sama vrijednost AMH hormona može da se odrazi na pozitivan nalaz trudnoće.

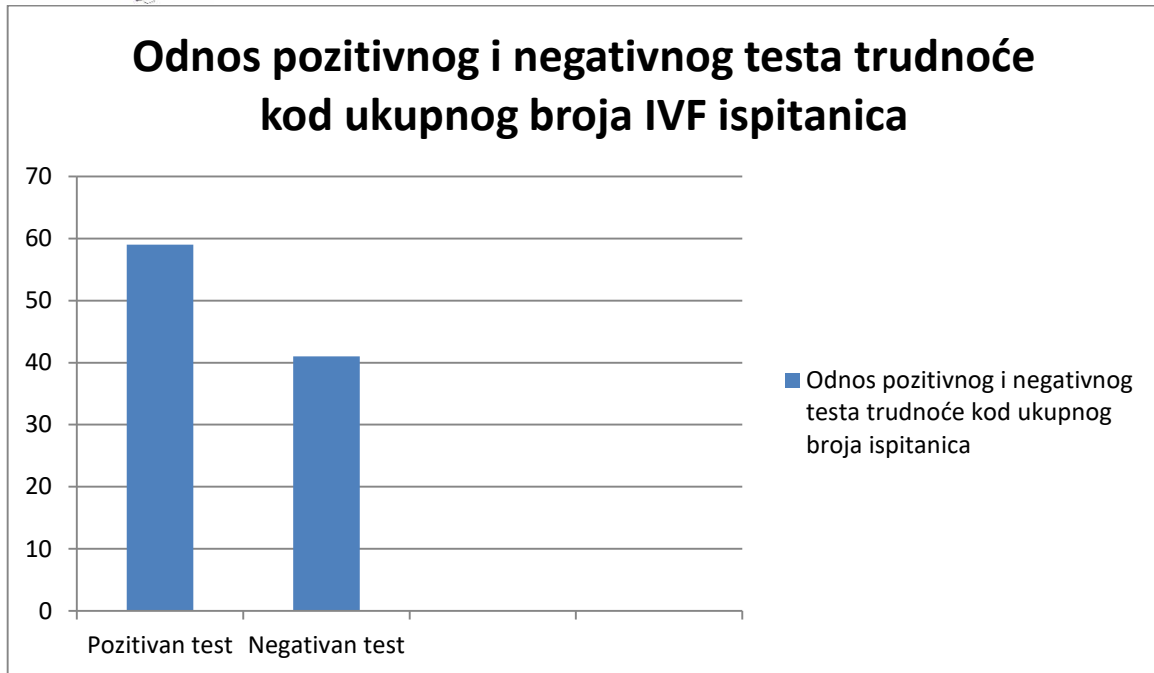
MATERIJAL I METODE

Studija obuhvata 100 ispitanica koje su se javile u BONA DEA IVF kliniku u periodu

od 2022. i 2023. godine kojima je određen nivo AMH hormona iz seruma i koje su odabrane metodom slučajnog izbora. Najmlađa ispitanica koja je uključena u istraživanje ima 25 godina, dok najstarija ispitanica ima 44 godine. Rezultati su prikazani pomoću tabela i grafikona.

REZULTATI

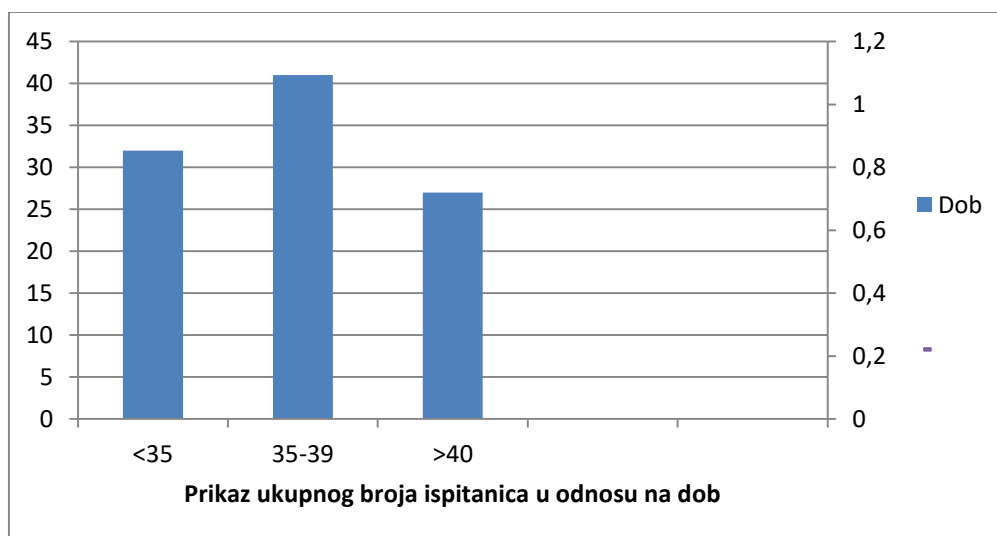
Istraživanje je obuhvatilo 100 pacijentica u dobi od 25 do 44 godine koje su se javile u PZU "BONA DEA IVF" kliniku u Sarajevu u periodu od 2022. do 2023. godine sa utvrđenom dijagnozom neplodnosti. Podaci o vrijednostima hormona prikupljeni su iz kartona pacijentica odabranih metodom slučajnog izbora, a čije su vrijednosti AMH dobivene iz seruma krvi.



Grafikon 1. Prikaz negativnog i pozitivnog testa trudnoće kod 100 IVF ispitanica

Nakon provedenog postupka IVF, od ukupnog broja ispitanih pacijentica 59 je ostvarilo pozitivan test na trudnoću, dok je 41 pacijentica imala negativan test na trudnoću. Ovaj poredak pozitivnih i

negativnih testova izvršen je neovisno o razini AMH hormona i važno je napomenuti da su ovi rezultati koji su dobiveni prilikom prvog embriotransfera (Grafikon 1).

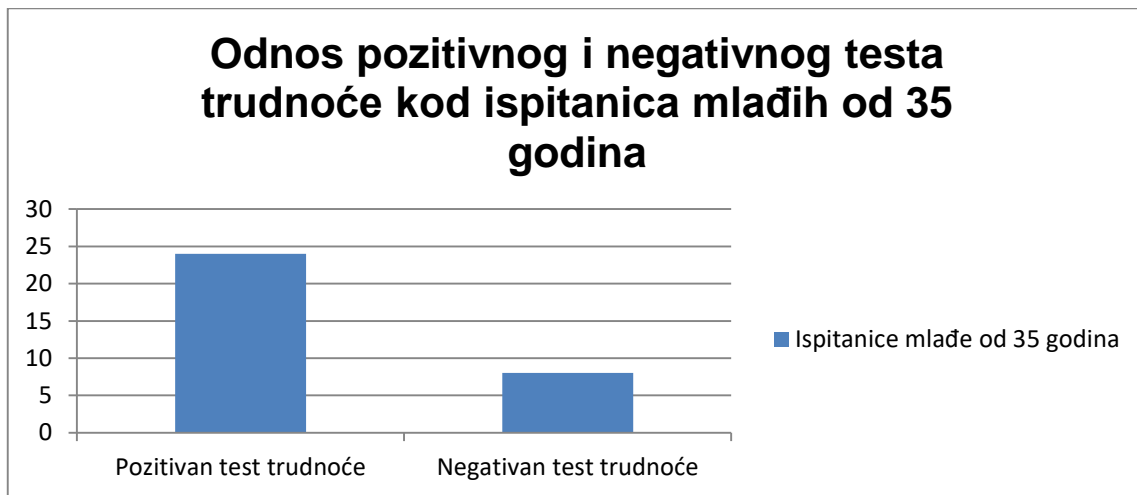


Grafikon 2. Prikaz ukupnog broja ispitanica u odnosu na dob



Ispitane pacijentice grupisane su u tri grupe u odnosu na dob. Jednu grupu su sačinjavale pacijentice mlađe od 35 godina, druga grupa su pacijentice u dobi od 35 do 39 godina, te treća grupa su pacijentice preko 40 godina. Od 100 pacijentica, u grupi mlađih od 35 nalazi se 32 pacijentice, u grupi od 35 do 39 godina nalazi se 41 pacijentica, te u grupi

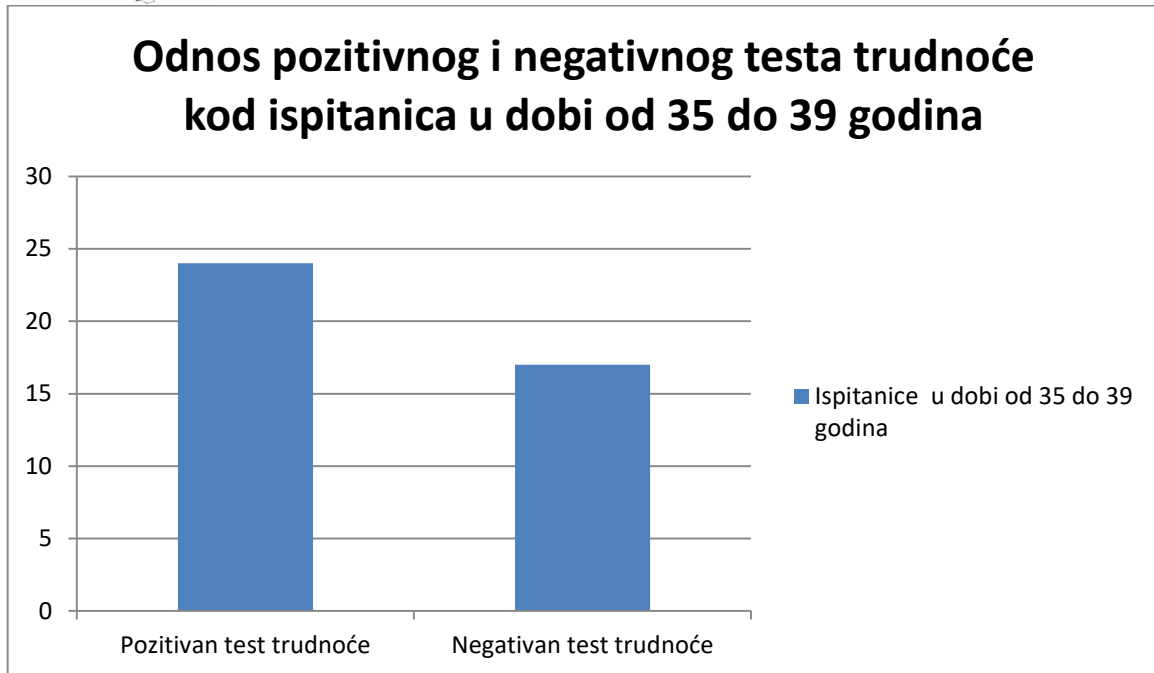
pacijentica od 40 godina i više nalazi se 27 pacijentica. Najveća grupa pacijentica je u dobi od 35 do 39, te se najčešće pacijentice javljaju u dobi od 35 do 37 godina, pretpostavlja se da se to dešava zbog svijesti o tome da kvalitet jajnih stanica nakon 35 godine opada (Grafikon 2).



Grafikon 3. Prikaz odnosa pozitivnog i negativnog test kod ispitanih mlađih od 35 godina

U grupi ispitanica mlađih od 35 godina zabilježen je pozitivan test trudnoće kod 24 pacijentice, dok je 8 ispitanih ostvarilo negativan rezultat. Najbolji odnos pozitivnih i negativnih testova zabilježen je u ovoj grupi, što nam govori koliko važnu

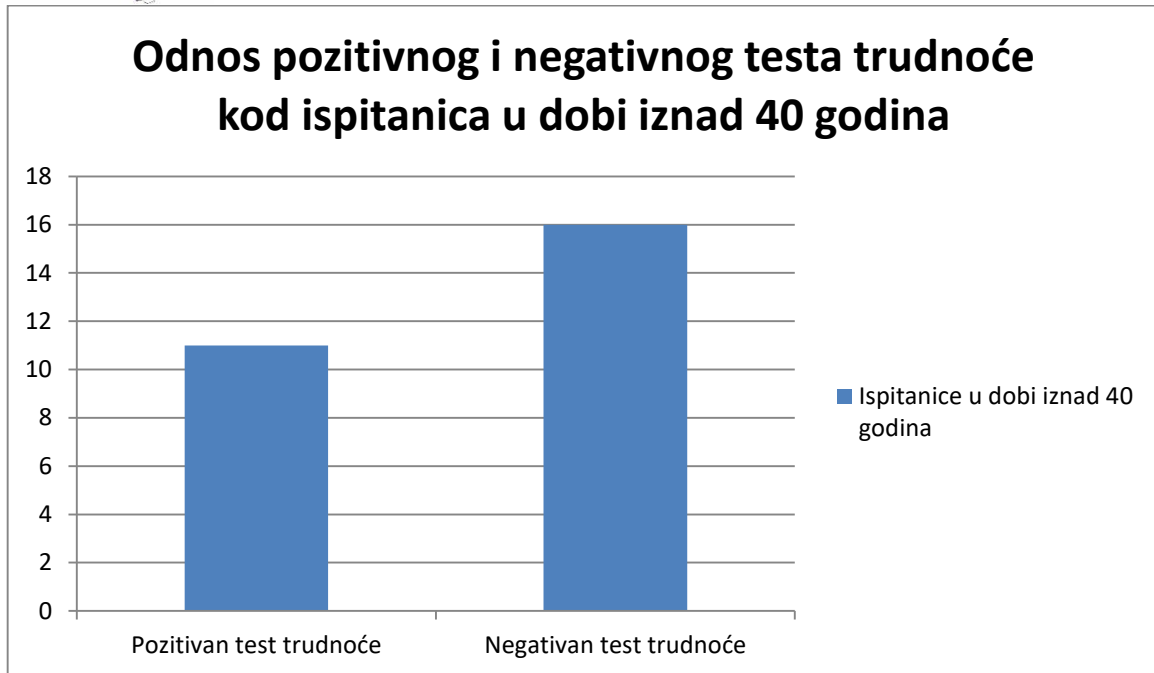
ulogu igra dob pacijentice. Kod pacijentica mlađih od 35 godina prilikom aspiracije jajnih ćelija, u većini slučajeva dobiju se kvalitetnije jajne stanice, kao i veći broj jajnih stanica što je omogućilo i bolji krajnji ishod (Grafikon 3).



Grafikon 4. Prikaz odnosa pozitivnog i negativnog test kod ispitanih od 35 do 39 godina

U grupi ispitanih u dobi od 35 do 39 godina, od ukupnog broja od 41 ispitanih, pozitivan rezultat zabilježen je kod 24 ispitanih, dok je kod 17 zabilježen negativan rezultat. Najveći broj pacijentica zabilježen je u ovoj

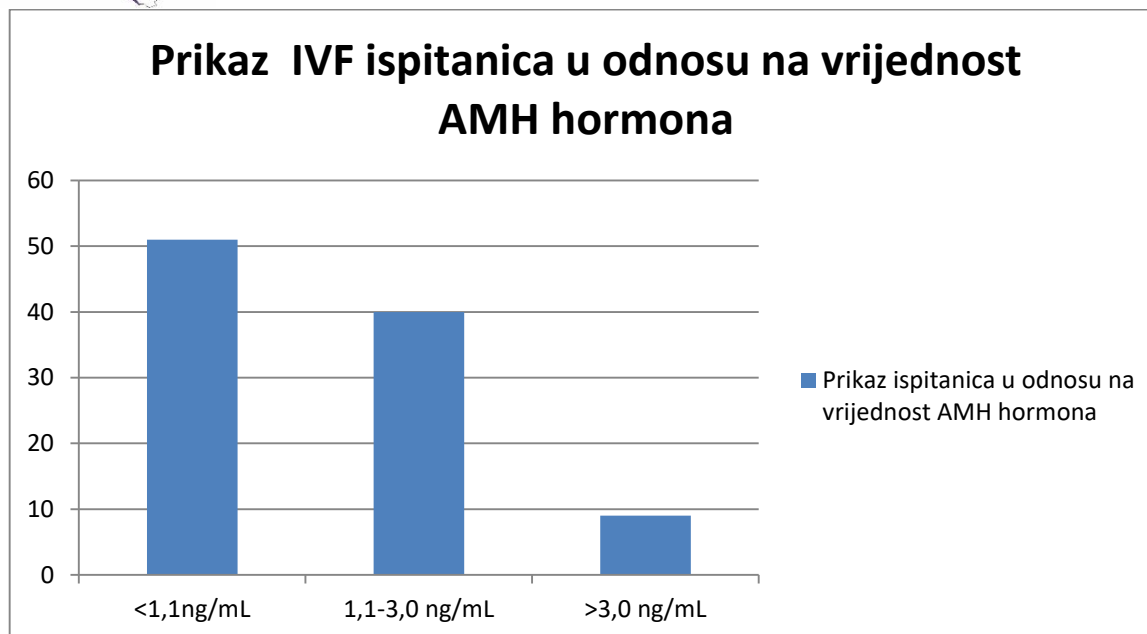
grupi. Obzirom da je kvalitet jajnih stanica nešto lošiji u odnosu na pacijentice mlađe od 35 godina, zabilježen je i porast negativnih testova trudnoće (Grafikon 4).



Grafikon 5. Prikaz odnosa pozitivnog i negativnog test kod ispitanih u dobi iznad 40 godina

Grupu ispitanih u dobi od 40 i više godina čine 27 ispitanih. U ovoj grupi više je ispitanih sa negativnim testom trudnoće, njih 16, dok je 11 ispitanih ostvarilo pozitivan test trudnoće. U odnosu na prethodne grupe, u grupi iznad 40 godina

zabilježen je dosta lošiji odnos pozitivnih i negativnih testova trudnoće. Pored toga što ispitanice u ovoj dobi imaju najveće izgleda za negativan test trudnoće, također imaju i povećane šanse za negativnim ishodiima trudnoće (Grafikon 5).



Grafikon 6. Prikaz IVF ispitanica u odnosu na vrijednost AMH hormona

Na osnovu vrijednosti AMH hormona, ispitanice su svrstane u tri kategorije. Prvu kategoriju čine ispitanici čija vrijednost AMH hormona iznosi ispod 1,1 ng/mL. Drugu skupinu čine ispitanici čiji je nivo hormona nešto viši, odnosno od 1,1 do 3,0 ng/mL. U treću skupinu su svrstani ispitanici sa najboljim rezultatom AMH hormona iznad 3,0 ng/mL. Od ukupnog broja ispitanih,

najviši nivo hormona iznosio je 8,06 ng/mL, dok je najniži zabilježen 0,04 ng/mL. Od 100 ispitanih IVF pacijenata, njih 51 ima nivo AMH hormona ispod 1,1 ng/mL, 40 ispitanih nalazi se u skupini nivoa hormona od 1,1 do 3,0 ng/mL, dok samo 9 ispitanih ima nivo hormona iznad 3,0 ng/mL (Grafikon 6).

Tabela 1. Odnos pozitivnog i negativnog rezultata testa za trudnoću sa vrijednostima**AMH nižim od 1,1 ng/mL kod različitih dobnih skupina.**

Dobna skupina	Pozitivan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH nižim od 1,1 ng/mL	Negativan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH nižim od 1,1 ng/mL
<35 godina	8	5
35-39 godina	10	11
>40 godina	6	11



U Tabeli 1. prikazana je grupa sa AMH vrijednostima nižim od 1,1 ng/mL, te odnos pozitivnog i negativnog testa trudnoće sa navedenim vrijednostima kod različitih dobnih skupina. Od 51 ispitanih sa AMH vrijednostima nižim od 1,1 ng/mL, zabilježena su 24 pozitivna testa trudnoće, te 27 negativnih rezultata. U pogledu na dobnu skupinu sa navedenom vrijednošću

AMH, od 24 pozitivna testa, 8 ispitanih je iz skupine mlađih od 35 godina, 10 iz skupine od 35 do 39 godina, dok samo 6 ispitanih ima više od 40 godina. U skupini negativnih rezultata, jednak broj je zabilježen u dobi od 35 do 39, kao i kod ispitanih u dobi iznad 40, a iznosi 11. Najmanje negativnih rezultata zabilježeno je kod pacijentica mlađih od 35 godina, samo njih 5.

Tabela 2. Odnos pozitivnog i negativnog rezultata testa za trudnoću sa vrijednostima AMH od 1,1 do 3,0 ng/mL kod različitih dobnih skupina.

Dobna skupina	Pozitivan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH od 1,1 do 3,0 ng/mL	Negativan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH od 1,1 do 3,0 ng/mL
<35 godina	13	1
35-39 godina	13	5
>40 godina	4	4

U Tabeli 2. prikazani su ispitanici sa vrijednostima AMH hormona od 1,1 do 3,0 ng/mL, dakle 40 ispitanih. Od 40 ispitanih sa vrijednostima AMH hormona od 1,1 do 3,0 ng/mL, 30 IVF pacijentica ostvarilo je pozitivan test trudnoće, dok preostalih 10 nije. U dobnj skupini mlađih od 35 i od 35 do 39 godina, zabilježeno je 13 pozitivnih testova, dok je taj broj kod pacijentica starijih od 40 godina bio znatno manji i

iznosio je samo 4 pozitivna testa. Od 10 ispitanih koji nisu ostvarili pozitivan test, najviše ih je bilo u skupini od 35 do 39 godina i taj broj je iznosio 5. Slična vrijednost zabilježena je i kod pacijentica u dobi od 40 godina, njih 4 nije ostvarilo pozitivan test, dok samo 1 pacijentica iz grupe mlađih od 35 godina nije ostvarila pozitivan rezultat.



Tabela 3. Odnos pozitivnog i negativnog rezultata testa za trudnoću sa vrijednostima AMH višim od 3,0 ng/mL kod različitih dobnih skupina.

Dobna skupina	Pozitivan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH od 3,0 ng/mL	Negativan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH od 3,0 ng/mL
<35 godina	3	2
35-39 godina	1	2
>40 godina	1	0

U Tabeli 3. prikazan je najmanji broj ispitanica svrstan sa vrijednostima AMH iznad 3,0 ng/mL, samo njih 9. Pozitivan test trudnoće zabilježen je kod 3 IVF ispitanice mlađe od 35 godina, te samo po 1 ispitanica u skupinama od 35 do 39 godina i starijih od 40 godina. Po 2 ispitanice nisu ostvarile pozitivan test iz dobnih skupina mlađih od 35 godina i od 35 do 39 godina. U skupini starijih od 40 godina nisu zabilježene ispitanice sa negativnim testom. Ispitanice sa ovom razinom AMH rijetko se javljaju sa problemima sa neplodnošću, jer u većini slučajeva mogu ostvariti prirodnu trudnoću. Rijetki su slučajevi da pacijentice iznad 40 godina imaju navedenu vrijednost AMH hormona.

DISKUSIJA

Iako pri spomenu riječi neplodnost prvi biomarker koji određujemo je svakako

AMH, nažalost on nam ipak ne može sa sigurnošću predvidjeti pozitivan test trudnoće. AMH hormon ima prednost nad drugim biomarkerima jer pacijentice sa boljim rezultatom AMH bolje odgovaraju na terapiju tokom IVF stimualacije jajnika. Kod starijih pacinetica, visok AMH može rezultirati većom stopom živorođene djece. Kod pacijentica sa niskim serumskih AMH, zabilježen je manji broj krioprezervacije blastocista nakon IVF (5).

Istraživanja su pokazala da je kod žena mlađih od 35 godina, šanse za trudnoću su više u korelaciji sa FSH, dok kod starijih pacijentica ipak je bolji biomarekr AMH (10). Kada je razina AMH hormona preniska kod pacijentica iznad 36 godina, one još uvijek imaju šansu da ostvare pozitivan IVF ishod (11).



Mnogi pacijenti zbog smanjenog nivoa AMH hormona ne žele se podvrgnuti IVF, jer očekuju negativan ishod, no, kod mlađih pacijentica sa endometriozom, koje su kao posljedicu imale smanjen nivo jajnih stanica, te nizak AMH hormon, ipak su ostvarile trudnoću, te su embrioni bili kvalitetni (12).

Pacijentice sa višim AMH hormonom tokom IVF stimualacije imaju veći broj aspiriranih jajnih stanica sa boljom kvalitetom, te samim tim imaju više prilika za više embrio transfera, pa i većom stopom oplodnje (13).

ZAKLJUČAK

AMH hormon, iako hormon izbora prilikom ispitivanja faktora u korelaciji sa neplodnošću, još uvijek se ne može

zvanično navesti kao pokazatelj uspješnosti IVF postupka. AMH nam je od znatne koristi ukoliko je nizak kod mlađih pacijentica i visok kod starijih pacijentica. Visok AMH hormon rezultira većim brojem aspiriranih jajnih stanica tokom IVF postupka, pa samim tim pacijenti imaju priliku za više pokušaja, pa je stopa pozitivnih testova veća.

Ipak dob pacijentica igra veću ulogu u odnosu na AMH. Visok AMH rijetko je zabilježen kod pacijentica iznad 40 godina. Mlađe ispitanice čak i sa nižim AMH imaju veću šansu za oplodnju u odnosu na starije pacijentice. Međutim, nizak nivo AMH hormona još uvijek ne bi trebao biti faktor zbog kojeg pacijenti ne mogu ili ne žele pristupiti IVF postupku, jer je ova tematika još uvijek nedovoljno istražena.



LITERATURA

1. Hampl R, Šnajderová M, mardešić T. Antimüllerian Hormone (AMH) Not Only a Marker for Prediction of Ovarian Reserve. *Physiological Research*. 2011 Apr 16;217–23.
2. Validate User [Internet]. academic.oup.com. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/20/3/370/731356>
3. Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2015 Dec;13(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687350/>
4. Huang J, Lin J, Gao H, Wang Y, Zhu X, Lu X, et al. Anti-müllerian Hormone for the Prediction of Ovarian Response in Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for IVF. *Frontiers in Endocrinology*. 2019 May 28;10.
5. Bedenk J, Vrtačnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [Internet]. 2020 Jan 1;37(1):89–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755000/>
6. Alanazi H, Bushaquer N, Ayyoub H, Dayoub N, Hassan S. Antimüllerian hormone (AMH) level and IVF/ICSI cycle outcome in expected poor responders. *Middle East Fertility Society Journal* [Internet]. Volume 23(Issue 3):Pages 246-250. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110569017302273?via%3Dihub>
7. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, Suchta K, Duszewska A, Smolarczyk K, et al. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Feb 4];22(22). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8619458/>
8. Josso N, Rey RA. What Does AMH Tell Us in Pediatric Disorders of Sex



- Development? *Frontiers in Endocrinology*. 2020 Sep 8;11.
9. Salama S, Sharaf M, Salem SM, Rasheed MA, Salama E, Elnahas T, et al. FSH versus AMH: age-related relevance to ICSI results. *Middle East Fertility Society Journal*. 2021 Aug 17;26(1).
 10. Gomez R, Schorsch M, Hahn T, Henke A, Hoffmann I, Seufert R, et al. The influence of AMH on IVF success. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015 Oct 8;293(3):667–73.
 11. Pacchiarotti A, Iaconianni P, Caporali S, Vitillo M, Meledandri, Monaco G, et al. Severe endometriosis: low value of AMH did not affect oocyte quality and pregnancy outcome in IVF patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020 Nov 1;24(22):11488–95.
 12. Vijay AS, Gopireddy MMR, Fyzullah S, Gollapalli P, Maheswar M, Rani U, et al. Association Between AMH Levels and Fertility/Reproductive Outcomes Among Women Undergoing IVF: A Retrospective Study. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2022 Jan 23;



CORRELATION BETWEEN ANTI- MÜLLERIAN HORMONE LEVELS AND POSITIVE PREGNANCY OUTCOMES IN IVF PATIENTS

Rihić A.

ABSTRACT

Introduction: The level of AMH hormone varies during different stages of life, correlating with follicle recruitment which declines over time. Peak AMH levels are presumed to occur in one's twenties, after which they gradually decrease until menopause. There are significant controversies regarding AMH concentration. The aim is to present the AMH levels in IVF patients and compare these values across different age groups, examining how AMH levels may influence the likelihood of a positive pregnancy outcome.

Materials and methods: The study includes 100 participants from BONA DEA IVF Clinic during 2022-2023. Serum AMH levels were randomly measured. The youngest participant was 25 years old, and the oldest was 44 years old.

Results: Of the total participants, 59 tested positive for pregnancy, while 41 tested negative. The best outcomes in terms of age were observed in the under 35 group. The highest pregnancy rates relative to hormone levels were found in the 1.1 to 3.0 ng/mL range.

Conclusion: Although AMH is a preferred hormone in assessing factors correlated with infertility, it cannot definitively predict IVF success. Low AMH levels benefit younger patients, whereas high levels benefit older patients. Elevated AMH results in more oocytes retrieved during IVF, increasing chances of success.

CORRESPONDING AUTHOR

Adna Rihic, MSc, MLT

BONA DEA IVF Clinic

Tel. 062/929-384

E-mail: adna_rhic@hotmail.com





KORELACIJA VOLUMENA PROSTATE I GLEASON SKORA SA BENIGNOM HIPERPLAZIJOM I KARCINOMOM

Harun Hodžić, Haris Husejinagić, Kenan Galijašević

Medicinski fakultet, Univerzitet u Zenici

SAŽETAK

Uvod: Zadnje istraživanje International Agency for Research on Cancer (IARC) iz 2020. godine procjenjuje ukupno 19,3 milijuna novih slučajeva raka u svijetu od kojih je 9,2 milijuna kod muškaraca. Na prvom mjestu kod muškaraca još uvijek je rak pluća (14,3%), zatim slijedi rak prostate (14,1%), dok je kod žena uvjerljivo najčešći rak dojke (24,5%). **Ciljevi istraživanja** su bili utvrditi stopu rasta benigne hiperplazije prostate (BHP) i karcinoma prostate (Ca prostate) sa godinama starosti; utvrditi odnos volumena prostate sa vrstom oboljenja; korelirati srednju vrijednost volumena prostate kod benigne hiperplazije prostate (BHP) i kod karcinoma prostate (Ca prostate).

Materijal i metode: Studija provedena u radu je retrospektivnog karaktera. Podaci su preuzeti iz protokola "Privatne dijagnostičke ordinacije dr Karabeg" Zenica, a odnose se na urološke pacijente koji su pregledani od strane urologa i radiologa. Broj pacijenata uključenih u studiju je 59, od tog broja 43 pacijenta su sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate, a 16 pacijenata je sa dijagnozom karcinoma prostate.

Rezultati: Sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate bilo je 72,9% pacijenata, a sa karcinomom 27,1%. Na osnovu χ^2 testa, utvrđena je statistički signifikantna razlika u odnosu životnog doba i vrste oboljenja ($p < 0,05$). Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu volumena prostate sa vrstom dijagnoze, što znači da je utvrđena blago niža vrijednost volumena prostate kod pacijenata sa karcinomom u odnosu na pacijente sa benignom hiperplazijom prostate.

Zaključak: Srednja vrijednost ukupnog PSA kod pacijenata sa benignom hiperplazijom je iznosila ($M=15,762$), slobodnog PSA ($M=1,108$), dok je srednja vrijednost Ratio iznosila ($M=13$). Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu volumena prostate sa ukupnim PSA. Volumen prostate je u umjerenom negativnoj korelaciji sa Gleasonovim skorom kod pacijenata sa karcinom prostate.

Ključne riječi: volumen, gleason skor, hiperplazija, karcinom, prostata

Autor za korespondenciju:

Kenan Galijašević, Doc dr. sc. Anatomija i histologija,

Medicinski fakultet, Univerzitet u Zenici;

Tel. 061/279-481

E-mail: kenangalijasevic@gmail.com





UVOD

Adenokarcinom prostate najučestaliji je rak muške populacije u razvijenim zemljama svijeta. Prema najnovijim podacima Registra za rak RH, rak prostate čini 19% od svih karcinoma, dok su na drugom mjestu pluća i traheja (16%) te debelo i završno crijevo (16%) (1).

Zadnje istraživanje International Agency for Research on Cancer (IARC) iz 2020. godine procjenjuje ukupno 19,3 milijuna novih slučajeva raka u svijetu od kojih je 9,2 milijuna kod muškaraca. Na prvom mjestu kod muškaraca još uvijek je rak pluća (14,3%), zatim slijedi rak prostate (14,1%), dok je kod žena uvjerljivo najčešći rak dojke (24,5%). Unatoč što ima vrlo visoku incidencu, mortalitet od raka prostate je relativno nizak (6,8%) što ga svrstava na 4. mjesto najčešćih uzroka smrti od raka u svijetu (2). Primjenjujući metodu standardizacije po dobi prema najvećem stepenu učestalosti (ASR) - sjeverna Europa je na prvom mjestu – 83, dok su južna i centralna Azija najmanje zahvaćeni -6.3. (3). 2020. godine zabilježeno je ukupno 375000 slučajeva smrti od raka prostate, dok najveći postotak smrtnosti imaju Latinska Amerika

i Karibi, a najmanji zemlje južne i središnje Azije (2,3).

Prostata specifični antigen (PSA) je najbolji biomarker koji pomaže u postavljanju dijagnoze. Ovaj marker je organspecifičan, odnosno vezan je uglavnom za patologiju prostate (po strukturi je glikoprotein kojeg stvaraju ćelije epitela acinusa i kanalića prostate), međutim povećane vrijednosti ne ukazuju nužno da se radi o raku prostate. Neka druga stanja poput benigne hiperplazije, prostatitisa, akutne retencije urina, hepatitisa C ili nakon ejakulacije, digitalnorektalnog pregleda i transuretralne resekcije povisuju PSA (4).

Jedan od glavnih problema u korištenju PSA za probir raka prostate je nedostatak specifičnosti, osobito kada su vrijednosti $<10 \mu\text{g/L}$. Posljedica ove slabe specifičnosti je da se veliki broj muškaraca može podvrgnuti nepotrebnoj biopsiji kako bi se potvrdila ili isključila malignost. Prema tome, 65–75 % muškaraca s razinom PSA u rasponu od $3/4\text{--}10 \mu\text{g/L}$ nema rak prostate koji se može otkriti biopsijom (5). Kako bi se poboljšala specifičnost i time smanjio broj nepotrebnih biopsija/ponovljenih biopsija, predloženo je nekoliko dodatnih ili



pomoćnih testova. To uključuje postotak slobodnog PSA, 4K rezultat i PCA3. Ključ za razvoj mnogih od ovih testova bilo je otkriće da PSA može postojati u više oblika. Rane studije pokazale su da PSA postoji u različitim oblicima u krvi. 70 do 90 % proteina je u kompleksu s inhibitorima serumske proteaze, posebno s α 1-antikimotripsinom. Preostalih 10%–30% postoji u slobodnom ili nevezanom stanju (6).

Ukoliko su nalazi PSA ili ostalih biomarkera povišeni, a nalaz digitorektalnog pregleda suspektan ili je slikovnim metodama nađena promjena na prostati potrebno je napraviti biopsiju prostate. Ograničeno povišenje PSA samo po sebi ne bi trebalo zahtijevati hitnu biopsiju. Nivo PSA treba provjeriti nakon nekoliko sedmica, u istom laboratoriju koristeći isti standardizirani test (bez manipulacija, infekcija urinarnog trakta, ejakulacije) (7).

Biopsija prostate izvodi se na dva načina: preporučeni transperinealni pristup ili transrektalni pristup. Stope otkrivanja raka, kada se izvode bez prethodnog snimanja s MRI, usporedivi su između dva pristupa, međutim, dokazi sugeriraju smanjen rizik infekcije transperinealnim putem (8,9). Danas se koristi shematska transrektalna biopsija uz transrektalni ultrazvuk i

uporabu biopsijske igle 18G te se uzima 10 do 12 uzoraka (bioptata). Kao pripremu za biopsiju nužni su periprostatički blok lokalnim anestetikom i preventiva infekcija pomoću kinolonskih antibiotika (10). Na temelju histološke arhitekture tumora dobivenog biopsijom koristi se Gleasonovo gradiranje utemeljeno konsenzusom ISUP-a (engl. International Society of Urological Pathology) prilagođeno 2014. godine. U Gleasonovom gradiranju koristi se 5 stepeni diferenciranosti raka gdje 1 stepen označava najdiferenciraniji, dok stepen 5 najmanje diferenciran oblik s najlošijom prognozom. Gleasonovu zbroj (GS) utvrđen biopsijom PCa uključuje Gleasonov stepen najopsežnijeg (primarnog) uzorka zbrojen s drugim najčešćim (sekundarnim) uzorkom, ako su prisutna dva. Ako je prisutan samo jedan uzorak, potrebno ga je udvostručiti da bi se dobio GS. U tablici 3 prikazano je gradiranje na temelju Gleasonovog zbroja koje ima veliki prognostički i terapijski značaj (10).

Ciljevi istraživanja su bili utvrditi stopu rasta benigne hiperplazije prostate (BHP) i karcinoma prostate (Ca prostate) sa godinama starosti; utvrditi odnos volumena prostate sa vrstom oboljenja; korelirati srednju vrijednost volumena prostate kod



benigne hiperplazije prostate (BHP) i kod karcinoma prostate (Ca prostate)

MATERIJAL I METODE

Studija provedena u radu je retrospektivnog karaktera. Podaci su preuzeti iz protokola "Privatne dijagnostičke ordinacije dr Karabeg" Zenica, a odnose se na urološke pacijente koji su pregledani od strane urologa i radiologa. Broj pacijenata uključenih u studiju je 59, od tog broja 43 pacijenta su sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate, a 16 pacijenata je sa dijagnozom karcinoma prostate.

Posmatrani parametri:

1. Volumen prostate kod pacijenata
2. Dob pacijenata
3. Vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA, tpsa)
4. Stadij tumora kod pacijenata sa karcinomom prostate

Svi pacijenti su zaštićeni u potpunosti. U rezultatima istraživanja nisu navedena imena pacijenata, prikazana je samo spolna i dobna struktura, te su isti samo poznati istraživaču.

Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi pacijenata korištena je Pearson-ov koeficijent korelacije u računanju korelacija između parametara praćenja, a razlike između grupa, spola i životnog doba statistički je testirana na osnovu χ^2 testa.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Istraživanjem je obuhvaćeno 59 pacijenata starosne dobi od 40 godina pa nadalje. Broj pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate je bio 43, a sa karcinomom prostate 16. Svi pacijenti su iz Zenice, pregledani od strane urologa i radiologa u privatnoj poliklinici dr Karabeg Zenica.

Tabela 1. Odnos oboljenja u odnosu na starosnu dob

Životno doba	Dijagnoza					
	BHP		Karcinom prostate		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
40 - 59 godina	2	3,4%	0	0,0%	2	3,4%
60 - 74 godine	22	37,3%	3	5,1%	25	42,4%
Preko 75 godina	19	32,2%	13	22,0%	32	54,2%
Ukupno	43	72,9%	16	27,1%	59	100,0%

$\chi^2=6,589$ (p=0,037)



U ukupnom uzorku, 54,2% su ispitanici stariji od 75 godina, od toga 32,2% sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate, a 22% sa dijagnozom karcinoma prostate. U životnom dobu od 60 – 74 godine, bilo je 42,4% pacijenata, od toga 37,3% sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate, a 5,1% sa karcinomom. U najmlađoj

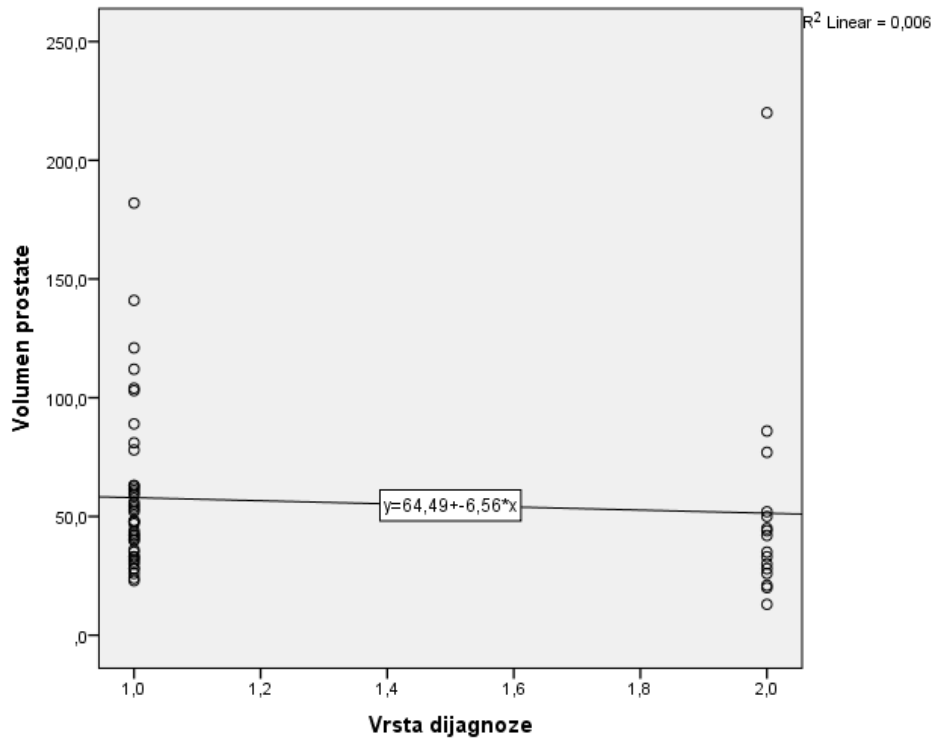
dobnoj grupi od 40 – 59 godina, bila su 3,4% pacijenata sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate. Sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate bilo je 72,9% pacijenata, a sa karcinomom 27,1%. Na osnovu χ^2 testa, utvrđena je statistički signifikantna razlika u odnosu životnog doba i vrste oboljenja ($p < 0,05$).

Tabela 2. Odnos volumena prostate sa vrstom oboljenja

Vrsta dijagnoze	Volumen prostate		
	Srednja vrijednost	Median	Standardna devijacija
BHP	57,9	48,0	33,6
Karcinom prostate	51,4	38,5	49,1

Srednja vrijednost volumena prostate kod pacijenata sa BHP je iznosila ($M=57,9$),

dok je kod pacijenata sa karcinomom bila niža ($M=51,4$).



Grafikon 1. Korelacija volumena prostate sa vrstom oboljenja

Na osnovu rezultata Pearsonovog testa korelacija utvrđena je umjerena negativna korelacija volumena prostate sa vrstom dijagnoze ($r = -0,077^*$). Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu

volumena prostate sa vrstom dijagnoze, što znači da je utvrđena blago niža vrijednost volumena prostate kod pacijenata sa karcinomom u odnosu na pacijente sa benignom hiperplazijom prostate.

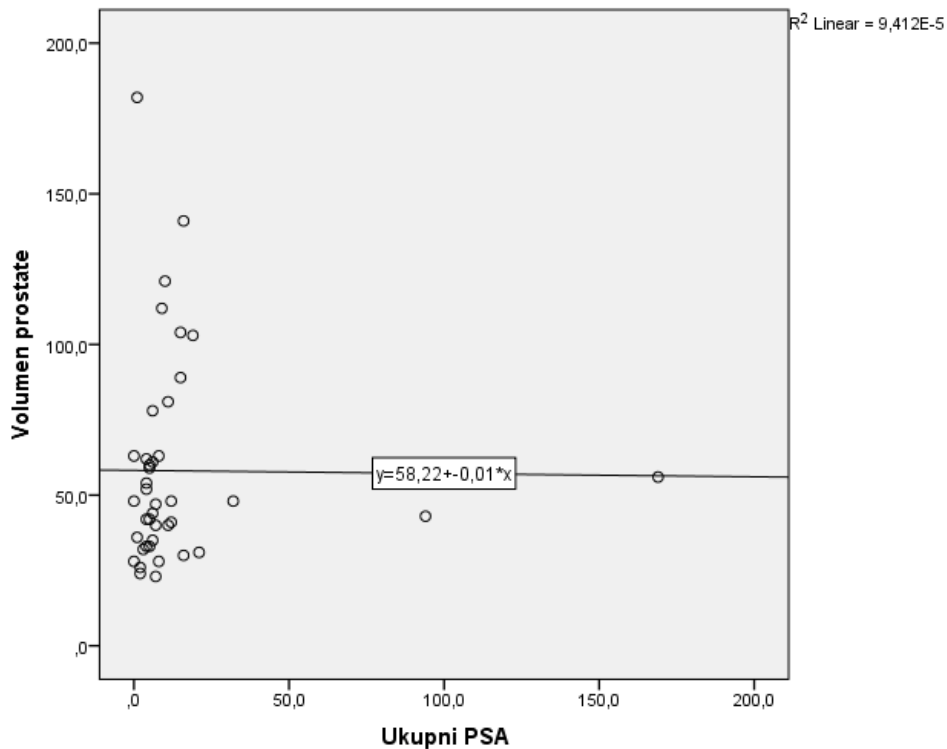
Tabela 3. Odnos Prostata specifičnog antigena pacijenata sa benignom hiperplazijom

PSA	Broj	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Standardna greška
TotalPSA	42	15,762	30,9128	4,7699
FreePSA	37	1,108	2,2704	0,3732
RatioPSA	36	13,000	8,6222	1,4370



Srednja vrijednost ukupnog PSA kod pacijenata sa benignom hiperplazijom je iznosila (M=15,762), slobodnog PSA

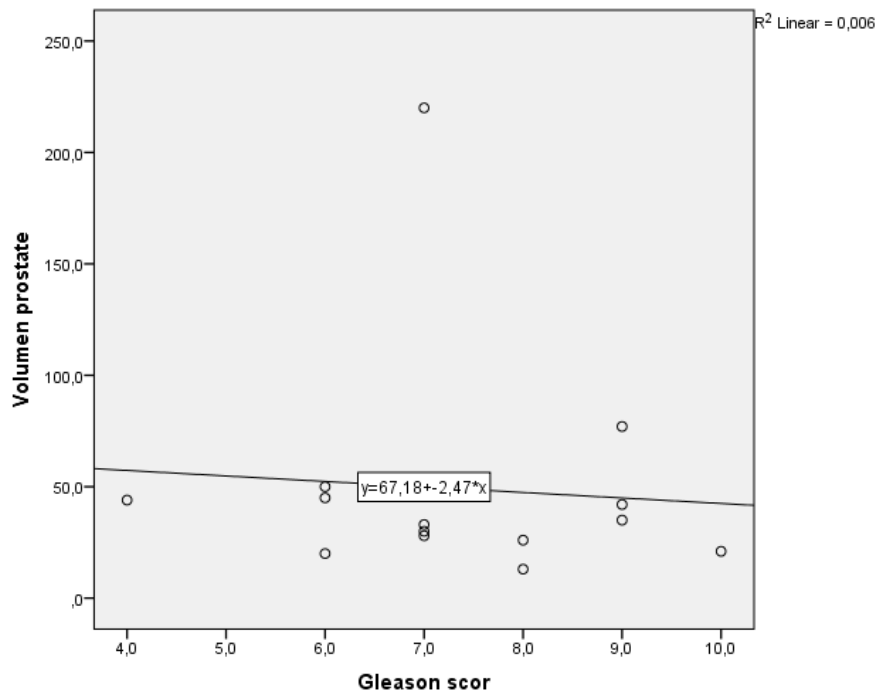
(M=1,108), dok je srednja vrijednost Ratio iznosila (M=13).



Grafikon 2. Odnos volumena prostate sa ukupnim PSA

Na osnovu rezultata Pearsonovog testa korelacija utvrđena je umjerena negativna korelacija volumena prostate sa ukupnim

PSA ($r=-0,010^*$). Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu volumena prostate sa ukupnim PSA.



Grafikon 3. Odnos volumena prostate sa Gleason skorom

Na osnovu rezultata Pearsonovog testa korelacija utvrđena je umjerena negativna korelacija volumena prostate sa Gleasonovim skorom ($r=-0,076^*$). Volumen prostate je u umjereoju negativnoj korelaciji sa Gleasonovim skorom kod pacijenata sa karcinom prostate.

DISKUSIJA

Relevantni izvori spominju da je rak prostate češći kod muškaraca starijih od 65 godina. U svijetu postoji 15% slučajeva s pozitivnom obiteljskom anamnezom raka prostate. Učestalost raka prostate usko je

povezana s dobi s najvišim stopama kod starijih muškaraca (11). Poznavajući indolentnu, neinvazivnu prirodu većine tipova raka prostate, kao i jednostavnu činjenicu da se čini da je bolest vjerojatnije povezana s godinama, a ne s drugim faktorima, može se zaključiti koji je najčešći razlog nastanka bolesti. Utjecaj raka prostate na javno zdravlje već je značajan i, s obzirom na brzo starenje svjetske populacije, može se samo povećati (12).

Ako su se ukupne stope smrtnosti od raka prostate smanjile tijekom 1990-ih, to je



uglavnom bilo zbog smanjenja broja smrtnih slučajeva među muškarcima kojima je dijagnosticirana udaljena bolest (13). Što se tiče benigne hiperplazije, benigna hiperplazija prostate (BHP) karakterizirana je pojavom poremećaja skladištenja urina i pražnjenja mjehura. Većina muškaraca starijih od 60 godina je pogođena u određenoj mjeri.

Povezanost volumena prostate sa karcinomom i benignom hiperplazijom se spominje u posljednjih nekoliko godina kroz unaprijeđenije terapije pacijenata oba oboljenja. Epidemiološki, češće oboljevaju pacijenti afroameričke populacije. U istraživanju skupine ljekara iz Nigerije, postojala je slaba pozitivna korelacija između volumena prostate i IPSS-a u muškaraca s BPH ($r = +0,109$; $P = 0,28$) (14).

Treba uzeti u obzir broj pacijenata koji su uzeti u istraživanje. U odnosu na karcinom prostate, volumen prostate ima negativnu korelaciju. Sistemski pregled pronašao je 41 članak koji izvještava o obrnutom (negativnom) odnosu između volumena prostate i učestalosti raka prostate. Veličine uzoraka kretale su se od 114 do 6692 bolesnika u ovim pojedinačnim institucionalnim i multiinstitucionalnim

studijama. Trideset i devet (95%) od 41 članka pokazalo je statistički značajan obrnuti odnos. Koliko znamo, ovo je prvi sustavni pregled o važnom kliničkom pitanju interakcije između veličine prostate i incidencije PCa. Rezultati pokazuju obrnuti odnos i stoga otkrivaju snažne dokaze da velike prostate mogu štititi PCA u usporedbi s manjim prostatama (15). Kombinacija MRI i histopatoloških tehnika daje novu metodu za precizno mjerenje sadržaja žljezdanog tkiva unutar periferne zone prostate. Nalazi ove pilot studije podupiru hipotezu o kompresiji periferne zone širećim prijelaznim područjem u velikim BHP prostatama, što dovodi do atrofije žljezdanog tkiva periferne zone. Budući da većina karcinoma prostate potiče iz periferne zone, ovaj dinamički proces može objasniti zaštitni učinak velikih BPH prostate protiv razvoja Pca (16).



ZAKLJUČAK

Od ukupno ispitivanog uzorka 54,2% su ispitanici stariji od 75 godina, od toga 32,2% sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate, a 22% sa dijagnozom karcinoma prostate. Srednja vrijednost ukupnog PSA kod pacijenata sa benignom hiperplazijom

je iznosila (M=15,762), slobodnog PSA (M=1,108), dok je srednja vrijednost Ratio iznosila (M=13). Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu volumena prostate sa ukupnim PSA. Volumen prostate je u umjerenom negativnoj korelaciji sa Gleasonovim skorom kod pacijenata sa karcinom prostate.



LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. Bilten br. 45. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, i sur. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
3. Gandaglia G, Leni R, Bray F, i sur. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(6):877-892.
4. Merriel SWD, Pocock L, Gilbert E, i sur. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Med*. 2022;20(1):54.
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, i sur. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384:2027–2035.
6. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, i sur. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2–10 ng/mL: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386–399.
7. Lam TBL, MacLennan S, Willemsse PM, i sur. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*. 2019;76(6):790-813.
8. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, i sur.. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*. 2017;104:11-21.
9. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, i sur.. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):20-28.
10. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN i sur. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2023.
11. Daniyal M, Zamir A S, Akram M, H M Asif, Sabira S, Asmatullah K.



Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(22):9575-8.

12. Shintaro N, Shingo H, Shinichi S, Takuma K, Juichi I, Yoshiyuki M, Hiroshi K, Hiroyuki N, Tomonori H., Management of prostate cancer in older patients, *Jpn J Clin Oncol* 2022 May 31;52(6):513-525.

13. Crawford E D, Epidemiology of prostate cancer., *Urology*. 2003 Dec 22;62(6 Suppl 1):3-12.

14. A E Obiesie, A M E Nwofor, C K Oranusi ,O O Mbonu., Correlation between prostate volume measured by ultrasound and symptoms severity score in patients with benign prostatic hypertrophy in

Southeastern Nigeria, *Niger J Clin Pract*. 2022 Aug;25(8):1279-1286.

15. Justine R Y, Werner T W de R., Any Correlation Between Prostate Volume and Incidence of Prostate Cancer: A Review of Reported Data for the Last Thirty Years., *Res Rep Urol* 2021 Oct 10;13:749-757.

16. Lin B, Irina K C, Matthew B, Jake Sellers, Luis B, Naseem H, Werner T W de Riese., Association between prostate size and glandular tissue volume of the peripheral zone via novel combined MRI and histopathology: possible pathophysiological implications on prostate cancer development, *Int Urol Nephrol* 2023 Apr;55(4):835-844.



THE CORRELATION OF PROSTATE VOLUME AND GLEASON SCORE WITH BENIGN HYPERPLASIA AND CARCINOMA

Hodžić H, Husejinagić H, Galijašević K.

ABSTRACT

Introduction: The latest research by the International Agency for Research on Cancer (IARC) from 2020 estimates a total of 19.3 million new cancer cases in the world, of which 9.2 million are in men. The first place among men is still lung cancer (14.3%), followed by prostate cancer (14.1%), while among women breast cancer is by far the most common (24.5%).

The aim: were to determine the rate of growth of benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (Ca prostate) with age; determine the relationship between the volume of the prostate and the type of disease; to correlate the mean value of prostate volume in benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (Ca prostate).

Material and methods: The study carried out in the paper is retrospective in nature. The data were taken from the protocol of the "Private diagnostic office of Dr. Karabeg" in Zenica, and refer to urological patients who were examined by urologists and radiologists. The number of patients included in the study is 59, of which 43 patients are diagnosed with benign prostatic hyperplasia, and 16 patients are diagnosed with prostate cancer.

Results: 72.9% of patients were diagnosed with benign prostatic hyperplasia, and 27.1% with cancer. Based on the χ^2 test, a statistically significant difference was found in the relationship between age and type of disease ($p < 0.05$). A moderately negative correlation was found in the relationship between the volume of the prostate and the type of diagnosis, which means that a slightly lower value of the volume of the prostate was found in patients with cancer compared to patients with benign prostatic hyperplasia.

Conclusion: The mean value of total PSA in patients with benign hyperplasia was ($M=15,762$), free PSA ($M=1,108$), while the mean value of Ratio was ($M=13$). A moderately negative correlation was found in the ratio of prostate volume to total PSA. Prostate volume is moderately negatively correlated with Gleason score in patients with prostate cancer.

Key words: volume, Gleason score, hyperplasia, cancer, prostate

CORRESPONDING AUTHOR

*Kenan Galijašević, assistant professor;
Department of Anatomy and histology
Faculty of Medicine, University in Zenica
Tel. 061/279-481
E-mail: kenangalijasevic@gmail.com*





ULOGA MIKROBIOTE CRIJEVA KOD SINDROMA IRITABILNOG KOLONA

Hadisa Babačić, Hena Mehmedović

Fakultet zdravstvenih studija, Univerzitet u Sarajevu

SAŽETAK

Sindrom iritabilnog crijeva (IBS) je kompleksan funkcionalni poremećaj gastrointestinalnog trakta koji se manifestira kroz hroničnu abdominalnu bol ili nelagodu, praćenu promjenama u funkciji crijeva. IBS se klasificira kao funkcionalni gastrointestinalni poremećaj (FGID), što znači da se simptomi ne mogu direktno pripisati detektiranim strukturnim ili metaboličkim abnormalnostima. Osnovni simptomi uključuju abdominalnu bol ili nelagodu, promjene u defekaciji, učestalosti stolice ili izgledu stolice. IBS se dijagnosticira na osnovu kliničkih kriterija, najpoznatiji su Rome IV kriterijumi, koji zahtijevaju ponavljajuću abdominalnu bol najmanje jednom nedjeljno u protekla tri mjeseca, uz prisustvo dva ili više povezanih simptoma. Patofiziologija IBS-a je složena i multifaktorska, uključujući genetske, gastrointestinalne, neurološke faktore te ulogu mikrobioma crijeva. Nedavna istraživanja su usmjerena na ulogu crijevnog mikrobioma u patogenezi IBS-a, istražujući disbiozu, promjene u motilitetu crijeva, inflamaciju sluznice i ulogu centralnog nervnog sistema. Antibiotici igraju značajnu ulogu u istraživanju IBS-a, jer studije pokazuju da izloženost antibioticima može biti faktor rizika za razvoj ovog sindroma. Antibiotici mijenjaju sastav mikrobiote crijeva, smanjujući raznolikost i promičući rast patogenih bakterija poput Enterobacteriaceae, što može doprinijeti upalnim procesima u crijevima. Terapijski pristupi koji ciljaju modulaciju mikrobiote, kao što su probiotici, prebiotici, simbiotici i određeni antibiotici (kao što je rifaksimín), pokazali su se korisnima u liječenju određenih podskupina pacijenata s IBS-om. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se bolje razumjela kompleksna interakcija između mikrobiote crijeva i patogeneze IBS-a, što može dovesti do razvoja personaliziranih terapijskih pristupa za pacijente s ovim sindromom.

Ključne riječi: *IBS, FGID, abdominalna bol, promjene u defekaciji, mikrobiom crijeva, disbioza, antibiotici, probiotici, rifaksimín, personalizirani pristupi.*

Autor za korespondenciju:

Hadisa Babačić, dipl. ing. MLD,

Tel. 062/047-702

E-mail: hadisa.babacic@fzs.unsa.ba





1. UVOD

Sindrom iritabilnog crijeva (IBS) je složen funkcionalni poremećaj gastrointestinalnog trakta (FGID) koji se manifestira kroz hroničnu abdominalnu bol ili nelagodu, praćenu promjenama u funkciji crijeva. IBS nije povezan s strukturnim ili biohemijskim abnormalnostima koje su detektirane trenutnim dijagnostičkim alatima, i karakterizira ga abdominalna bol ili nelagoda, nepravilnosti u stolici i nadutosti (1).

1.1 Patofiziologija IBS-a

Patofiziologija IBS-a uključuje disfunkciju autonomnog nervnog sistema (ENS), gastrointestinalne, okolišne i genetske faktore. ENS igra važnu ulogu u gastrointestinalnoj funkciji i disregulacija ENS-a povezana je s nekoliko probavnih poremećaja. Osovina mozak-crijeva je naziv za dvosmjerni odnos između nervnog sistema i crijeva. Signalizacija duž ovih putanja stvara složenu neuronsku, hormonsku i imunološku mrežu, omogućavajući dvosmjernu regulaciju gastrointestinalnog i središnjeg nervnog sistema (2).

1.2 Faktori uključeni u patofiziologiji IBS-a

Deregulacija ose mozak-crijeva modificira motoričke, senzorske, autonomne i sekretorne funkcije gastrointestinalnog sistema, što zauzvrat mijenja intestinalnu pokretljivost, propusnost crijeva, visceralnu osjetljivost i sistem crijevne mikrobiote, faktori koji su uključeni u patogenezu IBS-a. Promjene u intestinalnoj pokretljivosti koje su često prisutne kod IBS-a smatraju se posredovane promijenjenim metabolizmom serotonina (5-HT). Serotonin je oslobođan iz enterochromafinskih stanica ENS-a kako bi potaknuo peristaltiku crijeva te modificirao sekretorno i vazodilatatorno djelovanje. Deregulacija ENS-a može dovesti do povećane ili smanjene sekrecije 5-HT, što se može manifestirati kao dijareja ili zatvor, naročito (2).

2. Mikrobiota crijeva i njena uloga u homeostazi domaćina

Ljudski mikrobiom probavnog trakta je zajednica mikroorganizama koji naseljavaju gastrointestinalni trakt i sastoji se od otprilike 10^{14} bakterijskih stanica. Kod zdravih odraslih osoba, više od 90% bakterija u crijevima pripada četiri dominantna filuma, a to su Firmicutes, *Bacteroidetes*,



Actinobacteria i *Proteobacteria*. Mikrobiom probavnog trakta smatra se neophodnim "organom" unutar tijela s jasno definiranim metaboličkim i imunološkim funkcijama. Većina njegovih efekata posredovana je putem metabolita. Neki od najvažnijih uloga mikrobioma probavnog trakta uključuju metabolizam prehrambenih spojeva, sintezu vitamina, regulaciju imunološkog odgovora, održavanje integriteta intestinalne epitelne barijere te zaštitu od enteričkih patogena (3).

3. Savremeni koncept IBS-a: Evoluirajuća uloga mikrobioma probavnog trakta

Mehanizmi uključeni u patogenezi IBS-a obuhvataju visceralnu hiperosjetljivost, oštećenu pokretljivost crijeva, povećanu propusnost crijevne stijenke, emocionalne poremećaje i promjene u imunološkom sistemu. Koncept "osovine mikrobioma-probava-mozak" predložen je, podržavajući ključnu ulogu mikrobnog disbioza u razvoju simptoma IBS-a (4).

3.1 Mikrobiota i poremećaji motiliteta/osjetljivosti

Enteroendokrini sistem modulira motornu i senzornu funkciju crijeva putem sekrecije

neuropeptida i neurotransmitera. Bakterijski metaboliti su sposobni stimulirati proizvodnju nekoliko neuropeptida, uključujući neuropeptid Y, peptid YY, glukagonu-sličan peptid-1 (GLP-1), kolecistokinina i supstancu P (5).

3.2 Mikrobiota kao regulator stresa i emocionalnih odgovora

Fiziološki odgovor na stres posredovan je putem hipotalamičko-hipofizno-adrenalne (HPA) osi. Mikrobiota crijeva je uključena u regulaciju aktivnosti HPA osi. Promjene u mikrobioti crijeva mogu utjecati na oslobađanje grelina i galanina, endokrinih peptida koji doprinose stresnom odgovoru putem modulacije CRH-a, ACTH-a i sekrecije glukokortikoida (6).

3.3 Mikrobiota i imunitet domaćina

Primjerice, povećan broj mastocita smještenih u blizini enteričkih živčanih vlakana pronađen je u biopsijama kolona pacijenata s IBS-om i povezan je sa težinom simptoma. Bakterije u crijevima igraju važnu ulogu u modulaciji imunološkog odgovora (7).

3.4 Mikrobiota i integritet crijevne barijere

Intestinalna epitelna barijera je od velike važnosti za homeostazu crijeva, budući da



sprječava translokaciju luminalnih antigena do sluznice, čime se sprječava razvoj upale sluznice niskog stepena u zidu crijeva. Mikrobiota crijeva je važan određujući faktor integriteta intestinalne epitelne barijere (8).

4. Sastav mikrobiote kod pacijenata s IBS-om

Značajna količina literature je objavljena o kompozicijskim promjenama mikrobiote crijeva kod pacijenata s IBS-om. Iako su podaci iz tih studija nekonzistentni i često suprotstavljeni.

Najznačajniji nalazi u ovim studijama uključuju:

- a) Smanjenu različitost mikrobiote kod pacijenata s IBS-om u usporedbi sa zdravim kontrolama.
- b) Smanjen broj bakterija iz roda *Faecalibacterium*, koje su poznate po proizvodnji butirata, kod pacijenata s IBS-om.
- c) Povećan broj *Enterobacteriaceae*, uključujući patogene poput *Escherichia coli*, kod pacijenata s IBS-om.

- d) Smanjenje prisutnosti *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* kod pacijenata s IBS-om.

Disparitet u nalazima možda je posljedica razlika u proučavanoj populaciji (npr. dob, način života, početna kompozicija mikrobiote, prethodna upotreba antibiotika i/ili probiotika te dijagnostički kriteriji za IBS) i metodoloških problema, poput dizajna studije te metoda za procjenu mikrobiote i analize podataka (9).

5. Antibiotici, mikrobiota crijeva i IBS

Otkriće antibiotika u ranom 20. stoljeću bilo je velik korak u historiji medicine, jer je promijenilo prirodni tok većine infektivnih bolesti i spasilo nebrojene živote. Sve više dokaza ukazuje na to da izloženost antibioticima u ranom životu povećava rizik od pretilosti te autoimunih i alergijskih bolesti (10).

Postoji sve veći interes za utjecaj antibiotika na sastav mikrobioma crijeva. Opsežna istraživanja utvrdila su da antibiotici izazivaju dramatičan gubitak raznolikosti i značajne promjene u sastavu zajednice (11).

5.1 Antibiotici kao riziko faktori u nastanku IBS-a

Podaci iz velikih kohortnih i studija kontrola slučaja ukazuju da su antibiotici faktora



rizika za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje, posebno sindrom iritabilnog crijeva (IBS) (12).

5.2 Sličnosti u mikrobioti crijeva između pacijenata s IBS-om i onih nakon izloženosti antibioticima

Analiza podataka o promjenama u mikrobioti crijeva kod pacijenata s IBS-om i onih nakon izloženosti antibioticima otkriva neke

zajedničke značajke i trendove. Na primjer, opaženo je smanjenje mikrobne raznolikosti i smanjenje obilja *Faecalibacterium*, posebno *F. prausnitzii*, u oba slučaja. *F. prausnitzii* je jedna od najobilnijih bakterijskih vrsta u crijevima, iskazuje antiupalne učinke inhibicijom proizvodnje IL-8, poticanjem izlučivanja IL-10 i povećanjem regulacijskih T-stanica. Prikazano u Tabeli 1. (13).

Tabela 1. Sličnosti u mikrobioti crijeva kod pacijenata s IBS-om i nakon izloženosti Antibioticima

Kategorija	Mikrobiota crijeva kod pacijenata s IBS-om	Mikrobiota crijeva nakon izloženosti antibioticima
Raznolikost	Smanjena raznolikost	Smanjena raznolikost
<i>Faecalibacterium</i>	Smanjeno obilje	Smanjeno obilje
<i>Enterobacteriaceae</i>	Povećano obilje	Povećano obilje
<i>Bifidobacterium</i>	Smanjeno obilje	Smanjeno obilje
<i>Lactobacillus</i>	Smanjeno obilje	Smanjeno obilje
<i>F. prausnitzii</i>	Smanjeno obilje	Smanjeno obilje
IL-8	Povećana produkcija	Povećana produkcija
IL-10	Smanjena produkcija	Smanjena produkcija
T-regulatorne stanice	Smanjeno obilje	Smanjeno obilje



U oba slučaja, opažena je smanjena raznolikost mikrobiote, smanjeno obilje *Faecalibacterium*, posebno *F. prausnitzii*, i smanjeno obilje *Bifidobacteriuma* i *Lactobacillus*. Također, povećana je produkcija IL-8 i smanjena produkcija IL-10, što može dovesti do povećanja upale i smanjenja regulacijskih T-stanica.

6. ZAKLJUČAK

Istraživanja o ulozi mikrobiote crijeva u sindromu iritabilnog crijeva ukazuju na kompleksnost interakcija između mikroba, domaćina i okoliša u patogenezi ove bolesti. Iako su rezultati studija često heterogeni, postoji konsenzus o tome da IBS može biti povezan s disbiozom, odnosno promjenama u sastavu i funkciji mikrobiote. Smanjena raznolikost mikrobnog sastava i disbalans između "korisnih" i "štetnih" bakterija često

su zabilježeni u pacijenata s IBS-om. Istraživanja su pokazala da terapijski pristupi usmjereni na modulaciju mikrobiote, poput probiotika, prebiotika, simbiotika i antibiotcima, mogu imati određeni terapijski učinak u određenim podskupinama pacijenata s IBS-om. Međutim, daljnja istraživanja su potrebna kako bi se bolje razumjelo kompleksno interakcijsko okruženje mikrobiote crijeva i njena uloga u patogenezi IBS-a. Dodatna istraživanja trebaju uključiti veće i bolje definisane uzorke pacijenata, standardizirane metode analize mikrobiote te longitudinalne studije praćenja kako bi se bolje razumjeli dinamički procesi koji se odvijaju u mikrobioti tokom različitih stadija bolesti i različitih terapijskih intervencija. Ovi napori mogu dovesti do razvoja personaliziranih terapijskih pristupa za pacijente s IBS-om, pružajući im poboljšanje u simptomima i kvaliteti života.



LITERATURA

1. Bilić A, Jurčić D, Mihanović M. Funkcionalne gastrointestinalne bolesti: sindrom iritabilnoga crijeva. *Medicus*. 2006;15(1):63-71.
2. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;1(2):133-146. Epub 2016 Sep 8.
3. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 473-493.
4. Hadjivasilis A, Tsioutis C, Michalinos A, Ntourakis D, Christodoulou DK, Agouridis AP. New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann Gastroenterol* 2019; 32: 554-564.
5. Worthington JJ, Reimann F, Gribble FM. Enteroendocrine cells-sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 3-20.
6. Li ZY, Zhang N, Wen S, Zhang J, Sun XL, Fan XM, Sun YH. Decreased glucagon-like peptide-1 correlates with abdominal pain in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 459-465.
7. Fukudo S, Nakamura M, Hamatani T, Kazumori K, Miwa H. Efficacy and Safety of 5-HT₄ Receptor Agonist Miansapride for Irritable Bowel Syndrome with Constipation in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 538-546.e8.
8. Ait-Belgnaoui A, Payard I, Rolland C, Harkat C, Braniste V, Théodorou V, Tompkins TA. *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus* Synergistically Suppress Stress-related Visceral Hypersensitivity Through Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 138-146.



9. Lee C, Doo E, Choi JM, Jang SH, Ryu HS, Lee JY, Oh JH, Park JH, Kim YS; Brain-Gut Axis

Research Group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: 18 Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 349-362.

10. Kim HS, Lim JH, Park H, Lee SI. Increased immunoendocrine cells in intestinal mucosa of

postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute *Shigella* infection-an

observation in a small case control study. *Yonsei Med J*; 51: 45-51.

11. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352.

12. Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Jankipersadsing SA, Gurry T, Mujagic Z, Gut microbiota

composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci Transl Med* 2018; 10.

13. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016; 65: 1906-1915.



THE ROLE OF GUT MICROBIOTA IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Babačić H, Mehmedović H.

Faculty of Health Studies University of Sarajevo

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is a complex functional disorder of the gastrointestinal tract that manifests itself through chronic abdominal pain or discomfort, accompanied by changes in bowel function. IBS is classified as a functional gastrointestinal disorder (FGID), meaning that the symptoms cannot be directly attributed to detected structural or metabolic abnormalities. Basic symptoms include abdominal pain or discomfort, changes in defecation, stool frequency or stool appearance. IBS is diagnosed based on clinical criteria, the most famous being the Rome IV criteria, which require recurrent abdominal pain at least once a week for the past three months, with the presence of two or more associated symptoms. The pathophysiology of IBS is complex and multifactorial, including genetic, gastrointestinal, neurological factors, and the role of the gut microbiome. Recent research has focused on the role of the gut microbiome in the pathogenesis of IBS, investigating dysbiosis, changes in gut motility, mucosal inflammation, and the role of the central nervous system. Antibiotics play a significant role in IBS research, as studies show that exposure to antibiotics may be a risk factor for the development of this syndrome. Antibiotics alter the composition of the gut microbiota, reducing diversity and promoting the growth of pathogenic bacteria such as Enterobacteriaceae, which can contribute to inflammatory processes in the gut. Therapeutic approaches targeting modulation of the microbiota, such as probiotics, prebiotics, symbiotics, and certain antibiotics (such as rifaximin), have been shown to be beneficial in the treatment of certain subgroups of patients with IBS. Further research is needed to better understand the complex interaction between the gut microbiota and the pathogenesis of IBS, which may lead to the development of personalized therapeutic approaches for patients with this syndrome.

Key words: IBS, FGID, abdominal pain, changes in defecation, gut microbiome, dysbiosis, antibiotics, probiotics, rifaximin, personalized approaches.

CORRESPONDING AUTHOR

Hadisa Babačić, graduate engineer in MLD

Tel: 062/047-702

E-mail: hadisa.babacic@fzs.unsa.ba





ANTROPOMETRIJSKE MJERE NOVOROĐENČADI SA PODRUČJA GRAČANICE U PERIODU OD 2010. – 2020. GODINE

Edina Mehinović

SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja jeste analizirati i posmatrati prikupljene podatke te utvrditi postoji li pozitivan sekularni trend novorođenčadi u periodu od 2010. do 2020. godine, zatim da li dolazi do makrosomije i uticaja majke na tjelesnu masu novorođenčadi. Retrospektivno je pregledan medicinski registar novorođenčadi Ginekologije i akušerstva u Općoj Bolnici „Dr.Mustafa Beganović“ u Gračanici u periodu od 2010. do 2020. godine. Prilikom uvida u dokumentaciju zabilježeno je 3721 poroda, a rođeno je 3724 novorođenčadi. Prikupljeni podaci iz registra su: godišta majke po posmatranim godinama, raniji porođaji i pobačaji majke, spol novorođenčeta, tjelesna masa, tjelesna dužina i obim glave. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom. U ovom radu su analizirana novorođenčad u periodu od 2010. i 2011., te 2019. i 2020. kao dva poduzorka praćenja sekularnog trenda. U posmatranom periodu više je rođeno ženske novorođenčadi (50,7%). Novorođenčad u Gračanici u zadnjem periodu su imali tjelesnu masu $X_{sr}=3562,18$ g. Najmlađa majka je zabilježena 2011. godine sa 14 godina i iza sebe ima dvije trudnoće i dva pobačaja, dok je najstarija majka zabilježena sa 45 godina. Majke se sve više u kasnijim godinama odlučuju za trudnoću, te rađaju „težu“ djecu, a broj djece prelazi jedno dijete.

Ključne riječi: novorođenčad, Gračanica, tjelesna masa, tjelesna dužina, obim glave, starost majke

Autor za korespondenciju:

Edina Mehinović, MA dip.ing. MLD

Tel. 062/541-963

E-mail: avdagicedina@gmail.com





UVOD

Antropometrija je antropološka metoda kvantitativnog prikaza morfoloških osobina ljudskog tijela (1). Antropološka se mjerenja trebaju višekratno provoditi, a vremenski interval između pojedinih mjerenja zavisi o dobi djeteta. Dojenče se rutinski mjeri jedanput mjesečno prva tri mjeseca, a zatim jednom u tri mjeseca do kraja prve godine života. Dijete predškolske i školske dobi trebalo bi se mjeriti dva put godišnje, a u pubertetu svaka 3 mjeseca. Ponavljana mjerenja provode se kako bi se utvrdilo slijedi li dijete svoju krivulju rasta te ima li odstupanja u rastu u odnosu na prethodni period mjerenja. Tjelesna masa je prva izmjerena masa novorođenčeta neposredno po porodu, a unutar jednog sata prije nastupa postnatalnog gubitka tjelesne mase. Tjelesna masa dojenčeta mjeri se specijaliziranom digitalnom vagom za dojenčad. Tjelesna masa novorođenčeta zavisi o trajanju trudnoće i intrauterinom rastu, na koji utiču fetalni i maternalni uzročnici. Tjelesna masa je važan pokazatelj morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi, kao i bolesti koje se javljaju u kasnijoj dobi. Niska, ali i velika tjelesna masa predstavljaju razlog za brigu kada govorimo o globalnom zdravlju. Prema

Gruenwaldu, u fiziologiji fetalnog rasta razlikujemo dva pojma: nasljedni genetski potencijal za rast (engl. *growth potential*) i stečenu potporu za rast (engl. *growth support*). Genetski potencijal za rast može biti nasljedno niži, a uzima u obzir rasno porijeklo, spol i hormoni (2). Abnormalan potencijal za rast pojavljuje se kod fetusa majki dijabetičarki, koji često budu veliki u ranom trećem tromjesečju (2). Veliki uticaj na potencijalno smanjeni rast fetusa može imati infekcija virusom u ranom intrauterinom razvoju. Ukoliko fetus ima odgovarajuću potporu za rast, odnosno pravilan dotok hranidbenih tvari – glukoze i aminokiselina, doći će do pravilnog rasta i razvoja svih organa (2). Kod premalene potpore dolazi do usporenog fetalnog rasta, odnosno dijete se rađa kao hipotrofično novorođenče. Suprotno tome, najčešće u slučajevima majki sa dijabetesom, dijete se može roditi i kao hipertrofično (3).

Dijete se intrauterino razvija tokom dva perioda: embrionalnog i fetalnog (4). U embrionalnom periodu, koji traje prvih 12 sedmica, organi se sintetiziraju skladno genetičkoj informaciji iz DNK (dezoksiribonukleinske kiseline). U embrionalnom periodu mogući je uticaj vanjskih uzročnika pa je ovaj period osjetljiv. U prosjeku, RS1 varijanta



PHLDA2 povećava tjelesnu masu za 93 g (~3%) ako je naslijeđena od majke i 155 g (~5%) ako je naslijeđena od nane po majci. Ovo je veoma značajan efekat za jedan gen i prvi poznati primjer genetske varijante koja utiče na tjelesnu masu kroz nasljeđivanje utisnutog gena od majke. Rast fetusa je važno područje istraživanja koje uzima u obzir buduće zdravlje beba.

Kao takav, već je poznato da gen (PHLDA2) ima veliki uticaj na tjelesnu masu djelujući kao supresor rasta. U ovom slučaju, gen se samo "uključuje" iz kopije naslijeđene od majke. Kopija od oca nema u tom trenutku značaja (5).

Makrosomno novorođenče češće se rađa muškog spola. Majke koje su veće životne dobi češće rađaju djecu velike tjelesne mase (6). Dijabetes u trudnoći (pre-gestacijski i gestacijski) ima značajan rizik za pojavu makrosomije (7). Gestacijska dob također utiče na tjelesnu masu i povećava rizik od makrosomije. Među svim rasama u SAD-u, rizik od makrosomije povećava se sa 1,3% u 39. sedmici trudnoće na približno 2,0% kada gestacijska dob prelazi 41. sedmicu (8).

Značajna istraživanja sekularnog trenda novorođenčadi na našim područjima jesu istraživanja Begić A. i sur. (2010) koje je

obuhvatilo 17907 novorođenčadi oba spola sa područja Tuzlanskog kantona (9-10). Kada je u pitanju istraživanje vezano za područje Gračanice značajno je i istraživanje Hadžihalilović J. i sur. (2009) u kojem je analizirana sekularna promjena antropometrijskih parametara novorođenčadi u općini Gračanica u periodu od 1998. do 2008 (11).

MATERIJAL I METODE

MATERIJAL

Ovo ispitivanje imalo je odlike retrospektivne metode, a analiza antropometrijskih parametara (tjelesna masa, tjelesna dužina i obim glave novorođenčadi) i njihovog sekularnog trenda izvršena je na uzorku od 3721 porodilje i njihovih novorođenčadi sa područja Općine Gračanica, a koji su rođeni u JZU Općoj bolnici „Dr. Mustafa Beganović“ u periodu od 2010. do 2020. godine. Analiza je obuhvatila svu živorođenu djecu u jednorodnoj i blizanačkoj trudnoći. U ovom radu postoji period od jedne decenije što je omogućilo izračunavanje sekularnog trenda za posmatrane parametre i uticaj starosti majke na tjelesnu masu novorođenčadi. Sekularni trend je izračunat na ukupnom



uzorku živorođenih oba spola. Uzorak je sastavljen u dva perioda i to iz godina 2010., 2011., 2019. i 2020. godine, te su podijeljeni u periode od 1. januara 2010. do 31. decembra 2011. godine (N=687) i posmatran kao prvi period. A drugi period je obuhvatio period od 1. januara 2019. do 31. decembra 2020. godine (N=590). Za svaki porođaj tokom perioda od 2010. do 2020. godine su upisani sljedeći podaci: Posmatrana godina, Godina rođenja majke, Red rađanja novorođenčeta (Prethodni porođaji), Spol novorođenčeta, Tjelesna masa novorođenčeta, Tjelesna dužina novorođenčeta, Obim glave novorođenčeta, Živo rođeno (apgar scor), Blizanačka trudnoća. Iz istraživanja su isključena mrtvorodena novorođenčad od kojih nismo imali podataka iz protokola GAK Gračanica.

Broj ispitanika u toku 2010. – 2020. godine

Prvi period 2010. i 2011. godina

U 2010. godini u JZU Općoj bolnici „Dr. Mustafa Beganović“ Gračanica ukupno je obavljeno 288 poroda u kojima je rođeno 289 novorođenčadi. Od ukupnog broja mrtvorodjenih je bilo 2 (0,7 %) od toga po jedno muško i žensko novorođenče, dok je živorođenih bilo 287 (99,3%) od toga

Mehinović E. ZKMLDFBIH 2024; 1: 66-80

muških 144 (50,2%) i ženskih 143 (49,8%). U 2011. godini u JZU Općoj bolnici „Dr. Mustafa Beganović“ Gračanica ukupno je obavljeno 398 poroda u kojima je rođeno 400 novorođenčadi. Od ukupnog broja mrtvorodjenih nije bilo, dok je živorođenih bilo 400 (100,00%) od toga muških 187 (46,8%) i ženskih 213 (53,3%).

Drugi period 2019. i 2020. godina

U 2019. godini u JZU Općoj bolnici „Dr. Mustafa Beganović“ Gračanica ukupno je obavljeno 283 poroda u kojima je rođeno 283 novorođenčadi. Od ukupnog broja nije bilo mrtvorodjenih, dok je živorođenih bilo 283 (100,00%) od toga muških 154 (54,4%) i ženskih 129 (45,6%). U 2020. godini u JZU Općoj bolnici „Dr. Mustafa Beganović“ Gračanica ukupno je obavljeno 308 poroda u kojima je rođeno 308 novorođenčadi. Od ukupnog broja mrtvorodjenih je 1 (0,32%), dok je živorođenih bilo 307 (99,68%) od toga muških 159 (51,8%) i ženskih 148 (48,2%).

METODE

Prema odobrenju etičkog komiteta JZU Opća bolnica „Dr. Mustafa Beganović“ Gračanica prikupljeni su podaci iz protokola Ginekologije i akušerstva u datom periodu kako bi se izvelo ovo



istraživanje, te se rad zbog praćenja sekularnog trenda bazira i na ranijim istraživanjima sa ovog područja i to Begić A.(2010.) i Hadžihalilović J. i sur. (2009.).

Uzorak (N=1277) je sastavljen od 2 podgrupe novorođenčadi oba spola i to: 1.poduzorak 2010. (N=287) i 2011. godina (N=400) kao prvi posmatrani period; 2.poduzorak 2019. (N=283) i 2020. godina (N=307) kao drugi posmatrani period za praćenje sekularnog trenda. Zavisno od tjelesne mase novorođenčad smo svake godine podijelili u tri poduzorka: a) Novorođenčad male tjelesne mase niže od 10 percentile sa tjelesnom masom ≤ 2499 g (nedostašće, hipotrofična); b) Novorođenčad optimalne tjelesne mase od 10 do 90 percentile koja imaju tjelesnu masu od 2500 do 4000 g (eutrofična, normalna tjelesna masa); c) Novorođenčad velike tjelesne mase veće od 90 percentile koja imaju tjelesnu masu veću od 4000 g (makrosomna, hipertrofična).

U statističkoj obradi podataka korišten je statistički program SPSS 10.0. Statistička

Mehinović E. ZKMLDFBIH 2024; 1: 66-80

analiza primarno je obuhvatala procjenu mjera centralne tendencije i stupnja unutar grupne varijacije; izračunata je deskriptivna statistika za sve uzete parametre i to:

Xsr – srednja vrijednost

(+/-s) – standardna greška srednje vrijednosti

Xmin-Xmax – utvrđeni su rasponi varijacije svakog parametra

SD – standardna devijacija

Median – medijana vrijednosti za svaki parameter

% - procent za određene vrijednosti

t-test – razlike u raspodjeli kvantitativnih podataka su testirane na razini značajnosti od 5%. Korišten je studentov t-test razlike između aritmetičkih sredina dva velika nezavisna uzorka (tzv. Welch-ova varijanta t-testa).

Svi rezultati u ovom istraživanju su prikazani tabelarno i grafički.

Tabele sadrže najvažnije statističke parametre, a grafički prikazi su izvršeni u programu Microsoft Office Excel 2016.



REZULTATI

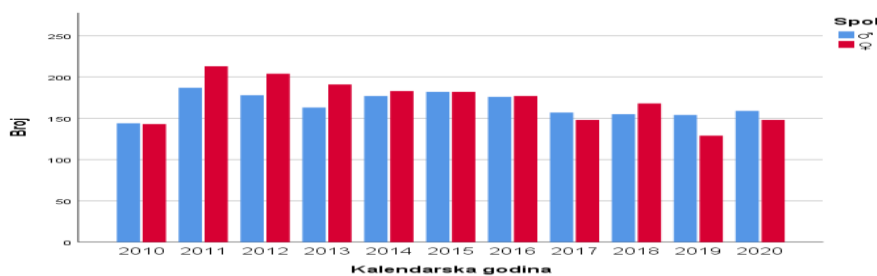
U periodu od početka januara 2010. godine do kraja decembra 2020. godine prema podacima iz protokola Ginekologije i akušerstvo Opće

bolnice u Gračanici „Dr. Mustafa Beganović“ (GAK Gračanica) obavljeno je 3721 poroda u kojima je rođeno 3724 novorođenčadi.

Tabela 1. Živorodena novorođenčad razvrstana po spolu rođena od 2010. do 2020. godine na području Gračanice

Godina	Živorodena novorođenčad				Ukupno N
	♂♂		♀♀		
	N	%	N	%	
2010	144	50,2%	143	49,8%	287
2011	187	46,8%	213	53,3%	400
2012	178	46,6%	204	53,4%	382
2013	163	46,0%	191	54,0%	354
2014	177	49,2%	183	50,8%	360
2015	182	50,0%	182	50,0%	364
2016	176	49,9%	177	50,1%	353
2017	157	51,5%	148	48,5%	305
2018	155	48,0%	168	52,0%	323
2019	154	54,4%	129	45,6%	283
2020	159	51,8%	148	48,2%	307
Ukupno	1832	49,3%	1886	50,7%	3718

*♂♂ - muški spol, ♀♀ - ženski spol, N – ukupan broj, % - postotak



Slika 1. Broj novorođenčadi po spolu u periodu od 2010. do 2020. godine sa područja Gračanice



Živorodenih je 3718 (99,84%) novorođenčadi, dok je mrtvorodenih 6 (0,16%) od toga je muške novorođenčadi 1832 (49,3%), dok je ženske novorođenčadi 1886 (50,7%) (Tabela 1., slika 1.). U ovom periodu zabilježene su tri blizanačke trudnoće u kojima su svih šestoro živorođena novorođenčad. Od ukupnog broja blizanačkih trudnoća rođene su tri djevojčice i tri dječaka. Najveći broj muške

novorođenčadi zabilježen je 2011. godine 187 (46,8%), dok je ženske novorođenčadi najviše zabilježeno isto 2011. godine 213 (53,3%). Najveći pad rađanja novorođenčadi desio se 2019. godine kada je rođeno 283 novorođenčeta. Najveći porast imamo od 2010. godine do 2015. godine, dok je nakon 2015. godine zabilježen blagi pad rađanja.

Tabela 2. Dobne grupe majki posmatranih u periodu od 2010. do 2020. godine sa područja Gračanice

Dobne grupe majki	Posmatrane godine									
	2010		2011		2019		2020		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
14 ≤ x < 20	11	3,83%	25	6,25%	4	1,41%	6	1,95%	46	3,60%
20 ≤ x < 25	71	24,74%	112	28,00%	52	18,37%	74	24,10%	309	24,20%
25 ≤ x < 30	114	39,72%	143	35,75%	104	36,75%	94	30,62%	455	35,60%
30 ≤ x < 35	71	24,74%	96	24,00%	94	33,22%	90	29,32%	351	27,50%
35 ≤ x < 40	18	6,27%	22	5,50%	28	9,90%	36	11,73%	104	8,10%
40 ≤ x < 45	2	0,70%	2	0,50%	1	0,35%	7	2,28%	12	1%
Ukupno	287	100,00%	400	100,00%	283	100,00%	307	100,00%	1277	100,00%

*N- ukupan broj majke po dobnim grupama u posmatranom periodu, % - postotak

Prema podacima iz protokola GAK Gračanica u posmatranom periodu je bilo

3721 porodilja od kojih je u posmatranom periodu uzeto u istraživanje 1277. Međutim,



paralelno se dešavaju i porodi na Univerzitetском kliničkom centru u Tuzli, gdje se određeni dio porodilja prosljeđuje zbog raznih komplikacija i drugih razloga na klinički centar. Analiziranjem podataka, najmlađa majka je imala 14 godina dok je najstarija imala 45 godina (Tabela 2.). Najviše majki je imalo godina između 25 i 30, ali i znatan je podatak da su češće majke i u

period od 30 do 35 godina - njih 351 (27,50%) i veći broj godina, nego od 20 do 25 godina - njih 309 (24,20%). U periodu od 2010. godine mlade majke od 14 do 20 godina su bile u većem porastu nego danas 2020. godina gdje je samo njih 6 (1,95%). Dok 2020. godine je čak njih 7 (2,28%) se odlučilo na trudnoću u periodu od 40 do 45 godina.

Tabela 2. Dobne grupe majki posmatranih u periodu od 2010. do 2020. godine sa područja Gračanice

		Posmatrana godina									
		2010		2011		2019		2020		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
RED RAĐANJA	1	96	33,45%	16 6	41,5%	90	31,81%	10 8	35,18%	460	36,02%
	2	16 0	55,75%	18 8	47,00%	16 4	57,95%	14 6	47,56%	658	51,5%
	3	24	8,36%	36	9,00%	23	8,13%	44	14,33%	127	9,90%
	4	7	2,44%	10	2,50%	4	1,41%	8	2,60%	29	2,20%
	5	0	0,00%	0	0,00%	1	0,35%	1	0,33%	2	0,10%
	6	0	0,00%	0	0,00%	1	0,35%	0	0,00%	1	0,00%
	7	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
	Ukupno	28 7	100,00 %	40 0	100,00 %	28 3	100,00 %	30 7	100,00 %	127 7	100,00 %

* N- ukupan broj majki po redoslijedu rođenja(prvorotke i dalje) i po godini, %- postotak

Iako se majke odlučuju za trudnoću u kasnijoj životnoj dobi, prema podacima najviše majki

ima dvoje djece 658 (51,5%), dok se njih 127 (9,90%) odlučuje i za troje djece (Tabela 3.).



Mali je broj majki koje se odlučuju za 5-ero i više djece, a najveći je broj 6-ero djece u posljednjih nekoliko godina. U 2010. godini zabilježeno je da 96 (33,45%) majki sa ovim novorođenčetom ima jedno dijete, dok u 2020. godini imamo porast na 108 majki (35,18%).

U 2010. godini prema podacima u posmatranim godinama nije zabilježeno rađanje hipotrofične muške novorođenčadi (tjelesna masa < 2500 g), a prosječna vrijednost godina majki koje su rađale mušku hipertrofičnu novorođenčad (> 4000 g) je iznosila 29 godina, dok je za eutrofičnu mušku novorođenčad prosjek godina majki bio 27 godina. Kod djevojčica u 2010. godini imamo rađanje i troje hipotrofične novorođenčadi sa godinama majke od 25 godina, dok u tom periodu kod eutrofične ženske novorođenčadi je prosjek godina kao i kod muške novorođenčadi. Za razliku od hipotrofične, hipertrofičnu žensku novorođenčad su rađale

majke čiji je prosjek godina 28,43. Prema tome vidimo da je zastupljen uticaj starosti majke na povećanje tjelesne mase kod novorođenčadi u 2010. godini. Neprimjetne razlike su prisutne i u 2011., a 2019. godine je prisutno povećanje godina majke i tjelesne mase novorođenčadi. Analizirajući podatke uočavamo da su u 2020. godini prisutna hipotrofična muška novorođenčad, a u ranijim posmatranim godinama nisu prisutna. U 2020. godini prosječna vrijednost starosti majke kod hipotrofične muške novorođenčadi je 27 godina, dok kod hipertrofične muške novorođenčadi prosječna starost majke iznosi $X_{Sr2020}=29,62$ godina. U desetogodišnjem istraživanju najveća tjelesna masa muške novorođenčadi je 5060 g. Kod ženske novorođenčadi je identična situacija. Bilježi se čak jedan podatak rađanja hipotrofičnog ženskog novorođenčeta gdje je majka imala 38 godina pri porođaju.

Tabela 4. Pearsonova korelacija između prosječnih vrijednosti starosti majke i tjelesne mase ukupnog uzorka novorođenčadi po posmatranim godinama

POSMATRANA GODINA	$X_{TJELESNA\ MASA\ NOVOROĐENČETA}$	$X_{STAROST\ MAJKE}$
2010	3460,1g	27,41 godina
2011	3510,42g	26,87 godina
2019	3571,99g	28,58 godina
2020	3562,19g	28,60 godina
Koeficijent korelacije r 	0,78	

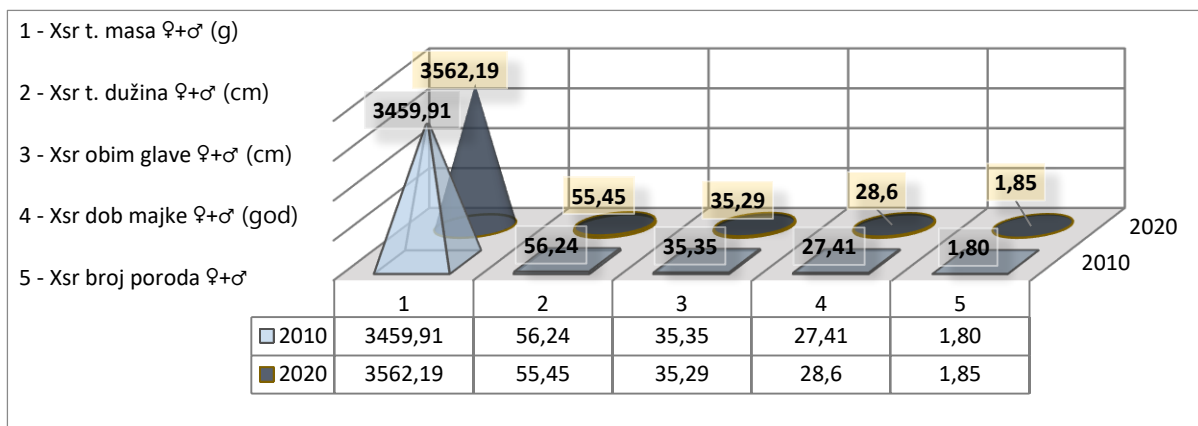
*X- prosječna vrijednost, |r| - koeficijent korelacije



Prema datim podacima uočeno je da se radi o pozitivnoj i srednje jakoj korelaciji $|r|=0,78$. Prema tome povećanjem starosti majke dolazi i do povećanja tjelesne mase novorođenčadi.

Prema podacima može se uočiti povećanje određenih antropometrijskih parametara,

kao i podaci o starosti majke iz 2010. godine u odnosu na 2020. godinu (Slika 2.). Obim glave i tjelesna dužina novorođenčadi u 2020. godini su približnih vrijednosti kao i u 2010. godini, ali se uočava pad prosječnih vrijednosti tih parametara u posmatranim godinama.



Slika 2. Prikaz $X_{sr}=2010.$ i $X_{sr}=2020.$ godine na ukupnom uzorku živorođene novorođenčadi

DISKUSIJA

U ovom istraživanju primjećeno je povećanje starosti majke, najvjerojatnije zbog dugog obrazovanja ili socio-ekonomskih razloga povezanih sa kasnijom trudnoćom. Majke sa područja Gračanice u 2020. godini su bile većinom starosti od 25 do 30 godina i majke su bile „starije“ u odnosu na majke u 2010. godini. Može se uočiti da je $X_{sr2010}=27,41$ godina, dok je $X_{sr2020}=28,60$ godina. U dobnoj grupi u

posmatranom periodu od 40 do 45 godina je bilo 12 majki. Najmlađa majka je sa 14 godina, a najstarija sa 46 godina. Može se vidjeti da je zadnjih 10 godina porastao taj trend, a dok je u periodu od 2011. do 2013. zabilježena mlađa skupina žena koje su porođene. Prema istraživanju iz literature (11) najmlađa majka je bila 15 godina, a najstarija 44 godine, te mlađe skupine majke su također zabilježene u ranijem periodu koje su istraživali (1998). Prema



ovom desetogodišnjem istraživanju majke se sve više odlučuju i na više djece, iako je zastupljeno mnogo majki i sa jednim djetom, ali socio-ekonomski razlozi i obrazovni nisu uticali na odlučivanje na više rođenja djeteta. Mlađe majke rađaju „lakšu“ djecu (12). Tako i u ovom istraživanju izraženo je da mlađe majke rađaju hipotrofičnu novorođenčad ili eutrofičnu prema donjoj granici vrijednosti. Najveći broj redoslijeda poroda kod majki je zabilježen sa šestero djece u zadnjem periodu (2020). Kada je riječ o uticaju starosti majke na povećanje tjelesne mase novorođenčadi uočena je srednje jaka korelacija od 0,78. U 2010. godini majke su imale prosječno 27,41 godina, dok je prosječna tjelesna masa novorođenčadi iznosila 3460,1 g. U 2020. godini se povećava $X_{sr\text{tjelesne mase}}=3510,42$ g, a godine majke ostaju povećane. Ubrzani način života može doprinijeti lošoj prehrani majke, također potvrđeno je statistički da se izražava i na tjelesnu masu novorođenčeta. Također sve više je u svijetu, a tako i u

Hrvatskoj (pa i u Bosni i Hercegovini), dokazano da je sve češća makrosomija novorođenčadi, te je i sama akceleracija potvrđena i u ovom istraživanju. Prema istraživanju Štimnjanin H. i sur. (2019), gdje je zabilježeno u toku 2018. godine 360 makrosomske novorođenčadi, od kojih je samo devet težilo više od 5000 g (max. 5460 g). Majke su starosti 28,44 godine (13). Dok u ovom istraživanju bilježimo tjelesnu masu i od 5060 g iz 2020. godine, a izražena je makrosomija i u drugom periodu godina sa tjelesnom masom većom od ≥ 4000 g. U literaturi se spominje da i određene bolesti majke u trudnoći mogu uticati na tjelesnu masu i dužinu, međutim u registru kojeg smo dobili detalje nismo mogli pronaći o ranijim dijagnozama bolesti. Sekularni trend u periodu od 2010. do 2020. godine može se reći da je pozitivan za tjelesnu masu novorođenčadi. Sekularni trend za tjelesnu masu iznosi 94,55 g/dec (muški spol 60 g/dec, ženski spol 126,36 g/dec).



ZAKLJUČCI

Istraživanjem uticaja starosti majke na tjelesnu masu novorođenčadi sa područja Gračanice od 2010.-2020.godine došli smo do zaključaka:

1. Na ukupnom uzorku u periodu od 2010. do 2020. godine rođeno je više ženske novorođenčadi (50,7%) nego muške novorođenčadi (49,3%).
2. Većina majki sa područja Gračanice su bile stare od 25 do 30 godina. Majke iz 2020. godine su bile „starije“ u odnosu na majke iz 2010. godine. Može se uočiti da je $X_{sr2010}=27,41$ godina, dok je $X_{sr2020}=28,60$ godina.

Mehinović E. ZKMLDFBIH 2024; 1: 66-80

3. Iako su majke bile „starije“ odlučivale su se za dvoje i više djece, tačnije se odlučivalo njih 658 (51,5%) za dvoje, 127 (9,90%) za troje, 32 (2,30%) za 4 i više djece.
4. Prema prethodnom zaključku uočeno je i da „starije“ majke rađaju hipertrofičnu djecu (te je korelacija srednje jaka $|r|=0,78$), dok su hipotrofična djeca u manjini i rađaju ih relativno „mlađe“ majke.
5. Muška novorođenčad su bila „teža“ od ženske novorođenčadi. I sekularni trend za tjelesnu masu je jedini od tri posmatrana antropometrijska parametra koji je u porastu u desetogodišnjem istraživanju.



LITERATURA

1. Bralić I. i sur. Prevecija bolesti u dječijoj dobi. Medicinska naklada, Zagreb. 2014.
2. Gruenwald P. Growth of the human fetus. I. Normal growth and its variation. Dostupno na: [https://www.ajog.org/article/0002-9378\(66\)90774-5/pdf](https://www.ajog.org/article/0002-9378(66)90774-5/pdf), 1966.
3. Cogswell ME., R Yip. The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7570074/>, 1995.
4. Mardešić D. i Barić I. Pedijatrija 8. prerađeno i dopunjeno izdanje, VII, Školska knjiga, Zagreb, 2013.
5. Miho I. i sur. Maternal Inheritance of a Promoter Variant in the Imprinted PHLDA2 Gene Significantly Increases Birth Weight. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3322226/>, 2012.
6. Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2950347/>, 1986.
7. Macaulay S., Munthali R., Dunger D., Norris S. The effects of gestational diabetes mellitus on fetal growth and neonatal birth measures in an African cohort. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29766563/>, 2018.
8. Hamilton B., Martin J., Osterman M., Curtin S., Matthews T. Births: final data for 2014. National Vital Statistics Report. Dostupno na: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr64/nvsr64_12.pdf, 2015.
9. Begić A. Sekularne promjene porođajne težine i dužine tijela novorođenčadi sa područja Tuzlanskog kantona u periodu od 1976. do 2007. godine. Magistarski rad, Prirodno-matematički fakultet, Sarajevo, 2010.
10. Begić A., Hadžihalilović J., Mesalić L., H. Halilović S. Sekularni trend antropometrijskih parametara novorođenčadi u općinama Tuzlanskog kantona od 1976. – 2007. Dostupno na: <https://www.researchgate.net>, 2016.



11. Hadžihalilović J., H.Halilović S., Brahimaj F., Begić A., Tupkušić R., Mešalić L. Sekularne promjene antropometrijskih parametara novorođenčadi u općini Gračanica u periodu od 1998.-2008. Dostupno na: Medical Archives, Journal of Physicians of Bosnia and Herzegovina, 2009; Volume 63, No 5, 271-274.
12. Misir-Galić L. Usporedba porodne mase djece rođene u pet hrvatskih županija. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Sveučilište Zagreb, 2006.
13. Štimnjak Hana. Jednogodišnji pregled makroskopskih porođaja u Kantonalnoj bolnici Zenica. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31719508/>, 2018.



ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS OF NEWBORNS FROM THE REGION OF GRAČANICA IN THE PERIOD FROM 2010. TO 2020.

Mehinović E.

ABSTRACT

Objectives in this thesis are to analyze the observed collected data and determine whether there is a secular trend of newborns in the period from 2010 to 2020, then whether there is macrosomia and the influence of the mother on the body mass of newborns. The medical register of newborns in the „Dr. Mustafa Beganović“ General Hospital in Gračanica was reviewed retrospectively in the period from 2010 to 2020. During the writing thesis, 3724 newborns were recorded, of which 3718 were taken for processing and detailed analysis. Data were taken on the age of the mother by observed years, previous births and abortions of the mother, sex of the newborn, body weight, body length and head circumference. Data were processed with descriptive statistics. In this thesis, newborns in the period of 2010. and 2011., also in 2019. and 2020. were analyzed as two sub-samples of secular trend monitoring. In the observed period, more girls were born (50.7%). Newborns in Gračanica in the last period had a body weight $X_{sr}=3562.18$ g. The youngest mother was recorded in 2011. at the age of 14 and had two pregnancies and two miscarriages, while the oldest mother was recorded at the age of 45. More and more mothers decide to become pregnant in later years, and give birth to "heavier" children, and the number of children exceeds one child.

Key words: newborns, Gračanica, body weight, body length, head circumference, mother's age

CORRESPONDING AUTHOR

Edina Mehinović, MSc, MLT

Tel. 062/541-963

E-mail: avdagicedina@gmail.com





INOVACIJE U DIJAGNOSTIČKIM METODAMA ALERGIJA: NAJNOVIJA DOSTIGNUĆA I SAZNANJA

Berina Hasanefendić^{1,2}, Amar Kustura³, Amir Fazlagić¹, Lejla Tiro²

¹Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu (KCUS), ²Fakultet zdravstvenih studija Univerziteta u Sarajevu, ³ZU Poliklinika Mimo Medical

SAŽETAK

UVOD: Alergije su veoma čest zdravstveni problem koji zahvata milione individua širom svijeta. To su uglavnom IgE posredovana stanja koja mogu graničiti od onih koja su samo naporna do životno ugrožavajućih. Precizna i vremenski ispravna detekcija alergija je ključna za efektivno liječenje i prevenciju alergijskih reakcija i komplikacija. U prethodnih par godina, napravljeni su značajni napreci po pitanju dijagnostičkih metoda alergija, vodeći poboljšanoj preciznosti, efikasnosti i ishodima za pacijente.

METODE: Istraživanje je provedeno kao pregledni članak uz upotrebu podataka iz 15 naučnih radova u periodu od aprila do juna 2024. godine. Kriterij za uključivanje u istraživanje su bili radovi starosti do 8 godina, koji su uglavnom bili objavljeni prije nekoliko godina na engleskom jeziku. Radovi su uglavnom objavljeni u databazi PubMed i u raznim priznatim i svjetskim časopisima koji su pretraživani u navedenoj databazi u junu 2024.

REZULTATI: Nova otkrića i inovacije uključuju neke od tehnologija koje će biti opisane u nastavku rada kao što je Precision Medicine Approach, molekularna dijagnostika alergija, microarray tehnologija, istraživanje biomarkera i upotreba AI sistema u dijagnozi alergija.

ZAKLJUČCI: Područje metoda alergijske detekcije ubrzano napreduje, sa novim tehnologijama i otkrićima pomoću istraživanja koji oblikuju budućnost dijagnoze i liječenja alergija. Kontinuiran napredak u metodama detekcije alergija pravi put za poboljšanje ishoda, bolje iskustvo pacijenata, i u konačnici ultimativno, bolju budućnost i dobrobit pacijenata žive sa alergijom.

Autor za korespondenciju:

Amar Kustura, MA dipl. ing. MLD,

ZU poliklinika Mimo Medical

Tel. 062/532-661

E-mail: amar.kustura@hotmail.com





UVOD

Alergije su veoma čest zdravstveni problem koji zahvata milione individua širom svijeta. To su uglavnom IgE posredovana stanja koja mogu graničiti od onih koja su samo naporna do životno ugrožavajućih. Precizna i vremenski ispravna detekcija alergija je ključna za efektivno liječenje i prevenciju alergijskih reakcija i komplikacija. U prethodnih par godina, napravljeni su značajni napreci po pitanju dijagnostičkih metoda alergija, vodeći poboljšanoj preciznosti, efikasnosti i ishodima za pacijente (1, 2).

Prema najnovijim otkrićima, istraživači su identificirali nekoliko ključnih saznanja o alergijama. Jedna od njih jeste da je otkriveno da genetika igra važnu ulogu u predispoziciji za alergije. Različite genetske varijante mogu povećati ili smanjiti rizik od razvoja alergijskih reakcija. Izloženost određenim okolišnim faktorima, poput zagađenja zraka, promjena klime i izloženosti određenim hemijskim spojevima, može povećati osjetljivost na alergije (3).

Crijevna flora (mikrobiom) također igra važnu ulogu u regulaciji imunološkog

sustava. Neravnoteža u mikrobiomu može pridonijeti razvoju alergijskih stanja (4).

Rani kontakt s potencijalno alergenim tvarima, poput kikirikija ili jaja, može zapravo smanjiti rizik od razvoja alergija, suprotno ranijim preporukama o izbjegavanju takvih namirnica u ranoj dobi. Nova istraživanja pokušavaju razumjeti kako i zašto imunološki sustav reagira na određene tvari kao što su peludi, životinjski perut ili hrana te kako te reakcije mogu biti regulirane ili modificirane. Ova saznanja pomažu u razvoju novih strategija za prevenciju i liječenje alergijskih bolesti, kao i u prilagodbi preporuka kako bi se smanjila učestalost alergijskih reakcija u populaciji (5, 6).

Prema najnovijim istraživanjima dokazano je da astma i alergijske bolesti su u porastu u posljednjim desetljećima i sve učestalije u industrijalizovanim državama. To se može povezati sa većim brojem stanovnika i samim tim većim brojem vozila u industrijalizovanim sredinama što ima za posljedicu prisustvo ozbiljnog zagađenja zraka i pojavu egzacerbacija simptoma respiratornih alergija. Također postoji veliki broj studija koje se bave ovom problematikom i zavisno od mehanizama



fokus je većinom na povezanosti astme sa zagađenjem zraka i rinitisom sa manjim brojem studija (7, 8).

Postoje novije dijagnostičke metode koje su u eksperimentalnoj fazi ili tek započele svoj put u upotrebi, dok neke poput dijagnostike alergijskog rinitisa imaju zlatni standard dijagnostike pomoću uzimanja detaljne anamneze i testiranja pomoću provokacije nazalnim alergenima, kao i test aktivacije bazofila opisan kao alergijska reakcija u test epruveti. Neke od metoda koje također treba spomenuti jesu specifični IgE koji se koristi vrlo često za dijagnostiku alergija na hranu u kombinaciji sa detaljnim uzimanjem anamneze i drugim testovima (9, 10)

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je provedeno kao pregledni članak uz upotrebu podataka iz 15 naučnih radova u periodu od aprila do juna 2024. godine. Kriterij za uključivanje u istraživanje su bili radovi starosti do 8 godina, koji su uglavnom bili objavljeni prije nekoliko godina na engleskom jeziku. Radovi su uglavnom objavljeni u databazi PubMed i u raznim priznatim i svjetskim časopisima koji

su pretraživani u navedenoj databazi u junu 2024.

Studije koje su uključene su imale najnovije podatke vezane za inovacije i dostignuća uključujući dijagnostičke metode u oblasti alergologije i imunologije. Korištena su istraživanja sa nasumičnim uzorkom, a i same studije su odabrane nasumično nakon čega su određene isključene zbog kriterija uključenja i isključenja. Time se smanjila mogućnost biasa i povećala reprezentativnost prilikom sinteze podataka.

Također su korišteni podaci o procjeni rizika na osnovu p vrijednosti gdje se pratila konzistencija rezultata. Podgrupe koje su analizirane jesu specifične vrste testova u sklopu grupa testova koji su ispitivani kroz uključene studije.

REZULTATI

Nova otkrića i inovacije uključuju neke od tehnologija koje će biti opisane u nastavku rada kao što je Precision Medicine Approach, molekularna dijagnostika alergija, microarray tehnologija, istraživanje biomarkera i upotreba AI sistema u dijagnozi alergija.

Precision Medicine Approach: Personalizirane medicinske tehnike su sve



više u upotrebi u detekciji alergija da bi se mogli uvesti planovi liječenja bazirani na genetici individue, okolišnim faktorima i stilovima života. Ovo pomaže da se identificiraju specifični alergeni i dizajniraju ciljane terapije za bolji ishod za pacijenta. Koncept precizne medicine je privlačan i izazovan u slučaju hroničnih alergijskih bolesti dišnih puteva, uključujući alergijski rinitis i astmu, koji predstavljaju važan i rastući globalni zdravstveni problem. Važno je napomenuti da kronične respiratorne i alergijske bolesti pogađaju preko milijardu ljudi svih dobnih skupina širom svijeta, s rastućom prevalencijom i težinom. Precizna medicina predstavlja novi, suvremeni pristup upravljanju nekih od ovih pacijenata, uključujući kao ključne značajke: Personaliziranu skrb temeljenu na molekularnom, imunološkom i funkcionalnom endotipiziranju, uzimajući u obzir prediktivne i preventivne aspekte, uz sudjelovanje pacijenta u procesu donošenja odluka. Implementacija precizne medicine u kliničku praksu može pomoći u borbi protiv alergija i kroničnih bolesti dišnih puteva. Za postizanje tog cilja potrebne su značajne promjene u zdravstvenom sistemu (12).

Molekularna dijagnostika alergija:

Molekularno testiranje na alergije, kao što je component-resolved dijagnostika, omogućava preciznu identifikaciju alergeničkih molekula koje izazivaju alergijske reakcije. Ova metoda omogućava poboljšanu specifičnost i osjetljivost u poređenju sa tradicionalnim alergijskim testovima. Molekularna dijagnoza alergije je sofisticirana metoda koja koristi alergenske komponente za detaljnu analizu profila senzibilizacije IgE pacijenta na molekularnoj razini. Ove alergenske komponente mogu biti visoko pročišćene, prirodne ili rekombinantne. Moderni imunološki pristupi, kao što su jednokanalne višeparametarske i multiplexne metode, omogućuju precizno testiranje i detekciju specifičnih IgE protiv aeroalergena. Ovaj sofisticirani pristup omogućuje detaljno i personalizirano ispitivanje alergijske senzibilizacije kako bi se bolje razumjele alergijske reakcije i pružila efikasnija terapija pacijentima oboljelim od alergijskih bolesti dišnih puteva (12).

Microarray tehnologija: Microarray tehnologija omogućava simultani skrining više alergena u jednom testu, nudeći cjelokupni profil osjetljivosti pacijenta na alergene. Ovaj širokoobuhvatni pristup



omogućava brze rezultate i pomaže u optimiziranju strategija za liječenje alergija. Kako bi se prevladale ograničenja trenutnih metoda probnog testiranja naučnici su razvili alergenski mikročip nazvan "GOLD chip" koji omogućuje kvalitativno i simultano otkrivanje specifičnih IgE u serumima pacijenata protiv više alergena. Njihov cilj je postići visoku osjetljivost i specifičnost, usporedivu s ImmunoCAP-om. Proveli su testove izvedbe i analizu usklađenosti u usporedbi s AdvanSure Allergy Screen-om i ImmunoCAP-om (13).

Istraživanje biomarkera: Otkriće novih biomarkera povezanih sa alergijskim bolestima je otvorilo nove mogućnosti za ranu detekciju i monitoring alergija. Biomarker studije otkrivaju vrlo važne uvide na postojeće mehanizme alergijskih odgovora i vode razvoj inovativnih dijagnostičkih pristupa. Microneedles su mikroskopske igle koje su proučavane kao metoda transdermalne dostave lijekova i cjepiva. Nedavno su se pojavile minimalno invazivne metode uzorkovanja koristeći microneedle igle za ekstrakciju međustanične tekućine i stanica iz kože radi praćenja biomarkera ili glukoze. Posebno su biorazgradive microneedle igle privukle

pažnju zbog biokompatibilnosti i minimalnih oštećenja kože. Novom tehnikom uzorkovanja metabolita kože korištenjem biorazgradivih microneedle flastera sa hijaluronskom kiselinom, pokazano je moguće upravljati biomarkerima kod pacijenata s atopijskim dermatitisom, nudeći alternativu invazivnim biopsijama kože i odstranjivanju trakom. Također Interleukin-1 β (IL-1 β) je jedan od ključnih faktora u nastanku i razvoju upale te igra važnu ulogu u alergijskim bolestima. Studije su pokazale da je IL-1 β blisko povezan s upalom izazvanom alergenima i kliničkim manifestacijama poput svrbeža, crvenila, osipa i curenja nosa. Više istraživanja otkrilo je značajno povećanje razine IL-1 β u alergijskim bolestima, a blokiranje IL-1 β signalnog puta može smanjiti težinu upale do određene mjere. Stoga se smatra da bi IL-1 β mogao biti potencijalni biomarker za alergijski rinitis (14, 15).

Umjetna inteligencija u dijagnozi alergija: Mašinsko učenje i njeni algoritmi, kao i alati umjetne inteligencije su integrirani u dijagnostiku alergija da analiziraju kompleksne skupove podataka, predviđaju osjetljivost alergena i optimiziraju planiranje terapije. Ove tehnologije obećavaju napredak



u preciznosti i efikasnosti metoda detekcije alergija.

DISKUSIJA

U današnje vrijeme sve veći broj ljudi pati od alergija na različite tvari, što zahtijeva preciznu dijagnozu kako bi se adekvatno liječile i kontrolirale alergijske reakcije. Razvoj tehnologije i medicinske znanosti doveo je do kontinuiranog unapređenja dijagnostičkih metoda alergija, omogućavajući bržu, precizniju i sveobuhvatniju dijagnozu.

Jedna od najnovijih dijagnostičkih metoda za alergije je komponentna dijagnostika, koja omogućava identifikaciju specifičnih komponenti alergena koje izazivaju reakciju organizma.

Ova metoda omogućava preciznije određivanje koje komponente alergena uzrokuju alergijsku reakciju te omogućava personaliziran pristup u liječenju alergija. Nadalje, molekularna dijagnostika alergija je još jedna napredna metoda koja se temelji na analizi molekularne strukture alergena. Ova metoda omogućava precizno određivanje koje alergene komponente su odgovorne za alergijske reakcije kod svakog pojedinca,

čime se omogućava personalizirani pristup u dijagnostici i liječenju alergija.

Pored navedenih metoda, sve češće se koriste i testovi provokacije, eliminacijske dijeta te inovativne tehnologije kao što su mikročipovi za brzu dijagnozu alergija. Sve ove napredne dijagnostičke metode zajedno omogućavaju preciznu identifikaciju alergena, personalizirani pristup u liječenju te bolju kontrolu alergijskih reakcija.

Ipak, važno je naglasiti da sve ove dijagnostičke metode trebaju biti provedene pod stručnim nadzorom medicinskog osoblja kako bi se osigurala točna dijagnoza i odgovarajući tretman za svakog pacijenta. U kontekstu brzog razvoja tehnologije i medicinske znanosti, mogu se očekivati daljnji napredci u dijagnostici alergija koji će omogućiti još veću preciznost i učinkovitost u liječenju ove sve češće zdravstvene tegobe. Prema istraživanju Brockowa et al. prikazano je da in vitro dijagnoza sa lijekovima može biti izazovna zbog ograničene dostupnosti i validacije testova za specifična IgE antitijela. Ostale imunološke laboratorijske metode mogu pružiti dodatne informacije, ali su ograničene na specijalizirane centre. Pouzdana detekcija alergije na lijekove putem isključivo in vitro testiranja nije



izvodljiva. Rezultate treba tumačiti uz kliničku anamnezu i in vivo testiranje kad je moguće za cjelovitu procjenu. Preporučuje se multidisciplinarni pristup koji kombinira in vitro i in vivo testiranje s kliničkom procjenom za preciznu dijagnozu i upravljanje alergijom na lijekove (11).

Popescu et al. su proveli istraživanje koje povezuje Precision Medicine Approach u upotrebi za imunoesejske metode za procjenu IgE senzibilizacije na aeroalergene molekule. Dokazano je da molekularna dijagnoza alergija u in vitro procjeni profila senzibilizacije IgE na molekularnoj razini koristi alergenske molekule ili rekombinantne alergene. Moderni imunološki testovi detektiraju specifična IgE protiv aeroalergenih komponenti pojedinačno, višestruko ili multiplex. Dijagnostički pristup precizne medicine može biti "gore-dolje" ili "odozdo prema gore" te se koristi za razlikovanje senzibilizacije i procjenu simptoma te ozbiljnosti alergije. Anamneza molekularnog razmišljanja, laboratorijsko razmišljanje i postmolekularna anamneza primjenjuju se u praksi (12).

Jeon et al. su proveli istraživanje gdje je dokazano da je microarray tehnologija

pokazala izvrsnu tačnost u kvantitativnom mjerenju sIgE-a te je imao nisku granicu detekcije ispod 0.35 IU/mL. Analiza je bila visoko reproducibilna, s visokim postotkom suglasnosti s ImmunoCAP-om (92.2%). Primijećena je snažna korelacija između rezultata mikročipa i ImmunoCAP-a. Zaključeno je da microarray tehnologija nudi osjetljiv, reproducibilan i kvantitativan način otkrivanja sIgE-a te može biti korisna alternativa za screening, potencijalno postajući primarna metoda pretrage (13).

Hoo Lee et al. su proveli istraživanje gdje su dokazali da su proteini uspješno izolirani iz uzoraka kože korištenjem različitih metoda, osim šupljih mikroigala. Interleukin-4, IL-13 i interferon- γ su pronađeni samo u HA-MN-ima. Primijećena je negativna korelacija između IL-4 i IL-13 te poboljšanja simptoma atopijskog dermatitisa. HA-MN-i su se pokazali korisnima za analizu proteina u bolesnika s atopijskim dermatitisom te praćenje napretka tretmana na minimalno invazivan način (14).

Prema istraživanju Wang et al. dokazano je da IL-1 β igra ulogu u alergijskom rinitisu (AR) poticanjem proizvodnje histamina i agregacijom leukocita nakon izlaganja alergenu. Blokiranje aktivnosti IL-1 β



potencijalno može smanjiti težinu upale. Inhibitori poput anakinre pokazali su učinkovitost u različitim bolestima, ali se rijetko koriste u liječenju AR-a. Trenutna istraživanja sugeriraju uključenost ROS-NLRP3-Caspase-1-IL-1 β signalnog puta u patogenezu AR-a putem djelovanja na integritet mukoze dišnih putova. Ciljanje ovog puta može smanjiti izraženost IL-1 β , obnoviti funkciju barijere i poboljšati simptome kod pacijenata s AR-om. Studije korištenjem humanog IL-1 β na stanicama nosne sluznice podupiru ove nalaze (15).

ZAKLJUČAK

Područje metoda alergijske detekcije ubrzano napreduje, sa novim tehnologijama i otkrićima pomoću istraživanja koji oblikuju budućnost dijagnoze i liječenja alergija. Koristeći prednosti inovativnih pristupa kao što su: precision medicine, molekularna dijagnostika, microarray tehnologija, istraživanje biomarkera i umjetna inteligencija, zdravstveni radnici mogu pružiti personaliziran, efikasan i efektivan način liječenja pacijentima. Kontinuiran napredak u metodama detekcije alergija pravi put za poboljšanje ishoda, bolje iskustvo pacijenata, i u konačnici ultimativno, bolju

budućnost i dobrobit pacijenata žive sa alergijom.

KONFLIKT INTERESA

Autori potvrđuju da ne postoji konflikt interesa.

LITERATURA

1. Vitte J, Vibhushan S, Bratti M, Montero-Hernandez JE, Blank U. Allergy, Anaphylaxis, and Nonallergic Hypersensitivity: IgE, Mast Cells, and Beyond. *Med Princ Pract.* 2022;31(6):501-515. doi: 10.1159/000527481. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219943; PMCID: PMC9841766.
2. Ebo DG, Beyens M, Heremans K, van der Poorten MM, Van Gasse AL, Mertens C, Houdt MV, Sabato V, Elst J. Recent Knowledge and Insights on the Mechanisms of Immediate Hypersensitivity and Anaphylaxis: IgE/Fc ϵ RI- and Non-IgE/Fc ϵ RI-Dependent Anaphylaxis. *Curr Pharm Des.* 2023;29(3):178-184. doi: 10.2174/1381612829666221025091827. PMID: 36284380.



3. Choi BY, Han M, Kwak JW, Kim TH. Genetics and Epigenetics in Allergic Rhinitis. *Genes (Basel)*. 2021 Dec 17;12(12):2004. doi: 10.3390/genes12122004. PMID: 34946955; PMCID: PMC8700872.
4. Pantazi AC, Mihai CM, Balasa AL, Chisnoiu T, Lupu A, Frecus CE, Mihai L, Ungureanu A, Kassim MAK, Andrusca A, Nicolae M, Cuzic V, Lupu VV, Cambrea SC. Relationship between Gut Microbiota and Allergies in Children: A Literature Review. *Nutrients*. 2023 May 29;15(11):2529. doi: 10.3390/nu15112529. PMID: 37299492; PMCID: PMC10255222.
5. Pasta A, Formisano E, Calabrese F, Plaz Torres MC, Bodini G, Marabotto E, Pisciotta L, Giannini EG, Furnari M. Food Intolerances, Food Allergies and IBS: Lights and Shadows. *Nutrients*. 2024 Jan 16;16(2):265. doi: 10.3390/nu16020265. PMID: 38257158; PMCID: PMC10821155.
6. Jayasinghe M, Karunanayake V, Mohtashim A, Caldera D, Mendis P, Prathiraja O, Rashidi F, Damianos JA. The Role of Diet in the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024 Feb 15;16(2):e54244. doi: 10.7759/cureus.54244. PMID: 38496157; PMCID: PMC10944297.
7. Rosario CS, Urrutia-Pereira M, Murrieta-Aguttes M, D'Amato G, Chong-Silva DC, Godoi RHM, Rosario Filho NA. Air pollution and rhinitis. *Front Allergy*. 2024 May 28;5:1387525. doi: 10.3389/falgy.2024.1387525. PMID: 38863567; PMCID: PMC11166029.
8. de Lira-Quezada CE, González-Díaz SN, Coterá-de Lira AG, Macouzet-Sánchez C, Acuña-Ortega N, Guzman-Avilán RI, Macías-Weinmann A. The association of air pollution in respiratory allergy: Its impact in an industrial city. *World Allergy Organ J*. 2024 Jan 25;17(2):100867. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100867. PMID: 38370131; PMCID: PMC10869943.
9. Krzych-Falta E, Wojas O, Samoliński BK, Majsiak E, Białek S, Lishchuk-Yakymovych K. Gold standard diagnostic algorithm for the



- differential diagnosis of local allergic rhinitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022 Feb;39(1):20-25. doi: 10.5114/ada.2022.113801. Epub 2021 Feb 28. PMID: 35369635; PMCID: PMC8953864.
10. Foong RX, Dantzer JA, Wood RA, Santos AF. Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):71-80. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.037. PMID: 33429723; PMCID: PMC7794657
 11. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A, Pfützner W, Treudler R, Bircher AJ, Brehler R, Buhl T, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Kurz J, Kreft B, Lange L, Merk HF, Mockenhaupt M, Mülleneisen N, Ott H, Ring J, Ruëff F, Sachs B, Sitter H, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Zuberbier T. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in cooperation with the German Dermatological Society (DDG), the Association of German Allergologists (ÄDA), the German Society for Pediatric Allergology (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, the Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), the Austrian Society of Dermatology and Venereology (ÖGDV), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), and the German Documentation Center for Severe Skin Reactions (dZh). *Allergol Select.* 2023 Aug 9;7:122-139. doi: 10.5414/ALX02422E. PMID: 37705676; PMCID: PMC10495942.
 12. Popescu FD, Vieru M. Precision medicine allergy immunoassay methods for assessing immunoglobulin E sensitization to aeroallergen molecules. *World J Methodol.* 2018 Nov 29;8(3):17-36. doi: 10.5662/wjm.v8.i3.17. PMID: 30519536; PMCID: PMC6275558.
 13. Jeon H, Jung JH, Kim Y, Kwon Y, Kim ST. Allergen Microarrays for In



- Vitro Diagnostics of Allergies: Comparison with ImmunoCAP and AdvanSure. *Ann Lab Med.* 2018 Jul;38(4):338-347. doi: 10.3343/alm.2018.38.4.338. PMID: 29611384; PMCID: PMC5895863.
14. Lee KH, Kim JD, Jeong DH, Kim SM, Park CO, Lee KH. Development of a novel microneedle platform for biomarker assessment of atopic dermatitis patients. *Skin Res Technol.* 2023 Jul;29(7):e13413. doi: 10.1111/srt.13413. PMID: 37522507; PMCID: PMC10345975.
15. Wang HR, Wei SZ, Song XY, Wang Y, Zhang WB, Ren C, Mou YK, Song XC. IL-1 β and Allergy: Focusing on Its Role in Allergic Rhinitis. *Mediators Inflamm.* 2023 Apr 12;2023:1265449. doi: 10.1155/2023/1265449. PMID: 37091903; PMCID: PMC10115535.



INOVATIONS IN DIAGNOSTIC METHODS OF ALLERGIES: THE NEWEST ADVANCEMENTS AND FINDINGS

Hasanefendić B^{1,2}, Kustura A³, Fazlagić A¹, Tiro L²

¹Clinical Centre University of Sarajevo, ²Faculty of Health Studies University of Sarajevo,

³Policlinic Mimo Medical

ABSTRACT

INTRODUCTION: Allergies are very common health problem which affects millions of people around the world. Those are mostly Immunoglobulin E mediated conditions which can range from the ones which are just annoying to life-threatening. Precise and on-time detection of allergies is crucial for effective treatment and prevention of allergy reactions and complications. In the last few years, significant advancements in diagnostic methods of allergies are made, leading to better precision, efficiency and outcome for patients.

METHODS: Research was conducted as the review article with use of data from 15 scientific papers in period from April to June 2024. Criteria for involvement in the study were papers that were up to 8 years old, which were usually published few years ago in English. Papers were usually published in database PubMed and in many globally recognized journals and they were found in this database in June 2024.

RESULTS: New findings and innovations include some of the technologies that will be described in this paper such as Precision Medicine Approach, molecular diagnostics of allergies, microarray technology, biomarkers research and use of AI systems in diagnostics of allergies.

CONCLUSIONS: Field of allergies detection methods is developing rapidly with new technologies and findings with researches which shape the future of diagnostics and treatment of allergies. Continuous development in allergies detection methods makes the way for improving outcomes, better experience of patients and lastly and ultimately, better future and wellbeing patients who are living with allergies.

CORRESPONDING AUTHOR

Amar Kustura, MSc, MLT

Policlinic Mimo Medical

Tel. 062/532-661

E-mail: amar.kustura@hotmail.com





DETEKCIJA DEOKSINIVALENOLA I ZEARENONA U UZORCIMA STOČNE HRANE I HRANE ZA LJUDSKU PREHRANU

Amir Ibrahimagić, Dženana Hasanbašić, Čamka Kovač

Služba za hemijsku dijagnostiku, Institut za zdravlje i sigurnost hrane Zenica

SAŽETAK

Uvod Mikotoksini su otrovni spojevi koje proizvode plijesni na sirovinama, poput žitarica i predstavljaju ozbiljnu opasnost za humano zdravlje i zdravlje životinja. Životinje i ljudi izloženi su uglavnom konzumiranjem kontaminirane hrane. Cilj istraživanja je utvrditi prevalenciju deoksinivalenola (DON) i zearalenona (ZEA) u proizvodima.

Metode Za detekciju deoksinivalenola i zearalenona korišten je enzimski imunosorbentni test (ELISA).

Rezultati: Među 40 uzoraka (24 hrane za životinje i 16 uzoraka hrane za humanu prehranu) ispitana je prisutnost mikotoksina. Najviše detektovane pojedinačne razine mikotoksina bile su, ZEA: 237,84 µg/kg u uzorku hrane za životinje i ZEA: 20,28 µg/kg u uzorku hrane za ljudsku prehranu, DON: 2927,00 µg/kg u uzorku hrane za životinje i DON : 973,00 µg/kg u uzorku hrane za ljudsku prehranu. ZEA je detektovan u 54,2% (13; od ukupno 24) uzoraka hrane za životinje u rasponu od < 10 do 237,84 µg/kg ($p < 0,05$) i u 18,75% (tri; od ukupno 16) uzoraka hrane u rasponu od <10 do 20,28 µg/kg ($p > 0,05$). DON je detektovan u 75,0% (18; od 24) uzoraka stočne hrane u rasponu od < 40 do 2927,00 µg/kg ($p > 0,05$) i u 43,75% (sedam; od 16) uzoraka hrane za ljudsku prehranu u rasponu od <40 do 973,00 µg/kg ($p > 0,05$). Istodobna pojava mikotoksina također je dokazana: 50,0% analiziranih uzoraka pokazalo je koegzistenciju oba mikotoksina u uzorcima hrane za životinje i 12,5% u uzorcima hrane za ljudsku prehranu.

Zaključci Zbog činjenice da se distribucija mikotoksina u sirovinama može uveliko promijeniti iz godine u godinu s klimatskim uvjetima ili globalizacijom tržišta, potrebno je redovito praćenje mikotoksina u hrani za životinje kako bi se spriječila integracija kontaminiranih materijala u prehrambeni lanac.

Ključne riječi: kontaminacija hrane, higijena, mikroorganizmi, mikotoksini

Autor za korespondenciju:

Prof. dr. sc. Amir Ibrahimagić, dipl. ing. MLD

Institut za zdravlje i sigurnost hrane Zenica

Služba za hemijsku dijagnostiku

Tel: 0038761/614-147

E-mail: ibrahimagic.amir@gmail.com





UVOD

Mikotoksini mogu ući u prehrambeni lanac čovjeka i životinja direktnom ili indirektnom kontaminacijom. U direktnoj kontaminaciji prehrambeni materijal je osnova rasta toksikogene plijesni. Namirnice mogu biti dobri domaćini za rast plijesni u nekim stadijima u toku njihove proizvodnje, prerade, transporta i skladištenja. Indirektna kontaminacija će se pojaviti kada su dodaci namirnicama kontaminirani mikotoksinima (1).

Prisutnost mikotoksina ovisi o klimatskim uvjetima, posebno o periodu žetve, uslova transporta i skladištenja. Sadržaj vode zrna u žetvi važan je parametar za naknadni porast plijesni. Nakon kikirikijeva brašna, kukuruz je

najveći izvor ulaska mikotoksina u krmu. Pri tome je važna i zemlja porijekla kukuruza, jer je u zemljama Dalekog istoka kukuruz redovito kontaminiran aflatoksinom (1).

Mikotoksikoze su akutna i hronična oštećenja zdravlja izazvana mikotoksinima (2). Mikotoksini mogu izazvati kod ljudi i životinja kancerogeni efekat, imunotoksični efekat, probavne smetnje, neurotoksični efekat, hepatotoksični efekat, nefrotoksični efekat, reproduktivne i razvojne poremećaje (Tabela 1.), pri čemu često mogu istovremeno djelovati na više mjesta u organizmu i na različite načine što ovisi o vrsti mikotoksina, dozi i vremenu izloženosti (1).

Tabela 1. Prikaz bolesti uzrokovanih mikotoksinima (3)

Sistem	Zdravstveni problemi	Mikotoksini
krvotok	smanjena elastičnost žila, unutrašnja krvarenja	aflatoksini, satratoxini, roridini
digestivni sistem	dijareja, povraćanje, krvarenje iz creva, oštećenje jetre, nekroze, ibrioze, rane na mukoznim membranama, anoreksija	aflatoksini, T-2 toksini, deoksinivalenol (vomitoksin)
respiratorni sistem	ozbiljne poteškoće s disanjem, krvarenje iz pluća	trikotehekeni
nervni sistem	drhtavica, nekoordinirani pokreti, depresija, glavobolja	tremogeni, trikotehekeni
koža	osip, fotosenzitivnost	trikotehekeni
urinarni sistem	oštećenje bubrega	ohratoksin, citrinin
reproduktivni sistem	sterilnost, promjene u reproduktivnim ciklusima	T-2 toksin, zearalenon
imuni sistem	promjene ili potpuno uništenje	mnogi mikotoksini



Žitarice su najčešće kontaminirane aflatoksinom, deoksinivalenolom (DON), zearalenonom, fumonizinima i T-2 toksinom (4).

Najbolji pristup za uništavanje mikotoksina u hrani je spriječavanje rasta plijesni u svim fazama proizvodnje, prikupljanja, transporta, obrade, skladištenja i prodaje.

Mikotoksini se produciraju na nivoima aktiviteta vode iznad 0,83, ili približno 8% do 12% vlažnosti zrna, što zavisi od tipa žitarice (2). Stoga je neophodno, brzo i temeljno sušenje i skladištenje u suhim uslovima.

Zemlje članice EU su uskladile zakonsku regulativu o maksimalno dopuštenim koncentracijama mikotoksina u hrani za životinje i ljude (EC/576/2006 i EC/1881/2006). U žitaricama i njihovim prerađevinama namijenjenim ljudskoj prehrani maksimalno dozvoljene koncentracije za ohratoksin i zearalenon kreću se od 0,5 mg/kg, odnosno 20 mg/kg (diječja hrana) do 5 mg/kg, odnosno 200 mg/kg (nepreporučene žitarice). U stočnoj hrani su najveće dopuštene koncentracije između 0,05 i 0,25 mg/kg za ohratoksin te između 0,1 i 3 mg/kg za zearalenon (5).

ZNAČAJ MIKOTOKSINA SA ZDRAVSTVENOG ASPEKTA

Zearalenon

Toksigeni efekat zearalenona zavisi od koncentracije, vremena izlaganja i opštem fiziološkom stanju organizma. Obično izaziva poremećaje urogenitalnog sistema, a hronična trovanja ili jača akutna trovanja ostavljaju trajne posljedice na reproduktivnim organima kao degenerativne

promjene (6, 7). Simptomi su upala rodnice (vulvovaginitis), a u životinja koje nisu spolno zrele prolaps rektuma i rodnice. Smanjen je spolni nagon, životinje su neplodne, dolazi do mumifikacije fetusa, pobačaja, mrtvorodenosti i smanjenog okota. Kod muških životinja može uzrokovati atrofiju sjemenika i povećanje mliječnih žlijezda. Zearalenon inhibira lučenje folikulstimulirajućeg hormona zbog čega potiskuje razvoj folikula ovarija i inhibira proces ovulacije te ima luteotropan efekt, pa izaziva retenciju žutog tijela, pseudotrudnoću i anestriju. Uzrokuje hormonsku neravnotežu i dovodi do hiperestrogenizma kod domaćih životinja. Svinje su najosjetljivija vrsta i kod njih su mikotoksikoze zearalenonom najčešće (1).

Deoksinivalenol

Kod životinja akutna izloženost DON-u izaziva smanjeni unos hrane (anoreksiju) i povraćanje, a kod duže izloženosti uzrokuje smanjeni prirast te promjene na prsnoj žlijezdi (timusu), slezeni, srcu i jetri. DON se brzo i djelotvorno apsorbira pa se više od 95% unesenog DON-a izluči mlijekom, urinom i fecesom krava i svinja (8).

Dokazano je sinergističko djelovanje DON-a u kombinaciji s drugim mikotoksинима. U kombinaciji s aflatoksinom B1, DON ima izražajnije mutageno djelovanje.

ZAKONSKA REGULATIVA U BIH

U Bosni i Hercegovini trenutno su na snazi dva Pravilnika:

- Pravilnik o nepoželjnim tvarima u hrani za životinje, Sl. glasnik BiH, br. 72/11



- Pravilnik o izmjenama i dopuni Pravilnika o nepoželjnim tvarima u hrani za životinje, Sl. glasnik BiH, br. 23/16
- Pravilnik o najvećim dopuštenim količinama određenih kontaminata u hrani, Sl. glasnik BiH, br. 49/14.

Pravilnici su usklađeni sa zakonima, normama i direktivama na nivou EU.

MATERIJAL I METODE

Među 40 uzoraka (24 hrane za životinje i 16 uzoraka hrane za humanu prehranu) ispitana je prisutnost mikotoksina. Analize su vršene pri Službi za hemijsku dijagnostiku Instituta za zdravlje i sigurnost hrane Zenica.

Od screening metoda u određivanju mikotoksina najviše se koristi imunoenzimska metoda (ELISA-enzyme-linked immunosorbent assay) kao

jednostavna i brza metoda, ekonomski i ekološki prihvatljiva s mogućnošću analize velikog broja uzoraka (9). Nedostatak ove metode je nedovoljna specifičnost i mogućnost cross-reakcija s konjugiranim metabolitima.

Metoda za bazira na kompetitivnoj kolorimetrijskoj imunoenzimskoj metodi. Specifična antitijela su impregnirana u jažice; tokom procesa same analize, ispitivani aflatoksin u uzorku zajedno sa dodanim HRP konjugatom se „takmiči“ za vezivanje na specifično antitijelo u jažicama, sprečavajući vezivanje HRP konjugata. Nakon dodavanja TMB substrata, intenzitet boje ili slobodnog konjugata proporcionalan je koncentraciji ispitivanog aflatoksina. Očitanje se vrši na 450 nm.

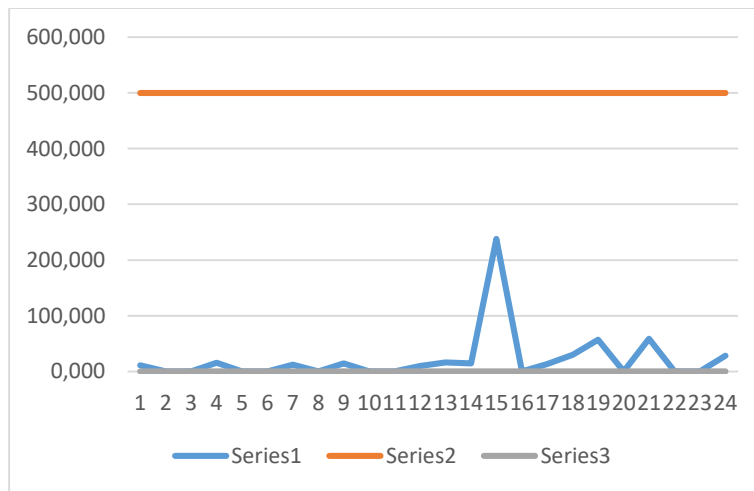


Slika 1. ELISA čitač (Izvor: slikao Amir Ibrahimagić)

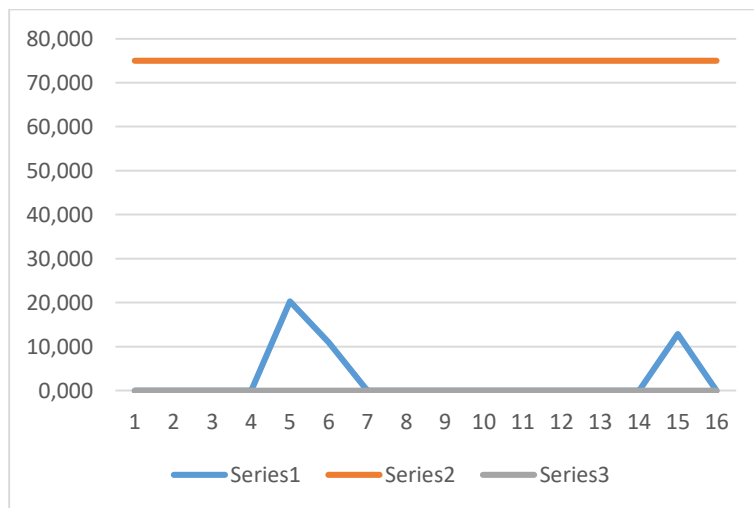


REZULTATI

Istraživanjem je analizirano ukupno 40 uzoraka i to 24 uzorka hrane za životinje i 16 uzoraka hrane za ljudsku upotrebu.



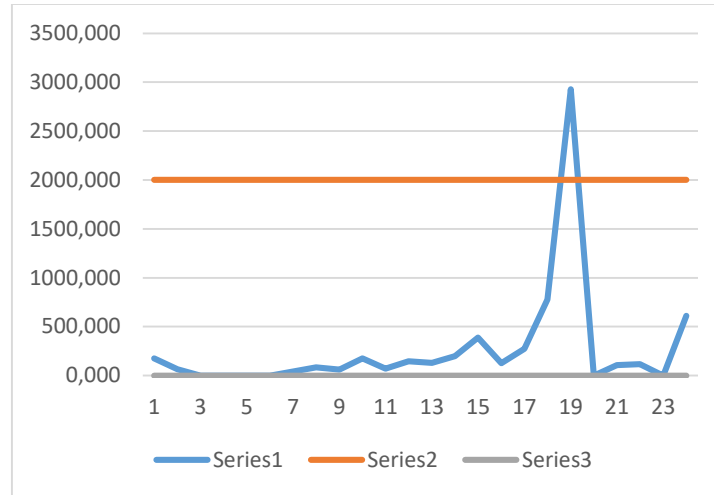
Grafikon 1. Prikaz zastupljenosti ZEA u stočnoj hrani



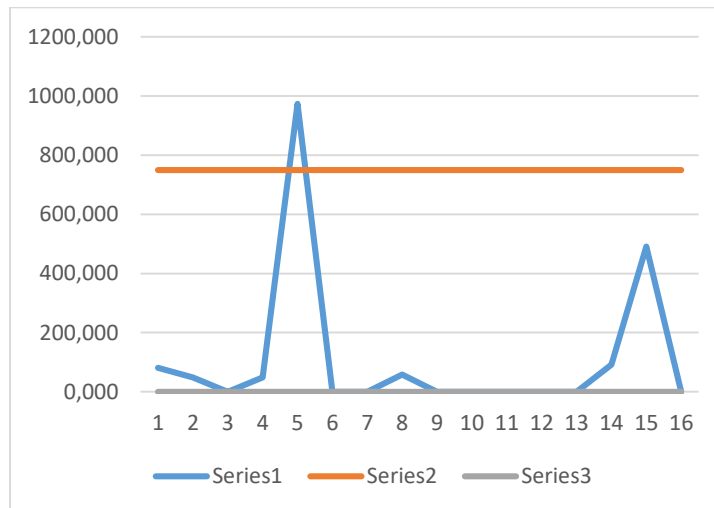
Grafikon 2. Prikaz zastupljenosti ZEA u hrani

Najviše detektovane pojedinačne razine ZEA bile su: 237,84 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u uzorku hrane za životinje i ZEA: 20,28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u uzorku hrane za ljudsku prehranu. ZEA je detektovan u 54,2% (13; od ukupno 24)

uzoraka hrane za životinje u rasponu od < 10 do 237,84 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p < 0,05$) i u 18,75% (tri; od ukupno 16) uzoraka hrane u rasponu od <10 do 20,28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p > 0,05$) (Grafikon 1 i 2).



Grafikon 3. Prikaz zastupljenosti DON u stočnoj hrani



Grafikon 4. Prikaz zastupljenosti DON u hrani

Najviše detektovane pojedinačne razine DON bile su: 927,00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u uzorku hrane za životinje i DON: 973,00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u uzorku hrane za ljudsku prehranu. DON je detektovan u 75,0% (18; od 24) uzoraka stočne hrane u rasponu od < 40 do 2927,00

$\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p>0,05$) i u 43,75% (sedam; od 16) uzoraka hrane za ljudsku prehranu u rasponu od <40 do 973,00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p>0,05$) (Grafikon 3 i 4).



Istodobna pojava mikotoksina također je dokazana: 50,0% analiziranih uzoraka pokazalo je koegzistenciju oba mikotoksina

u uzorcima hrane za životinje i 12,5% u uzorcima hrane za ljudsku prehranu.

DISKUSIJA

Prema istraživanju Gruber-Dorninger C i suradnika koncentracije aflatoksina B1, zearalenona, fumonizina, ohratoksina A, deoksinivalenola i T-2 toksina analizirane su u 74.821 uzoraka krme i krmnih sirovina (npr. kukuruz, pšenica, soja) prikupljenih iz 100 zemalja od 2008. do 2017. godine. Ukupno, 88% uzoraka je kontaminirano barem jednim mikotoksinom. Pojava mikotoksina pokazala je različite regionalne trendove, a klima je bila ključna odrednica koja je upravljala tim trendovima. U većini regija većina uzoraka udovoljavala je maksimalnim nivoima i vrijednostima smjernica za mikotoksine u stočnoj hrani koji je na snazi u Europskoj uniji. Međutim, 41,1%, 38,5% i 20,9% uzoraka iz Južne Azije, Subsaharske Afrike, odnosno Jugoistočne Azije, premašili su maksimalni nivo aflatoksina B1 (20 µg/kg). U nekoliko regija koncentracije mikotoksina u kukuruzu pokazale su izraženu varijaciju iz godine u godinu koja se može objasniti kišom ili temperaturom tokom osjetljivih perioda razvoja zrna. Veliki dio uzoraka (64%) bio je istovremeno kontaminiran sa ≥ 2 mikotoksina. Najčešće uočene smjese mikotoksina bile su kombinacije deoksinivalenola, zearalenona i fumonizina, kao i fumonizini i aflatoksin B1 (16).

Istraživanje koje je objavljeno 2019. godine, Ertelthaler T i sur. su prikazali zastupljenost mikotoksina u Južnoj Europi (uključujući i našu zemlju), gdje je naznačena velika prisutnost DON-a u 65% uzoraka pšenice,

što je u korelaciji i sličnosti sa našim istraživanjem, pri čemu je 58% iznad praga rizika. Prosječni i maksimalni nivo koncentracije bili su 611 ppb, odnosno 1.910 ppb. Područje zabrinutosti je fumonizin u kukuruzu. Prevalencija fumonizina iznosila je 88% pozitivnih uzoraka. Gotovo polovina uzoraka bila je iznad praga rizika. Prosječni i maksimalni nivo bili su 1.272 ppb, odnosno 6.934 ppb. Deoksinivalenol je pronađen u 55% ispitanih uzoraka kukuruza, a ZEN u 48% uzoraka kukuruza, što je viša koncentracija u odnosu na zastupljenosti ZEA u našem istraživanju (17).

ZAKLJUČAK

Mikotoksini su toksični gljivični sekundarni metaboliti koji se često nalaze kao zagađivači hrane i hrane za životinje. Mikotoksigene gljive napadaju biljke na polju ili poljoprivredne proizvode tokom skladištenja. Najčešći mikotoksini su aflatoksini (npr. Aflatoksin B1; AFB1), fumonizini, zearalenon (ZEN), trihoteceni tipa B (npr. Deoksinivalenol; DON), trihoteceni tipa A (npr. Toksin T-2; T-2) i ohratoksin A (OTA). Poznato je da ovi mikotoksini vrše toksične efekte na domaće životinje, uzrokujući nevolje i smanjujući produktivnost (12). Neki mikotoksini mogu se prenijeti u stočarske proizvode, kao što su meso, jaja i mlijeko (13), čime se ugrožava sigurnost ljudskih potrošača. Da bi se spriječile negativne posljedice na životinje i potrošače, mnoge zemlje reguliraju koncentracije mikotoksina u hrani. Na primjer, u Europskoj uniji (EU) primjenjuju



se maksimalni nivoi za AFB1 (14), a vrijednosti smjernica propisane su za fumonizine, ZEN, DON i OTA (15). Koncentracije mikotoksina u hrani treba kontinuirano pratiti kako bi se podržala procjena rizika. Višestruki faktori određuju kontaminaciju poljoprivrednih proizvoda mikotoksinima. Pojava mikotoksina varira među kulturama, jer se vrste i sojevi gljivica razlikuju u svojoj sposobnosti da zaraze određenog domaćina, i varira između sorti iste biljne vrste, jer sorte pokazuju različite nivoe osjetljivosti ili otpornosti na zarazu gljivicama. Uvjeti okoline, poput temperature i vlage, ugrožavaju zarazu biljaka usjevima mikotoksigenim gljivama i stvaranjem mikotoksina tim gljivama, pa su, prema tome, klima i vrijeme bitni faktori koji utiču na pojavu mikotoksina (16). Poljoprivredni procesi, vrijeme berbe i rukovanje usjevima nakon berbe utiču na stvaranje mikotoksina (17).

U odnosu na rezultate zastupljenosti mikotoksina, potrebno je uvesti redovni monitoring mikotoksina na nivou kantona/županija, entiteta i distrikta.

LITERATURA

1. Furlan I. Određivanje mikotoksina u stočnoj hrani – kukuruz u hrani. Završni rad, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Poljoprivredni fakultet, 2016.
2. Marriott NG, Gravani RB. Principles of Food Sanitation, Springer, USA, 2006.
3. Katalenić, M.: Toksini Fusarium plijesni i drugi toksini (I dio), MESO: The first Croatian meat journal, 2004 Vol. VI, 31-35.
4. Sokolović M. Značaj trikotecenskih mikotokisna u hrani za perad, VI. simpozij Peradarski dani, Poreč, 2005.
5. Pepeljnjak S, Cvetnić Z, Šegvić-Klarić M. Okratoksin A i Zearalenon: Kontaminacija žitarica i krmiva u Hrvatskoj (1977-2007) i utjecaj na zdravlja životinja i ljudi, Krmiva, 2008 Vol. 50, 147-159.
6. Ožegović L, Pepeljnjak S. Mikotoksikoze. Školska knjiga, 1995.
7. Hussein SH, Brasel JM. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. Toxicol. 2001.
8. Withlow LW, Diaz DE, Hopkins BA, Hagler WM. Mycotoxins and milk safety: the potential to block transfer to milk. 2006.
9. Šegović Klarić M, Pepeljnjak S, Cventić Ž, Kosalec I. Comparison between ELISA TLC/HPLC methods for determination of zearalenon and ochratoxin A in food and feed. 2008, 235-244.
10. Gruber-Dorninger C, Jenkins T, Schatzmayr G. Global Mycotoxin Occurrence in Feed: A Ten-Year Survey. Toxins 2019, 11: 375.
11. Ertelthaler T, Muller A. Mycotoxin Survey 2019: European Harvest Results at a Glance, 2019 <https://www.biomin.net/science-hub/mycotoxin-survey-2019-european-harvest-results-at-a-glance/>
12. Bryden, W.L. Mycotoxin contamination of the feed supply chain: Implications for animal productivity and feed security. Anim. Feed Sci. Technol. 2012, 173, 134–158.



13. Becker-Algeri, T.A.; Castagnaro, D.; de Bortoli, K.; de Souza, C.; Drunkler, D.A.; Badiale-Furlong, E. Mycotoxins in bovine milk and dairy products: A review. *J. Food Sci.* 2016, 81, 544–552.
14. European Commission. Commission regulation (EU) No 574/2011 of 16 June 2011 amending Annex I to Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council as regards maximum levels for nitrite, melamine, *Ambrosia* spp. and carry-over of certain coccidiostats and histomonostats and consolidating Annexes I and II thereto. *O. J. Eur. Union* 2011, L 159, 7–24.
15. European Commission. Commission recommendation of 27 March 2013 on the presence of T-2 and HT-2 toxin in cereals and cereal products. *O. J. Eur. Union* 2013, L 91, 12–15.
16. Paterson, R.R.M.; Lima, N. How will climate change affect mycotoxins in food? *Food Res. Int.* 2010, 43, 1902–1914.
17. Jouany, J.P. Methods for preventing, decontaminating and minimizing the toxicity of mycotoxins in feeds. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2007, 137, 342–362.



DETECTION OF DEOXYNIVALENOL AND ZEARELENONE IN FEED AND FOOD FOR HUMAN CONSUMPTION

Ibrahimagić A, Hasanbašić Dž, Kovač Ć.

Department for Chemical Diagnostics, Institute for Health and Food Safety Zenica

ABSTRACT

Background Mycotoxins, toxic compounds produced by fungi on raw materials, such as cereals, represent a serious health hazard. Animals and humans are exposed to them mainly through the ingestion of contaminated feed. The aim of this study was to determine the prevalence of deoxynivalenol (DON) and zearalenone (ZEA) in products.

Methods Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect deoxynivalenol and zearalenone.

Results: Among 40 samples (24 feed and 16 food samples) were studied for the presence of mycotoxins. The maximum individual levels found were: ZEA: 237.84 µg/kg in a sample of feed and ZEA: 20.28 µg/kg in a sample of food for human consumption, DON: 2927.00 µg/kg in a sample of feed for animals, and DON: 973.00 µg/kg in a sample of food for human consumption. ZEA was present in 54.2% (13; out of 24) of feed samples in the range of < 10 to 237.84 µg/kg ($p < 0,05$) and in 18.75% (three; out of 16) of food samples in the range of < 10 to 20.28 µg/kg ($p > 0,05$). DON was present in 75.0% (18; out of 24) of feed samples in the range of < 40 to 2927.00 µg/kg ($p > 0,05$) and in 43.75% (seven; out of 16) of food samples in the range of < 40 to 973.00 µg/kg ($p > 0,05$), respectively. The co-occurrence of mycotoxins has also been demonstrated: 50.0% of the analyzed samples presented detectable levels of both mycotoxins in feed samples and 12.5% in food samples for human consumption.

Conclusions Due to the fact that the distribution of mycotoxins in raw materials can change greatly from year to year with climate conditions or market globalization, regular mycotoxin monitorization in feed is needed to prevent the integration of contaminated materials in the food chain.

Keywords: food contamination, hygiene, microorganisms, mycotoxins

CORRESPONDING AUTHOR:

Amir Ibrahimagić, PhD Prof.

Institute for Health and Food Safety Zenica, BiH

Department for chemical diagnostics

Tel: +38761/614-147

E-mail: ibrahimagic.amir@gmail.com



Uputstvo za autore

Strukturu rada čini:

1. naslovna strana,
2. sažetak
3. glavni dio (razrada teme),
4. zaključak,
5. spisak literature i
6. prilozi (po potrebi).

1. Naslovna strana je prva strana rada. Ona treba da pruži osnovne informacije o autoru i radu, hronološkim redom (koristiti Times New Roman, font 12):

- Naziv/naslov rada
- Autor/i (ime i prezime)
- naziv Institucije/a,
- naziv Odjeljenja ili Službe (ukoliko je osoba zaposlena),
- podatke o osobi za korespondenciju (ime i prezime, institucija, adresa, broj telefona, E-mail).

2. Sažetak na originalan način prezentira suštinu problema koji se razmatra u radu, ukazuje na njegov značaj, razloge (motive) za njegovu obradu i daje kratak pregled sadržaja rada. Obim sažetka je poželjno da bude u 300 riječi. Sažetak pisati na jezicima naroda BiH, te na engleskom jeziku.

3. Glavni dio (razrada teme) je osmišljen, temeljan i argumentovan prikaz teorijske utemeljenosti teme (analiza literature i prethodnih srodnih istraživanja) i praktičnih (ilustrativni primjeri, po pravilu originalni) rezultata koji se odnose na zadatu temu, metodološkog pristupa istraživanju i

rezultata istraživanja i njihove interpretacije. On je najvažniji i svakako najobimniji dio rada (obično čini 70–80% rada). Njime treba obuhvatiti sve ono što je u sažetku napisano. Ukoliko je autor koristio praktični dio i posjeduje rezultate, onda na početku glavnog dijela navodi sekciju „Materijal i metode“, te na kraju glavnog dijela sekciju „Rezultati“.

4. Zaključak je finalni dio rada. U njemu se na sistematičan i koncizan način saopštavaju najvažnija saznanja do kojih se došlo. On proizilazi iz čitavog sadržaja rada, pa se preporučuje autoru da detaljno pročita sve ono što je prethodno napisao. U zaključku treba da se ocijeni, po mogućnosti kritički, tema koja je bila predmet razrade, procjene stanja ili situacije, potvrde ili odbace postavljene hipoteze, iskažu poruke i doprinos rada, kao i da se ukaže na probleme i pitanja koja bi trebalo dalje obraditi i proučiti.

5. Spisak literature je sistematski pregled svih izvora koji direktno ili indirektno tretiraju sadržaj teme rada i koji su korišteni tokom izrade. Postoje različiti sistemi navođenja referenci u literaturi.

Molimo pisati radove po vankuverskom sistemu. Vankuverski sistem navođenja izvora poznat je i kao numerički sistem, jer se oslanja na upotrebu brojki pri navođenju referenci u spisku literature i to npr (1) ili ako imate slijed više referenci (1-5). Navedene brojke koriste se i za objašnjavanje autorstva u

otvorenom tekstu. Ovaj sistem je dobio ime prema Međunarodnom udruženju urednika medicinskih časopisa (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) koje je ustanovilo obrazac za naučne radove koji se podnose medicinskim časopisima. Udruženje je poznato i kao Vankuverska grupa koja je prvi sastanak održala u Vankuveru 1978. godine. Popis referenci (izvora) u spisku literature reda se redosljedom kojim se pojavljuju u tekstu.

Primjeri

Knjiga jednog autora: 1. Uzunović-Kamberović S. Medicinska mikrobiologija, Zenica: Fojnica, 2009.

Knjiga dva autora: 2. Durmišević S, Ibrahimagić A. Higijena i zdravstvena ekologija – praktikum dopunjeno izdanje. Univerzitet u Zenici, 2018.

Članak iz časopisa:

1. Prinarhis EE, Miriagou V, Tzelepi E, Gozouli M, Tzouvelekis LS. Emergence of an inhibitor-resistant β -lactamase (SHV-10) derived from an

SHV-5 variant. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:838-40.

2. Bedenić B, Žagar Ž. Increased Beta-Lactamase Activity in *Branhamella Catarrhalis* after Exposure to Amoxicilin and Clavulanic Acid. *J Chemother* 1994; 6(6):383-7.
3. Članak preuzet sa internet sajta: Navesti autora i naslov te [Internet]. Dostupno na: http://ppf.unsa.ba/Dokumenti/uputstvo_za_izradu_ms_rada.pdf [pristupljeno 30. 03. 2016].

26

6. Prilozi

Slike, tabele, grafikoni i sl. mogu se dati u sklopu teksta, a ako su obimniji na posebnoj stranici u prilogu. U podnožju slike piše se redni broj slike i njen naziv. Ako je slika preuzeta od drugog autora, onda se ispod naziva slike navodi izvor iz koga je slika preuzeta.

Tabele sadrže neophodne podatke prikazane na pregledan način. Iznad tabele se stavlja redni broj tabele i naziv u što kraćem obliku, a ako je tabela preuzeta iz nekog izvora onda se u podnožju tabele navode bibliografski podaci tog izvora i stranica sa koje je tabela preuzeta.