

UNIVERZITET U BEOGRADU

FARMACEUTSKI FAKULTET

Nina B. Umićević

**BIOMARKERI EFEKATA ORGANSKIH
RASTVARAČA KOD ZAPOSLENIH U
INDUSTRIJI OBUĆE**

doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Nina B. Umićević

**BIOMARKERS OF THE EFFECTS OF
ORGANIC SOLVENTS IN THE SHOE
INDUSTRY WORKERS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026

Mentor

dr sc. Biljana Antonijević, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
(uža naučna oblast: Toksikologija)

Članovi komisije

dr sc. Danijela Đukić-Ćosić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
(uža naučna oblast: Toksikologija)

dr sc. Petar Bulat, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
(uža naučna oblast: Medicina rada)

dr sc. Miloš Stojiljković, redovni profesor
Univerzitet u Banjoj Luci – Medicinski fakultet
(uža naučna oblast: Farmakologija i toksikologija)

U Beogradu, _____

Biomarkeri efekata organskih rastvarača kod zaposlenih u industriji obuće

Sažetak

Profesionalna izloženost smješama organskih rastvarača u industriji obuće predstavlja značajan izazov u procjeni zdravstvenog rizika, posebno kada su koncentracije pojedinačnih komponenti ispod propisanih graničnih vrijednosti. Cilj ove doktorske disertacije bio je da se ispituju rani biološki efekti izloženosti smješama isparljivih organskih jedinjenja kod radnika u industriji obuće, primjenom seta biomarkera efekta i *in silico* toksikogenomičke analize.

Istraživanje je obuhvatilo radnike iz dva proizvodna pogona različitog tehnološkog profila, pri čemu su radnici bili zaposleni u pogonu A, a radnice u pogonu B. Profesionalna izloženost procijenjena je mjerenjem koncentracija organskih rastvarača u radnoj atmosferi i izračunavanjem ekvivalenta ekspozicije smješi (Em). Analizirani su hematološki parametri, biohemijski pokazatelji funkcije jetre, parametri redoks statusa, koncentracije bioelemenata, integrativni indeksi i prediktori izloženosti.

Iako su koncentracije pojedinačnih rastvarača bile ispod graničnih vrijednosti, vrijednosti Em su u pojedinim referentnim sistemima bile veće od 1, naročito u pogonu A. Kod radnika registrovane su selektivne promjene eritrocitnih indeksa i neutrofilne linije, dok su kod radnica promjene bile izraženije u eritrocitnoj liniji i trombocitnom hematokritu. U obe izložene grupe utvrđene su rane promjene biomarkera funkcije jetre, poremećaj redoks statusa i promjene koncentracija bioelemenata. Najizraženije funkcionalne promjene odnosile su se na biomarkere funkcije jetre, posebno bilirubin, AST i GGT, uz istovremeno prisutne promjene redoks statusa u obe izložene grupe. *In silico* analiza izdvojila je gene i funkcionalne kategorije povezane sa metabolizmom ksenobiotika, oksidativnim stresom, inflamacijom, hematopoezom i apoptozom.

Rezultati pokazuju da izloženost realnim smješama organskih rastvarača može biti praćena mjerljivim subkliničkim promjenama i kada pojedinačne komponente ne prelaze granične vrijednosti. Kombinovanje procjene izloženosti, biomarkera efekta, integrativnih indeksa i toksikogenomičke analize omogućava preciznije sagledavanje ranih efekata profesionalne izloženosti.

Ključne riječi: organski rastvarači; profesionalna izloženost smješama; industrija obuće; biomarkeri efekta; oksidativni stres; hepatotoksičnost; hematotoksičnost; bioelementi; *in silico* toksikogenomička analiza.

Naučna oblast: Farmacija

Uža naučna oblast: Toksikologija

Biomarkers of the effects of organic solvents in the shoe industry workers

Abstract

Occupational exposure to mixtures of organic solvents in the shoe industry represents a significant challenge in health risk assessment, particularly when the concentrations of individual components are below the prescribed occupational exposure limits. The aim of this doctoral dissertation was to examine early biological effects of exposure to mixtures of volatile organic compounds among shoe industry workers, using a panel of effect biomarkers and *in silico* toxicogenomic analysis.

The study included workers from two production units with different technological profiles. Male workers were employed in Unit A, while female workers were employed in Unit B. Occupational exposure was assessed by measuring concentrations of organic solvents in workplace air and calculating the equivalent exposure to the mixture (Em). Hematological parameters, biochemical markers of liver function, redox status parameters, bioelement concentrations, integrative indices and predictors of exposure were analyzed.

Although the concentrations of individual solvents were below occupational exposure limits, Em values exceeded 1 in some reference systems, particularly in Unit A. In male workers, selective changes in erythrocyte indices and the neutrophil lineage were registered, while in female workers changes were more pronounced in the erythrocyte lineage and plateletcrit. In both exposed groups, early changes in biomarkers of liver function, redox status disturbances and changes in bioelement concentrations were observed. The most pronounced functional changes were related to biomarkers of liver function, particularly bilirubin, AST and GGT, with concomitant changes in redox status in both exposed groups. *In silico* analysis identified genes and functional categories associated with xenobiotic metabolism, oxidative stress, inflammation, hematopoiesis and apoptosis.

The results show that exposure to real mixtures of organic solvents may be accompanied by measurable subclinical changes even when individual components do not exceed occupational exposure limits. Combining exposure assessment, effect biomarkers, integrative indices and toxicogenomic analysis enables a more sensitive evaluation of early effects of occupational exposure.

Keywords: organic solvents; occupational exposure to mixtures; shoe industry; biomarkers of effect; oxidative stress; hepatotoxicity; hematotoxicity; bioelements; *in silico* toxicogenomic analysis.

Scientific field: Pharmacy

Scientific subfield: Toxicology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Profesionalna izloženost organskim rastvaračima	1
1.2. Toksičnost organskih rastvarača	1
1.2.1. Aromatični ugljovodonici	2
1.2.1.1. Toluen	2
1.2.1.2. Ksileni (o-/m-/p-ksilen).....	2
1.2.1.3. Stiren	2
1.2.2. Alifatični ugljovodonici (alkani i cikloalkani).....	3
1.2.2.1. n-Heksan	3
1.2.2.2. n-Heptan.....	3
1.2.2.3. Cikloheksan.....	3
1.2.3. Alkoholi	4
1.2.3.1. Etanol	4
1.2.3.2. Izopropanol	4
1.2.3.3. Butanol.....	4
1.2.4. Ketoni.....	5
1.2.4.1. Aceton	5
1.2.4.2. Metil-etil-keton	5
1.2.4.3. Metil izobutil keton.....	5
1.2.5. Aldehidi.....	6
1.2.5.1. Formaldehid	6
1.2.5.2. Acetaldehid	6
1.2.6. Karboksilne kiseline.....	7
1.2.6.1. Acetatna kiselina	7
1.2.6.2. Metanska kiselina.....	7
1.2.7. Ostala organska jedinjenja	7
1.2.7.1. Dimetil sulfidi	7
1.3. Interakcije između rastvarača u smješi	8
1.4. Toksikologija smješe.....	9
1.5. Mehanizmi toksičnosti organskih rastvarača	11
1.6. Biomarkeri efekta profesionalne izloženosti organskim rastvaračima	13
1.6.1. Hematološki biomarkeri.....	14
1.6.2. Biomarkeri funkcije jetre	14
1.6.3. Biomarkeri redoks statusa.....	15

1.6.4. Bioelementi u redoks regulaciji	16
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	18
3. MATERIJALI I METODE	20
3.1. Ispitivana populacija	20
3.2. Hemikalije i reagensi	21
3.3. Procjena izloženosti radnika	21
3.3.1. Mjerenje koncentracija hemijskih supstanci	21
3.3.2. Procjena izloženosti radnika	21
3.4. Uzorci i uzorkovanje	22
3.5. Određivanje hematoloških parametara	22
3.5.1. Odnos neutrofila i limfocita (NLR)	23
3.6. Određivanje biohemijskih parametara	24
3.6.1. Indeksi funkcije jetre	24
3.6.1.1. Skor rizika od oštećenja jetre	24
3.6.1.2. De Ritis koeficijent (AST/ALT)	24
3.6.1.3. Indeks odnosa aspartat-aminotransferaze i broja trombocita (APRI) i indeks hepatične steatoze (HSI)	25
3.7. Parametri redoks statusa	25
3.7.1. Određivanje naprednih produkata oksidacije proteina (AOPP)	25
3.7.2. Određivanje superoksid anjon-radikala ($O_2^{\bullet-}$)	26
3.7.3. Određivanje ukupnog oksidativnog statusa (TOS)	26
3.7.4. Određivanje prooksidativno–antioksidativnog balansa (PAB)	27
3.7.5. Određivanje aktivnosti superoksid-dismutaze (SOD)	28
3.7.6. Određivanje aktivnosti paraoksonaze-1 (PON1)	28
3.7.7. Određivanje ukupnog antioksidativnog statusa (TAS)	29
3.7.8. Određivanje ukupnog sadržaja sulfhidrilnih (SH) grupa	29
3.8. Izvedeni redoks indeksi	30
3.8.1. Indeks oksidativnog stresa (OSI)	30
3.8.2. Oksidativno-stresni skor	30
3.9. Određivanje bioelemenata	31
3.10. <i>In silico</i> toksikogenomička analiza podataka	32
3.11. Statistička obrada podataka	34
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	35
4.1. Ispitivana populacija	35
4.2. Organski rastvarači prisutni u radnoj atmosferi	35
4.3. Hematološki parametri ispitanika	38

4.3.1. Hematološki parametri radnika	38
4.3.2. Hematološki parametri radnica	39
4.3.3. Logistička regresiona analiza hematoloških parametara kao prediktora profesionalne izloženosti	40
4.4. Biohemijski parametri ispitanika	42
4.4.1. Biohemijski parametri radnika.....	42
4.4.2. Biohemijski parametri radnica	43
4.4.3. Indeksi procjene oštećenja jetre	44
4.4.4. Logistička regresiona analiza biohemijskih parametara kao prediktora profesionalne izloženosti	44
4.5. Parametri redoks statusa.....	47
4.5.1. Parametri redoks statusa u plazmi radnika.....	47
4.5.2. Parametri redoks statusa u plazmi radnica	48
4.5.3. Logistička regresiona analiza redoks parametara kao prediktora profesionalne izloženosti	49
4.6. Koncentracije bioelemenata	51
4.6.1. Koncentracije bioelemenata radnika	51
4.6.2. Koncentracije bioelemenata radnica	51
4.6.3. Logistička regresiona analiza koncentracije bioelemenata kao prediktora profesionalne izloženosti	52
4.7. Uticaj pušačkog statusa na analizirane parametre.....	53
4.7.1. Uticaj pušačkog statusa na hematološke parametre	53
4.7.2. Uticaj pušačkog statusa na biohemijske parametre.....	55
4.7.3. Uticaj pušačkog statusa na redoks parametre	57
4.7.4. Uticaj pušačkog statusa na koncentracije bioelemenata	59
4.8. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na mjerene parametre i koncentracije bioelemenata	60
4.8.1. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na hematološke parametre	60
4.8.1.1. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na hematološke parametre kod radnika	60
4.8.1.2. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na hematološke parametre kod radnica	62
4.8.2. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na biohemijske parametre.....	63
4.8.2.1. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na biohemijske parametre kod radnika.....	63
4.8.2.2. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na biohemijske parametre kod radnica	64
4.8.3. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na redoks parametre.....	65
4.8.3.1. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na redoks parametre kod radnika.....	65
4.8.3.2. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na redoks parametre kod radnica.....	66
4.8.4. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na koncentracije bioelemenata	67
4.8.4.1. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na koncentracije bioelemenata kod radnika	67

4.8.4.2. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na koncentracije bioeleminata kod radnica	68
4.9. Korelacione analize između analiziranih parametara i koncentracije bioeleminata	68
4.9.1. Korelaciona analiza između analiziranih redoks i biokemijskih parametara	68
4.9.2. Korelaciona analiza između analiziranih redoks i biokemijskih parametara kod radnica	70
4.9.3. Korelaciona analiza redoks parametara i koncentracije bioeleminata kod radnika	72
4.9.4. Korelaciona analiza redoks statusa i koncentracije bioeleminata kod radnica	74
4.9.5. Korelaciona analiza biokemijskih parametara i koncentracije bioeleminata kod radnika	76
4.9.6. Korelaciona analiza biokemijskih parametara i koncentracije bioeleminata kod radnica	76
4.10. <i>In silico</i> toksikogenomička analiza	78
4.10.1. Toksikogenomička analiza organskih rastvarača u proizvodnom pogonu A	78
4.10.1.1. Ekstrakcija gena, analiza presjeka i mreža interakcija zajedničkih gena – pogon A	78
4.10.1.2. Toksikogenomička analiza hepatotoksičnosti u pogonu A	81
4.10.1.3. Toksikogenomička analiza hematotoksičnosti u pogonu A	84
4.10.2. Toksikogenomička analiza organskih rastvarača u proizvodnom pogonu B	87
4.10.2.1. Ekstrakcija gena, analiza presjeka i mreža interakcija zajedničkih gena – pogon B87	
4.10.2.2. Toksikogenomička analiza hepatotoksičnosti u pogonu B	90
4.10.2.3. Toksikogenomička analiza hematotoksičnosti u pogonu B	92
5. DISKUSIJA	94
5.1. Procjena profesionalne izloženosti smješi organskih rastvarača	94
5.2. Hematotoksični efekti profesionalne izloženosti smješi	96
5.2.1. Biomarkeri hematotoksičnosti kod radnika	96
5.2.2. Biomarkeri hematotoksičnosti kod radnica	97
5.3. Hepatotoksični efekti profesionalne izloženosti smješi	98
5.3.1. Biomarkeri hepatotoksičnosti kod radnika	98
5.3.2. Biomarkeri hepatotoksičnosti kod radnica	99
5.4. Poremećaji redoks homeostaze pri profesionalnoj izloženosti smješi organskih rastvarača	100
5.4.1. Parametri redoks statusa kod radnika	100
5.4.2. Parametri redoks statusa kod radnica	102
5.5. Poremećaji homeostaze bioeleminata pri profesionalnoj izloženosti smješama organskih rastvarača	103
5.5.1. Promjene koncentracija bioeleminata kod radnika	103
5.5.2. Promjene koncentracija bioeleminata kod radnica	104
5.6. Uticaj pušačkog statusa na ispitivane parametre	105

5.6.1. Promjene hematoloških parametara u odnosu na pušački status	105
5.6.2. Promjene biohemijskih parametara u odnosu na pušački status	107
5.6.3. Promjene redoks parametara u odnosu na pušački status	108
5.6.4. Promjene koncentracija bioelemenata u odnosu na pušački status	110
5.7. Promjene parametara u odnosu na dužinu profesionalne izloženosti	111
5.7.1. Hematološki parametri u odnosu na dužinu profesionalne izloženosti.....	111
5.7.2. Biohemijski parametri u odnosu na dužinu profesionalne izloženosti	112
5.7.3. Parametri redoks statusa u odnosu na dužinu profesionalne izloženosti	113
5.7.4. Koncentracije bioelemenata u odnosu na dužinu profesionalne izloženosti.....	114
5.8. Korelacione analize između analiziranih parametara i koncentracije bioelemenata	115
5.8.1. Korelaciona analiza između analiziranih redoks i biohemijskih parametara.....	115
5.8.2. Korelaciona analiza redoks parametara i koncentracije bioelemenata	117
5.8.3. Korelaciona analiza između biohemijskih parametara i koncentracije bioelemenata ...	118
5.9. <i>In silico</i> toksikogenomička analiza podataka.....	118
5.9.1. Proizvodni pogon A	118
5.9.2. Proizvodni pogon B	120
6. ZAKLJUČCI.....	122
7. LITERATURA.....	124
8. PRILOG	151
8.1. SPISAK TABELA	151
8.2. SPISAK SLIKA	155
8.3. REZULTATI ISTRAŽIVANJA IZ DOKTORSKE DISERTACIJE OBJAVLJENI U CJELINI U MEĐUNARODNIM ČASOPISIMA	156
Biografija autora	157
Izjava o autorstvu	158
Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada	159
Izjava o korišćenju	160

1. UVOD

1.1. Profesionalna izloženost organskim rastvaračima

Organski rastvarači predstavljaju široku i hemijski heterogenu grupu isparljivih organskih jedinjenja (*volatile organic compounds*, VOC) koja se primjenjuju u brojnim industrijskim procesima, uključujući proizvodnju boja i lakova, plastike, smola, ljepila, sredstva za odmašćivanje, štamparsku industriju, tekstilnu industriju, preradu metala i industriju obuće (Svendsen i Rognes, 2000; Horstman i sar., 2001; Nijem i sar., 2001; Yu i sar., 2004). Zbog svojih fizičko-hemijskih osobina, prije svega sposobnosti rastvaranja lipofilnih i organskih supstanci, organski rastvarači imaju veoma široku primjenu u industriji i predstavljaju važnu grupu hemijskih agenasa profesionalne sredine (Svendsen i Rognes, 2000; Nijem i sar., 2001; Brautbar i Williams, 2002).

U realnim profesionalnim uslovima radnici su rijetko izloženi samo jednom rastvaraču. Izloženost se mnogo češće odvija u uslovima kontakta sa kompleksnim smješama VOC, čiji ukupni toksikološki efekat ne zavisi samo od koncentracije pojedinačnih komponenti, već i od njihovih međusobnih interakcija, metaboličkih puteva, trajanja izloženosti i individualnih faktora osjetljivosti (Horstman i sar., 2001; Yu i sar., 2004; Creta i sar., 2018). Kao isparljiva i uglavnom lipofilna jedinjenja, organski rastvarači se brzo apsorbuju prvenstveno inhalacionim putem, ali mogu dospjeti u organizam i dermalnom apsorpcijom, rjeđe ingestijom, nakon čega se distribuiraju u tkiva bogata lipidima, uključujući nervni sistem, jetru i masno tkivo (Fiserova-Bergerova, 1985; Boman i Maibach, 2000; Chang i sar., 2007; Bader i sar., 2008).

Brojna eksperimentalna i epidemiološka istraživanja pokazuju da profesionalna izloženost organskim rastvaračima može dovesti do različitih zdravstvenih efekata, uključujući poremećaje funkcije jetre, promjene hematoloških i biohemijskih parametara, narušavanje redoks ravnoteže i oksidativni stres, kao i dugotrajnije inflamatorne i metaboličke poremećaje (Brautbar i Williams, 2002; Birben i sar., 2012; Malaguarnera i sar., 2012; Horvat i sar., 2025). Iako se procjena profesionalnog rizika u praksi uglavnom zasniva na graničnim vrijednostima izloženosti za pojedinačne supstance, takav pristup ne odražava u potpunosti realne uslove rada, u kojima je mnogo češća istovremena izloženost smješama rastvarača. Zbog mogućih aditivnih, sinergističkih ili potencirajućih interakcija, biološki efekti smješe mogu biti izraženiji nego što bi se očekivalo na osnovu pojedinačnih komponenti, naročito u uslovima dugotrajne ili ponavljane profesionalne ekspozicije (Yu i sar., 2004; Chang i sar., 2013). Iz tog razloga, procjena ukupnog profesionalnog rizika pri izloženosti organskim rastvaračima zahtijeva pristup koji, pored spoljašnje ekspozicije, uključuje i biomarkere efekta kao pokazatelje ranog i subkliničkog biološkog odgovora (Angerer, 1985; Moro i sar., 2010; Brauner i sar., 2020).

1.2. Toksičnost organskih rastvarača

U zavisnosti od hemijske strukture, organski rastvarači se najčešće razvrstavaju u nekoliko osnovnih grupa: aromatične ugljovodonike, alifatične i ciklične ugljovodonike, alkohole, ketone, aldehide i organske kiseline, pri čemu svaka od ovih grupa pokazuje određene specifičnosti u pogledu toksičnih efekata i mehanizama djelovanja (Bruckner i sar., 2019).

1.2.1. Aromatični ugljovodonici

1.2.1.1. Toluen

Toluen je aromatični organski rastvarač čiji su dominantni toksični efekti usmjereni na centralni nervni sistem (CNS). Akutna izloženost manifestuje se depresijom CNS-a, poremećajem pažnje i psihomotornih funkcija, dok su pri hroničnoj profesionalnoj izloženosti opisani neurobihevioralni poremećaji, uključujući kognitivne i senzorne smetnje (ATSDR, 2017). Hematološki efekti nisu dosljedno potvrđeni u savremenim studijama, a efekti na jetru su uglavnom blagi i reverzibilni, iako se pri kombinovanim izloženostima ne mogu u potpunosti isključiti biohemijske promjene (Brautbar i Williams, 2002; ATSDR, 2017; Hartwig, 2024). Neurotoksičnost toluena povezana je sa njegovom visokom lipofilnošću i sposobnošću akumulacije u nervnom tkivu. U uslovima izloženosti smješama organskih rastvarača, metaboličke interakcije na nivou oksidativnih enzima, naročito citohroma 450 (CYP450), mogu promijeniti brzinu njegove biotransformacije i time modifikovati sistemsku izloženost i tkivnu raspodjelu toluena i drugih aromatičnih jedinjenja, što doprinosi varijabilnosti individualnog odgovora u profesionalnim uslovima izloženosti (ATSDR, 2017; Guengerich, 2020; Hartwig, 2024).

1.2.1.2. Ksileni (o-/m-/p-ksilen)

Ksilen(i) pokazuju dominantne neurotoksične efekte, a profesionalna izloženost se povezuje sa neurobihevioralnim promjenama (npr. pažnja, psihomotorika i pamćenje), pri čemu je potvrđeno da je CNS jedan od primarnih ciljeva djelovanja aromatičnih rastvarača i smješa koje obuhvataju benzen, toluen, etilbenzen i ksilene (ATSDR, 2007; Davidson i sar., 2021; Faulhammer i sar., 2024). Na biohemijskom nivou, izloženost ksilenu može biti praćena promjenama u aktivnostima enzima biotransformacije i aktivnosti enzima CYP450 u jetri, što se u literaturi opisuje kao dio opšteg adaptivnog odgovora jetre na organske rastvarače (Elovaara, 1982; Niaz i sar., 2015). Ksilen(i) se dominantno metabolišu oksidativnim putem i mogu ulaziti u metaboličke interakcije u smješama aromatičnih rastvarača koji dijele enzimske puteve biotransformacije. U smješama kao vjerovatan mehanizam se često navodi kompetitivna inhibicija metabolizma između komponenti, što može uticati na intenzitet njihovih bioloških efekata u realnim uslovima ekspozicije (Toftgård i Nilsen, 1982; Davidson i sar., 2021; Faulhammer i sar., 2024).

1.2.1.3. Stiren

Stiren je aromatični monomer koji se u profesionalnim uslovima najčešće povezuje sa neurotoksičnim efektima, od akutnih simptoma poput glavobolje, vrtoglavice, umora i smanjene koncentracije do hroničnih neurobihevioralnih, kognitivnih i vestibularnih poremećaja, te usporenih psihomotornih reakcija (Seeber i sar., 2004; Iversen i sar., 2021). Jetra se takođe smatra važnim ciljnim tkivom, iako su nalazi o promjenama enzima jetre kod profesionalno izloženih radnika uglavnom blagi i varijabilni, dok su u eksperimentalnim studijama opisane hepatocelularna degeneracija i nekroza (ATSDR, 2010; IARC, 2019; Pigni i sar., 2023). Hematološki efekti nisu dosljedno potvrđeni i njihova interpretacija je često otežana zbog ko-ekspozicija, iako su u pojedinim studijama pri višim koncentracijama izloženosti registrovane promjene eritrocita, hemoglobina i trombocita (Checkoway i Williams, 1982; ATSDR, 2010; IARC, 2019). Toksičnost stirena u velikoj mjeri zavisi od njegove oksidativne biotransformacije u stiren-7,8-oksid, reaktivni epoksidni metabolit koji može da reaguje sa ćelijskim makromolekulima i doprinese nastanku oksidativnog stresa. Zato odnos između njegove bioaktivacije i detoksikacije značajno određuje individualnu osjetljivost na izloženost stirenu. U smješama organskih rastvarača, druge komponente mogu uticati na enzime uključene u metabolizam stirena, mijenjajući količinu nastalih reaktivnih

metabolita, njihovu eliminaciju, kao i sistemska izloženost i raspodjelu aktivnih oblika stirena u organizmu (ATSDR, 2010; IARC, 2019; Guengerich, 2020).

1.2.2. Alifatični ugljovodonici (alkani i cikloalkani)

1.2.2.1. *n*-Heksan

U toksikologiji, *n*-heksan se smatra prototipom alifatičnog rastvarača sa izraženom perifernom neurotoksičnošću, koja se klinički manifestuje senzorno-motornom aksonopatijom i predstavlja njegov najosjetljiviji i najbolje dokumentovan toksični ishod (Hamilton i Schaffer, 2024; ATSDR, 2025). Iako su u realnim profesionalnim uslovima opisane i subkliničke promjene biomarkera oksidativnog stresa, kao i povremene varijacije pojedinih hematoloških parametara, ovi nalazi najčešće nisu konzistentni i nemaju dijagnostički značaj uporediv sa neurološkim efektima, koji ostaju dominantna karakteristika hronične izloženosti *n*-heksanu (ATSDR, 2025). Neurotoksičnost *n*-heksana povezana je sa njegovom biotransformacijom u γ -diketon 2,5-heksandion, reaktivni metabolit koji reaguje sa proteinskim strukturama neurona, remeti aksonalni transport i dovodi do progresivne aksonalne degeneracije (Egan i sar., 1980; Krasavage i sar., 1980; Frontali i sar., 1981).

1.2.2.2. *n*-Heptan

n-Heptan je visoko isparljiv i lipofilan ugljovodonik koji se pretežno apsorbuje inhalacijom i brzo raspodjeljuje u tkiva bogata lipidima. Akutna izloženost izaziva tipične narkotične efekte, kao što su glavobolja, vrtoglavica, pospanost i poremećaj koordinacije, dok se sekundarni efekti najčešće ispoljavaju na respiratornom traktu, očima i koži; aspiracija tečnog *n*-heptana može dovesti i do hemijske pneumonije (Savolainen i Pfäffl, 1980; McKee i sar., 2015). Pri ponovljenoj izloženosti njegova sistemska toksičnost se smatra relativno niskom, pri čemu nervni sistem ostaje najosjetljiviji ciljani sistem (Simonsen i Lund, 1995; Filser i sar., 1996). U jetri se metaboliše u alifatične alkohole i ketone, ali za razliku od *n*-heksana ne formira toksične γ -diketonske metabolite u značajnoj mjeri, što objašnjava odsustvo tipične periferne neuropatije (Carreón i Herrick, 2012; Bolt, 2024). Zbog nižeg neurotoksičnog potencijala često se smatra manje opasnom alternativom *n*-heksanu, ali pri visokim koncentracijama i dalje zadržava izražena narkotična svojstva i zato zahtijeva adekvatnu kontrolu profesionalne izloženosti (Carreón i Herrick, 2012; Bolt, 2024). Toksičnost *n*-heptana može biti dodatno modifikovana metaboličkim procesima posredovanim enzimima CYP450, budući da se metaboliše u hidroksi-derivate, pri čemu 2-heptanol i 3-heptanol predstavljaju glavne metabolite (Bolt, 2024). U profesionalnim uslovima izloženosti VOC-smješama opisani su različiti štetni efekti, uključujući neurobihejvioralne poremećaje, respiratorne tegobe i povećanje biomarkera oštećenja DNK (İritaş i sar., 2025; Khoshakhlagh i sar., 2025; Malakan i sar., 2025).

1.2.2.3. *Cikloheksan*

Akutna izloženost cikloheksanu izaziva prolazne efekte depresije centralnog nervnog sistema, dok su pri profesionalno relevantnim koncentracijama češće prisutni blagi iritativni efekti na kožu i sluzokožu (Yuasa i sar., 1996; McKee i sar., 2015). U jetri se cikloheksan transformiše oksidacijom do cikloheksanola i drugih hidroksilnih metabolita, uključujući 1,2- i 1,4-cikloheksandiol, a ovi metabolički putevi predstavljaju osnovu za biološki monitoring profesionalne izloženosti (Mráz i sar., 1998; Perico i sar., 1999). U realnim industrijskim uslovima cikloheksan se gotovo uvijek javlja kao komponenta smješa, zbog čega metaboličke interakcije mogu uticati na kinetiku biotransformacije i interpretaciju biomarkera izloženosti, što je važno u biomonitoring studijama profesionalno izloženih radnika (Perico i sar., 1999; Takeuchi i sar., 2015).

1.2.3. Alkoholi

1.2.3.1. Etanol

Zbog svoje male molekulske mase i amfifilne prirode, etanol se brzo apsorbira, dok u profesionalnim uslovima udisanje njegovih para može značajno doprinosti ukupnoj izloženosti. Nakon apsorpcije, brzo se distribuira u tkiva, pri čemu su CNS i jetra primarni ciljni organi zbog visoke perfuzije i metaboličke aktivnosti (Seitz i Stickel, 2007; MacLean i sar., 2017). Akutna izloženost dovodi do depresije centralnog nervnog sistema, dok hronična ili ponavljana ekspozicija može rezultirati razvojem steatoze, inflamacije i poremećaja metabolizma ksenobiotika, naročito u kontekstu kombinovane izloženosti sa drugim organskim rastvaračima (Seitz i Stickel, 2007; Birková i sar., 2021; Odriozola i sar., 2023). Etanol se primarno metaboliše putem alkohol-dehidrogenaze (ADH) u acetaldehid, a potom putem aldehid-dehidrogenaze (ALDH) u acetat. Alternativni metabolički putevi uključuju mikrosomalni etanol-oksidirajući sistem, dominantno posredovan izoenzimom CYP2E1, kao i katalazu, posebno pri višim dozama i hroničnoj izloženosti (Seitz i Stickel, 2007; Guo i Ren, 2010). Acetaldehid kao reaktivni intermedijer formira DNK- i proteinske adukte, indukuje oksidativni stres i inhibira mehanizme DNK-popravke (Brooks i Theruvathu, 2005; Thomas i Hopkinson, 2024). Istovremeno, metabolizam etanola remeti redoks ravnotežu hepatocita, podstiče generisanje reaktivnih kiseoničnih vrsta (eng. *reactive oxygen species*, ROS), lipidnu peroksidaciju i oštećenje mitohondrijske DNK (Guo i Ren, 2010). Hronična ekspozicija dovodi do indukcije CYP2E1, čime se pojačava stvaranje reaktivnih metabolita i modifikuje biotransformacija brojnih organskih rastvarača, što ima poseban značaj u uslovima profesionalne ko-ekspozicije (Lieber, 2004; Seitz i Stickel, 2007; Guo i Ren, 2010).

1.2.3.2 Izopropanol

Izopropanol je široko korišćen alifatični sekundarni alkohol koji se u profesionalnim uslovima često javlja kao komponenta VOC-smješa. Iako se njegovi toksični efekti u literaturi često opisuju kroz akutne manifestacije, poput iritacije očiju, kože i sluzokože te prolazne depresije centralnog nervnog sistema sa simptomima glavobolje, vrtoglavice i pospanosti, u kontekstu medicine rada poseban značaj ima hronična inhalaciona izloženost nižim koncentracijama, naročito u uslovima istovremene ekspozicije drugim organskim rastvaračima (Smeets i sar., 2002; Hartwig i sar., 2019). Pri takvoj dugotrajnoj profesionalnoj ekspoziciji CNS i respiratorni trakt ostaju glavna ciljna mjesta djelovanja, ali se toksični odgovor ne ograničava samo na akutne i reverzibilne simptome, već može uključivati i suptilne kumulativne poremećaje funkcionalnog karaktera (Hartwig i sar., 2019). Izopropanol se primarno metaboliše putem ADH u aceton, metabolit koji se sporije eliminiše i koji može doprinijeti produženom depresivnom djelovanju na CNS, što je posebno relevantno u uslovima ponavljane ili kontinuirane profesionalne izloženosti (Clewell i sar., 2001). Dodatno, zbog zajedničkog korišćenja enzimskih sistema, naročito ADH, ko-ekspozicija sa drugim alkoholima ili organskim rastvaračima može izmijeniti kinetiku biotransformacije i modulirati ukupne toksične efekte, zbog čega se procjena rizika izopropanola u radnoj sredini mora razmatrati u okviru efekata smješe, a ne samo na nivou pojedinačne supstance (Clewell i sar., 2001).

1.2.3.3. Butanol

Butanol je alifatični alkohol koji se u profesionalnim uslovima često javlja kao komponenta VOC-smješa. Iako akutna izloženost može izazvati iritaciju sluzokože i blagu depresiju centralnog nervnog sistema, veći značaj ima hronična izloženost niskim koncentracijama, pri kojoj su dominantno zahvaćeni CNS i respiratorni epitel (National Research Council, 2008; Dantoft i sar., 2015; Segal i sar., 2020). Butanol se metaboliše putem ADH i ALDH u butiraldehid i buternu

kiselinu, što ga mehanistički povezuje sa drugim alifatičnim alkoholima u pogledu CNS-depresivnih efekata (National Research Council, 2008). Dostupni podaci ukazuju da hronična profesionalna izloženost butanolu pri niskim, profesionalno relevantnim koncentracijama uglavnom dovodi do blagih, funkcionalnih i reverzibilnih poremećaja, bez uvjerljivih dokaza o progresivnim organskim lezijama, ali njegov značaj u radnoj sredini treba procjenjivati u kontekstu dugotrajne izloženosti smješama organskih rastvarača (National Research Council, 2008; Segal i sar., 2020).

1.2.4. Ketoni

1.2.4.1. Aceton

Aceton se u toksikološkim i regulatornim okvirima smatra organskim rastvaračem relativno nižeg toksičnog potencijala, ali u uslovima hronične profesionalne izloženosti niskim koncentracijama njegov značaj prevazilazi akutne narkotične i iritativne efekte (ATSDR, 2022). Posebnu metodološku složenost predstavlja činjenica da je aceton i endogeni metabolit, pa povišene koncentracije mogu odražavati ne samo profesionalnu ekspoziciju već i metabolička stanja, kao što su ketogeneza i poremećaji metabolizma glukoze (Kalapos, 2003; ATSDR, 2022). U kontekstu dugotrajne izloženosti smješama organskih rastvarača, njegov toksikološki značaj posebno proizlazi iz sposobnosti modulacije i indukcije CYP2E1, čime može pojačati produkciju reaktivnih kiseoničnih vrsta, povećati oksidativno opterećenje i narušiti redoks homeostazu ćelija (Caro i Cederbaum, 2004; Cederbaum, 2008; Zanger i Schwab, 2013; Guengerich i Avadhani, 2018; ATSDR, 2022). Zbog toga se aceton u profesionalnoj sredini ne posmatra samo kao rastvarač niže inherentne toksičnosti, već i kao potencijalni modulator toksičnih efekata drugih komponenti VOC-smješa.

1.2.4.2. Metil-etil-keton

Metil-etil-keton (MEK) se u toksikološkim i regulatornim procjenama opisuje kao organski rastvarač relativno niske sistemske toksičnosti, ali je za profesionalnu toksikologiju važnija procjena efekata hronične izloženosti niskim koncentracijama nego akutnih iritativnih i narkotičnih efekata (Luttrell i Bellcock, 2015; ATSDR, 2020). Dostupni podaci o hroničnoj izloženosti su ograničeni i uglavnom ukazuju na blage i nespecifične neurološke simptome, bez jasno definisane kliničke periferne neuropatije pri profesionalno relevantnim koncentracijama (ATSDR, 2020). Pri tome je tumačenje njegovih efekata u radnoj sredini dodatno otežano činjenicom da su prijavljeni slučajevi profesionalnog trovanja rijetki i najčešće povezani sa kombinovanom izloženošću drugim organskim rastvaračima, što naglašava značaj procjene interakcija u realnim industrijskim smješama i otežava razgraničenje direktnog doprinosa MEK-a ukupnoj toksičnosti (Takeuchi i sar., 1983; van Engelen i sar., 1997; ATSDR, 2020).

1.2.4.3. Metil izobutil keton

Metil izobutil keton (MIBK) je alifatični keton koji se u profesionalnim uslovima najčešće javlja kao komponenta smješa isparljivih organskih jedinjenja. Iako akutna inhalaciona izloženost može dovesti do iritacije očiju i sluzokože te prolaznih depresivnih efekata na CNS, veći značaj ima procjena efekata hronične izloženosti nižim koncentracijama, pri kojoj su CNS, respiratorni trakt, jetra i bubrezi glavni ciljni sistemi (Hjelm i sar., 1990; Johnson, 2004). Metabolizam MIBK odvija se pretežno u jetri putem oksidativnih enzima, uključujući CYP450 sistem, što ga svrstava među rastvarače sa potencijalom za farmakokinetičke interakcije. Zajednički metabolički putevi sa drugim organskim rastvaračima mogu dovesti do kompeticije za enzime, promjena brzine

biotransformacije i varijabilnosti interne doze u uslovima kombinovane izloženosti, čime se modifikuje ukupni toksični odgovor u smješama (Johnson, 2004; Guengerich, 2020).

1.2.5. Aldehidi

1.2.5.1. Formaldehid

Formaldehid je visokoreaktivni aldehid izražene hidrosolublnosti, koji se nakon inhalacije dominantno deponuje u gornjim disajnim putevima, gdje izaziva iritaciju, inflamaciju i oštećenje epitela (IARC, 2012a). Ponavljana profesionalna izloženost može dovesti do hronične iritacije i perzistentnih respiratornih simptoma, dok su kod izloženih radnika zabilježeni genotoksični biomarkeri, uključujući DNK-oštećenja i hromozomske aberacije, kao i pojedini sistemski efekti (Viegas i sar., 2010; Mueller i sar., 2013; Costa i sar., 2015). Formaldehid je klasifikovan kao karcinogen za ljude (IARC, Grupa 1), sa dovoljnim dokazima za karcinom nazofarinksa i epidemiološkim indikacijama povezanosti sa leukemijama (IARC, 2006; IARC, 2012a; Lan i sar., 2015; Protano i sar., 2021). Toksičnost formaldehida primarno se zasniva na njegovoj visokoj hemijskoj reaktivnosti i sposobnosti kovalentnog vezivanja za proteine i DNK, što dovodi do formiranja kovalentnih adukata sa proteinima i DNK, genotoksičnosti i aktivacije signalnih puteva inflamacije (IARC, 2012a). Dodatno, formaldehid može indukovati oksidativni stres i poremetiti redoks homeostazu, čime doprinosi oštećenju ćelija (Bernardini i sar., 2022). U uslovima izloženosti smješama, istovremena ekspozicija različitim isparljivim organskim jedinjenjima može povećati ukupno inflamatorno i oksidativno opterećenje, čime se potencira biološki odgovor (Ogbodo i sar., 2022).

1.2.5.2. Acetaldehid

Acetaldehid je visoko reaktivan i isparljiv aldehid koji nastaje endogeno tokom metabolizma etanola, ali je istovremeno i značajna komponenta industrijskih emisija i smješa isparljivih organskih jedinjenja. Primarno se apsorbuje inhalacijom i dominantno djeluje na nivou gornjih disajnih puteva, gdje izaziva senzornu iritaciju, inflamaciju i citotoksično oštećenje epitela (IARC, 1999; Leikauf, 2020). Pri hroničnoj izloženosti opisane su perzistentne promjene respiratornog epitela, uključujući poremećaj cilijarne funkcije i lokalne genotoksične efekte u respiratornom traktu, iako su podaci iz profesionalnih studija ograničeniji nego za formaldehid (IARC, 1999; Leikauf, 2020). IARC klasifikuje acetaldehid nastao tokom metabolizma etanola kao karcinogen za ljude (Grupa 1), dok je inhalacioni acetaldehid svrstan u moguće karcinogene za ljude (Grupa 2B) (IARC, 1999; IARC, 2012b). Njegova toksičnost zasniva se na izraženoj elektrofilnoj reaktivnosti i sposobnosti formiranja DNK- i proteinskih adukata, što dovodi do mutacija, poremećaja DNK-popravke i hromozomske nestabilnosti (Brooks i Theruvathu, 2005; Vijayraghavan i Saini, 2023). Acetaldehid nastaje oksidacijom etanola putem ADH, a detoksikuje se ALDH. Aktivacija CYP2E1 može povećati njegovu produkciju i generisanje ROS, doprinoseći oksidativnom stresu i oštećenju tkiva (Brooks i Theruvathu, 2005; Seitz i Stickel, 2007). Indukcija CYP2E1 ima poseban značaj u profesionalnim uslovima, jer ovaj enzim učestvuje u metabolizmu brojnih organskih rastvarača i može modifikovati toksičnost smješa. Genetski polimorfizmi ALDH povezani su sa povećanim karcinogenim rizikom, dok acetaldehid dodatno doprinosi hroničnoj inflamaciji putem aktivacije proinflamatornih signalnih puteva (Seitz i Stickel, 2007; Chang i sar., 2017).

1.2.6. Karboksilne kiseline

1.2.6.1. Acetatna kiselina

Acetatna (sirćetna) kiselina je široko korišćena organska kiselina koja se u profesionalnim uslovima često javlja u industrijskim aerosolima i smješama isparljivih hemikalija. Dominantni put izloženosti je inhalacija, pri čemu se zbog visoke rastvorljivosti brzo deponuje u gornjim disajnim putevima, očima i koži, izazivajući senzornu iritaciju i inflamatorni odgovor sluzokože (Ernstgård i sar., 2006; Rasin i Prabhakaran, 2025). Primarni sistemi dejstva su respiratorni trakt, oči i koža. Produžena ili ponavljana izloženost može dovesti do perzistentnih respiratornih simptoma i povećane osjetljivosti respiratorne sluznice na druge inhalacione iritanse, što je od posebnog značaja u uslovima ko-ekspozicije (Blackley i sar., 2023; Rasin i Prabhakaran, 2025). Toksičnost acetatne kiseline zasniva se na njenom izraženom kiselom karakteru i direktnom lokalnom oštećenju tkiva, uz narušavanje integriteta ćelijskih membrana i aktivaciju inflamatornih signalnih puteva (Ernstgård i sar., 2006; Rasin i Prabhakaran, 2025). Nakon apsorpcije acetat ulazi u fiziološke metaboličke puteve, prvenstveno u energetske metabolizam, zbog čega su sistemski toksični efekti rijetki, dok lokalna iritacija i inflamacija ostaju dominantni kritični efekti pri profesionalnoj izloženosti (Rasin i Prabhakaran, 2025).

1.2.6.2. Metanska kiselina

Metanska (mravlja) kiselina je jaka, visoko rastvorljiva organska kiselina koja se u profesionalnim uslovima koristi u tekstilnoj, kožarskoj i hemijskoj industriji i često je prisutna u industrijskim smješama. Dominantni put izloženosti je inhalacija, pri čemu se zbog izražene hidrosolubilnosti brzo deponuje u gornjim disajnim putevima, očima i koži, izazivajući senzornu iritaciju, inflamaciju i hemijska oštećenja epitela, tako da su respiratorni trakt, oči i koža njena glavna ciljna mjesta djelovanja (Nielsen, 2018). U kontekstu hronične profesionalne izloženosti, mravlja kiselina se povezuje sa perzistentnim respiratornim i iritativnim simptomima, uz povećanu osjetljivost respiratorne sluznice na druge inhalacione iritanse, što je posebno značajno u uslovima kombinovanih izloženosti, iako su podaci iz studija na radnicima ograničeniji nego za neke druge industrijske iritanse (Nielsen, 2018). Pri apsorpciji većih količina njen toksični efekat može imati i sistemsku komponentu, koja je povezana sa formijatom kao toksičnim metabolitom, čija akumulacija inhibira citohrom-c-oksidadu i oksidativnu fosforilaciju, dovodeći do poremećaja energetskeg metabolizma, tkivne hipoksije i metaboličke acidoze (Liesivuori i Savolainen, 1991; Treichel i sar., 2004; Liberski i sar., 2022). Pored toga, formijat može doprinijeti razvoju oksidativnog stresa i mitohondrijske disfunkcije, naročito pri ponavljanoj ili dugotrajnoj izloženosti (Treichel i sar., 2004; Liberski i sar., 2022).

1.2.7. Ostala organska jedinjenja

1.2.7.1. Dimetil sulfidi

Dimetil sulfid (DMS) i dimetil disulfid (DMDS) su organska sumporna jedinjenja koja se najčešće javljaju kao komponente kompleksnih smješa isparljivih organskih jedinjenja prisutnih u različitim industrijskim procesima. Pri inhalacionoj izloženosti dominantni su iritativni efekti na respiratorni trakt, oči i sluznice, dok se pri višim koncentracijama mogu javiti i reverzibilni efekti na CNS; za DMDS su u eksperimentalnim inhalacionim studijama opisani i sistemski efekti, uključujući promjene tjelesne mase i mase pojedinih organa pri višim koncentracijama (Terazawa i sar., 1991; Kim i sar., 2006; Demchuk i sar., 2018). Zbog izraženog mirisa i inhalacione toksičnosti, iritativni efekti mogu biti od značaja i pri relativno niskim koncentracijama, posebno u uslovima kratkotrajne

ekspozicije (Demchuk i sar., 2018). Toksičnost DMDS može biti povezana sa njegovim oksidativnim metabolizmom i nastajanjem reaktivnih sumpornih intermedijara, koji mogu narušiti redoks homeostazu i doprinijeti stvaranju ROS (Morgott i sar., 2014). U uslovima kombinovane izloženosti sa drugim organskim rastvaračima, ovakvi mehanizmi mogu doprinijeti povećanju ukupnog oksidativnog i inflamatornog opterećenja, posebno u slučaju DMDS kao reaktivnijeg predstavnika organskih disulfida (Morgott i sar., 2014). Podaci o genotoksičnosti i karcinogenosti su ograničeni, a dostupni nalazi ne omogućavaju pouzdan zaključak o izraženoj genotoksičnosti ili karcinogenosti. Dugotrajna izloženost, posebno DMDS-u, može dovesti do inflamatornih promjena i funkcionalnog oštećenja respiratornog epitela, u skladu sa obrascem djelovanja inhalacionih iritanasa (Kim i sar., 2006).

1.3. Interakcije između rastvarača u smješi

U profesionalnim uslovima radnici su najčešće izloženi kompleksnim smješama VOC, u kojima komponente mogu međusobno uticati na apsorpciju, metabolizam i eliminaciju, ali i na intenzitet bioloških efekata, čime se mijenja ukupna toksičnost smješe (Kortenkamp i sar., 2007; Bopp i sar., 2019). Aromatični rastvarači, uključujući toluen, ksilene i stiren, karakterišu se izraženim metaboličkim interakcijama zbog zajedničkih puteva biotransformacije (Toftgård i Gustafsson, 1980). Toksičnost toluena može biti modifikovana indukcijom ili inhibicijom enzima, pri čemu etanol može inhibirati njegov metabolizam, povećati koncentraciju toluena u krvi i pojačati njegove toksične efekte, naročito neurološke (Waldron i sar., 1983; Imbriani i Ghittori, 1997; ATSDR, 2017). U smješama toluena sa benzenom i ksilenom, kompeticija za zajedničke metaboličke puteve može mijenjati biomarkere izloženosti i modifikovati toksične efekte komponenti smješe, posebno u pogledu hematotoksičnosti (Purcell i sar., 1990; Tardif i sar., 1992; Medinsky i sar., 1994). Fiziološki zasnovani farmakokinetički modeli dodatno ukazuju da pri određenim koncentracijama može doći do metaboličke inhibicije i porasta koncentracija u organizmu pojedinih komponenti smješe (Tardif i sar., 1995; Tardif i sar., 1997).

Kod ksilena su interakcije sa etanolom dozno i vremenski zavisne, pri čemu akutna ko-izloženost može inhibirati metabolizam i povećati koncentraciju ksilena u krvi, uz smanjeno izlučivanje metilhipurne kiseline, dok ponovljena ili dugotrajnija izloženost može biti praćena adaptivnim promjenama enzimskih sistema, iako njihov efekat na kinetiku inhaliranog ksilena zavisi od intenziteta ekspozicije i ograničenja hepatičnog klirensa (Riihimäki i sar., 1982; Padilla i sar., 1992; Guengerich, 2020). Kombinovana izloženost ksilenu i etanolu povezana je i sa pojačanom lipidnom peroksidacijom, dok interakcije ksilena sa drugim aromatičnim i alifatičnim rastvaračima mogu mijenjati metabolizam i dodatno komplikovati procjenu rizika u uslovima profesionalne izloženosti (Liira i sar., 1988; Korsak i sar., 1994; Jajte i sar., 2003). Sličan obrazac metaboličkih interakcija opisan je i za stiren, gdje ko-izloženost drugim rastvaračima može modifikovati njegov metabolizam i izlučivanje glavnih urinarnih metabolita, iako nalazi nisu u svim studijama potpuno konzistentni (Wigaeus i sar., 1984; Marhuenda i sar., 1997).

Toksičnost alifatičnih ugljovodonika u velikoj mjeri zavisi od metaboličkih interakcija. Kod n-heksana supstance koje utiču na enzime biotransformacije mogu promijeniti nastajanje i eliminaciju 2,5-heksandiona, čime se značajno modifikuje neurotoksični potencijal smješe (Takeuchi i sar., 1981; Couri i Milks, 1982). Metaboličke interakcije n-heksana sa drugim rastvaračima, uključujući toluen, metil-etil-keton i aceton, mogu uticati na količinu i kinetiku nastanka njegovih metabolita, uključujući 2,5-heksandion, te time mijenjati intenzitet neurotoksičnih efekata (Iwata i sar., 1984; Shibata i sar., 1990; ATSDR, 2025). Kod n-heptana metaboličke interakcije su manje izražene nego kod n-heksana, a dostupni eksperimentalni podaci ukazuju da je njegov neurotoksični potencijal znatno slabiji i da ne dovodi do istog obrasca perifernog oštećenja nerava kao n-heksan (Takeuchi i sar., 1980; ATSDR, 2025). Ipak, u profesionalnim uslovima izloženost kompleksnim VOC-smješama koje uključuju alifatične ugljovodonike može biti povezana sa različitim štetnim

efektima, uključujući poremećaje spavanja i genotoksične promjene, pri čemu takvi nalazi odražavaju djelovanje ukupne smješe, a ne specifično n-heptana kao pojedinačne komponente (İritaş i sar., 2025; Khoshakhlagh i sar., 2025).

Alkoholi, posebno etanol, u smješama sa organskim rastvaračima mogu modifikovati toksikokinetiku drugih komponenti i time uticati na intenzitet njihovih bioloških efekata, uključujući promjene redoks ravnoteže, porast oksidativnog stresa i oštećenje biomolekula (Hills i Venable, 1982). Biomonitoring studije pokazuju da izloženost kompleksnim VOC-smješama, koje mogu uključivati i alkohole, može biti povezana sa povećanjem oksidativnog stresa, DNK oštećenja, hematološkim i biohemijskim promjenama, kao i neurobiheviornalnim poremećajima, što ukazuje na značaj kumulativnih efekata pri profesionalnoj izloženosti (Shen i sar., 2024; İritaş i sar., 2025; Khoshakhlagh i sar., 2025).

Ketoni imaju posebno značajnu ulogu kao modifikatori toksičnosti drugih rastvarača. Kao što je već istaknuto kod n-heksana, ketoni poput acetona i metil-etil-ketona mogu modifikovati metabolizam i eliminaciju 2,5-heksandiona i time pojačati štetne efekte u uslovima ko-izloženosti smješama rastvarača (Mutti i sar., 1982; Takeuchi i sar., 1983; Ladefoged i Perbellini, 1986; Ichihara i sar., 1998; ATSDR, 2025).

Reaktivni aldehidi u smješama mogu ispoljavati aditivne ili sinergističke efekte, prvenstveno kroz inflamaciju i oksidativni stres. Formaldehid i acetaldehid mogu pojačati citotoksične i genotoksične efekte, dok kombinovana izloženost različitim aldehydima i drugim iritansima povećava ukupno inflamatorno opterećenje respiratornog epitela (Casseo i sar., 1996; Nielsen i sar., 2017). Etanol dodatno može modifikovati ove procese povećanjem stvaranja acetaldehida i indukcijom CYP2E1, čime se pojačava oksidativni stres i mijenja bioaktivacija drugih supstanci (Lieber, 2004; Lu i Cederbaum, 2008; Seitz i sar., 2018).

Organske kiseline, poput metanske i acetatne kiseline, u smješama mogu učestvovati u aditivnim interakcijama na nivou iritativnog djelovanja na sluznice respiratornog trakta, dok njihova metabolička konvergencija na formijat ukazuje na mogućnost zajedničkih mehanizama toksičnosti pri kombinovanoj izloženosti (Liesivuori i Savolainen, 1991; Nielsen, 2018). Interakcije u kompleksnim VOC-smješama mogu dodatno uključivati i isparljiva sumporna jedinjenja, poput dimetil-sulfida i dimetil-disulfida, koja mogu doprinositi ukupnom iritativnom opterećenju smješe i modifikovati njen biološki odgovor, iako su podaci o njihovoj ulozi u kompleksnim interakcijama još uvijek ograničeni (Xiang i sar., 2017; Scott i sar., 2020).

Ukupno posmatrano, dostupni eksperimentalni, epidemiološki i biomonitoring podaci ukazuju da procjena zdravstvenog rizika pri profesionalnoj izloženosti organskim rastvaračima treba da se zasniva na konceptu kombinovane, odnosno kumulativne izloženosti smješama i mogućih interakcija između njihovih komponenti, jer pristupi koji se oslanjaju isključivo na pojedinačne granične vrijednosti često ne odražavaju stvarni biološki odgovor organizma (Kortenkamp i sar., 2007; Luijten i sar., 2023; Santonen i sar., 2023).

1.4. Toksikologija smješe

U realnim profesionalnim uslovima pojedinci su gotovo uvijek izloženi kombinacijama hemikalija, dok je izolovana izloženost pojedinačnim supstancama znatno rjeđa. Zbog toga savremeni pristupi procjeni rizika sve više naglašavaju potrebu za procjenom kombinovane izloženosti, jer ukupni efekat može biti rezultat aditivnog djelovanja, nezavisnog djelovanja ili interakcija između komponenti smješe (SCHER, 2011; WHO, 2017). U toksikologiji smješa razlikuju se dva osnovna koncepta djelovanja hemikalija: dozna odnosno koncentraciona aditivnost, koja se primjenjuje kada supstance djeluju putem sličnih mehanizama ili na isti ciljni organ, i nezavisno djelovanje, koje se razmatra kada su mehanizmi različiti (Meek i sar., 2011; SCHER, 2011). Važno je naglasiti da

interakcije među komponentama smješe ne moraju biti isključivo aditivne, već se mogu ispoljiti i kao sinergizam, potenciranje ili antagonizam, što dodatno otežava predviđanje ukupnog biološkog odgovora pri profesionalnoj izloženosti (SCHER, 2011; ATSDR, 2018). Kada mehanizam djelovanja pojedinačnih komponenti smješe nije u potpunosti razjašnjen ili kada nedostaju podaci o njihovim međusobnim interakcijama, u procjeni rizika se najčešće koristi dozno-aditivni model kao polazna i konzervativna pretpostavka. Ovaj pristup podrazumijeva da se ukupni efekat smješe procjenjuje kao zbir doprinosa pojedinačnih supstanci, izražen kroz odnos njihove izloženosti i odgovarajućih referentnih vrijednosti, čime se smanjuje vjerovatnoća potcjenjivanja rizika u uslovima kombinovane ekspozicije (Meek i sar., 2011; WHO, 2017; ATSDR, 2018). Važno je naglasiti da interakcije među komponentama smješa, uključujući sinergizam i antagonizam, mogu odstupati od aditivnog modela, posebno pri određenim odnosima doza i uslovima izloženosti. Ipak, pri niskim nivoima izloženosti aditivni pristup se često smatra odgovarajućom i zaštitnom osnovom za procjenu rizika (Kortenkamp i sar., 2009; SCHER, 2011).

Interakcije hemikalija u smješama mogu biti toksikokinetičke ili toksikodinamičke. Toksikokinetičke interakcije nastaju kada jedna supstanca utiče na apsorpciju, distribuciju, metabolizam ili eliminaciju druge, dok toksikodinamičke interakcije podrazumijevaju promjene biološkog odgovora na nivou ciljnog tkiva (Sexton i Hattis, 2007). Za mnoge organske rastvarače ove interakcije često se odvijaju na nivou enzima uključenih u njihov metabolizam, među kojima posebno mjesto ima CYP2E1, enzim koji može biti inhibiran ili indukovano različitim rastvaračima i malim organskim molekulima (Zanger i Schwab, 2013; Seitz i Mueller, 2019; Guengerich, 2020). Toksikokinetičke interakcije često uključuju inhibiciju ili indukciju metabolizma. Inhibicija nastaje kada prisustvo jedne hemikalije smanjuje brzinu biotransformacije druge, najčešće putem kompetitivne ili druge reverzibilne inhibicije na nivou enzima uključenih u metabolizam (Zanger i Schwab, 2013; Hakkola i sar., 2020). Indukcija enzima može nastati povećanjem ekspresije gena ili stabilnosti proteina, a brojni rastvarači i mali organski molekuli, uključujući etanol, aceton i piridin, mogu modulirati aktivnost CYP2E1, što ima značajne implikacije za kombinovanu izloženost i unutrašnju dozu (González-Jasso i sar., 2003; Zanger i Schwab, 2013; Guengerich, 2020; Hakkola i sar., 2020). Etanol je posebno značajan jer može imati dvofazni efekat, djelujući kao kompetitivni supstrat u akutnoj izloženosti, a pri hroničnoj izloženosti kao induktor i stabilizator CYP2E1, čime se mijenja biotransformacija drugih supstanci i pojačava oksidativni stres (Cederbaum, 2006; Seitz i Mueller, 2019; Hakkola i sar., 2020).

U procjeni profesionalne izloženosti važnu ulogu imaju granične vrijednosti izloženosti (eng. *occupational exposure limits*, OEL), koje su razvijene da obezbijede zaštitu zdravlja radnika. Kada više supstanci djeluje na isto ciljno tkivo ili isti fiziološki sistem, često se primjenjuje proračun u kojem se zbir odnosa izmjerenih koncentracija i odgovarajućih graničnih vrijednosti koristi kao ekvivalentna izloženost, pri čemu suma tih odnosa ne bi trebalo da prelazi vrijednost 1 (ACGIH, 2021; OSHA, 2023). Ovaj pristup implicitno pretpostavlja aditivnost efekata, ali ima određena ograničenja, jer ne uzima u obzir moguće hemijske interakcije niti izloženosti izvan radnog mjesta (ACGIH, 2021). Pored toga, individualni faktori kao što su genetski polimorfizmi enzima metabolizma, starost, pol, pušenje, upotreba lijekova i konzumacija alkohola mogu značajno modifikovati odgovor na izloženost i doprinijeti interindividualnoj varijabilnosti toksičnih efekata među radnicima (Nan i sar., 2001; ACGIH, 2021). U epidemiološkim, eksperimentalnim i biomonitoring studijama profesionalno izloženih radnika dokumentovani su različiti organski i sistemski efekti smješa rastvarača, pri čemu se kao posebno osjetljivi izdvajaju jetra, redoks homeostaza i molekularni pokazatelji oštećenja biomolekula. Opisane promjene biomarkera jetre, pokazatelja oksidativnog stresa i oštećenja DNK/RNK ukazuju da kombinovana izloženost može proizvesti složen i kumulativan biološki odgovor koji se ne može u potpunosti objasniti samo procjenom pojedinačnih komponenti smješe (Malaguarnera i sar., 2012; Sisto i sar., 2020; Grešner i sar., 2021; Ćirić i sar., 2025).

Procjena rizika po ljudsko zdravlje usljed izloženosti hemijskim smješama predstavlja jedan od najvećih izazova savremene toksikologije, zbog raznolikosti hemijskih jedinjenja, složenosti njihovih toksikoloških profila, ograničenih podataka o toksičnosti samih smješa i mogućnosti zajedničkog djelovanja komponenti kroz aditivnost, sinergizam ili druge oblike interakcija. Ovaj izazov je posebno izražen kod smješa organskih rastvarača, za koje su podaci o ukupnoj toksičnosti i međusobnim interakcijama još uvijek ograničeni, pa se stvarni zdravstveni rizik može lako potcijeniti. Štetni efekti profesionalne izloženosti smješama mogu biti izraženiji nego što bi se očekivalo prostim sabiranjem efekata pojedinačnih komponenti, zbog čega kombinovana izloženost može imati značajan uticaj na zdravlje radnika čak i kada su pojedinačni rastvarači prisutni u dozvoljenim koncentracijama. U prilog tome govore i dokumentovani hematološki, genotoksični i hepatotoksični efekti kod radnika izloženih kompleksnim smješama aromatičnih i alifatičnih rastvarača, uključujući promjene hematoloških parametara, povećanu učestalost mikronukleusa, oštećenje DNK i biohemijske pokazatelje opterećenja i disfunkcije jetre. Ovakvi nalazi ukazuju da procjena rizika ne može biti zasnovana isključivo na koncentracijama pojedinačnih komponenti i njihovim graničnim vrijednostima, već potvrđuju poseban značaj biomarkera efekta u prepoznavanju subkliničkih i kumulativnih posljedica profesionalne izloženosti smješama rastvarača (Chen i sar., 1991; Fernández-D'Pool i Oroño-Osorio, 2001; Cetintepe i sar., 2023; İritas i sar., 2025).

1.5. Mehanizmi toksičnosti organskih rastvarača

Toksičnost organskih rastvarača proizlazi iz međudjelovanja toksikokinetičkih i toksikodinamičkih procesa, pri čemu bioaktivacija, formiranje reaktivnih metabolita i poremećaj redoks ravnoteže predstavljaju ključne mehanizme koji povezuju ekspoziciju sa funkcionalnim i strukturnim oštećenjima tkiva (Malaguarnera, 2012; Hernández i sar., 2019). Na ćelijskom nivou, među najvažnijim procesima izdvajaju se poremećaj aktivnosti enzima biotransformacije, oksidativni stres, inflamatorna aktivacija i mitohondrijska disfunkcija (Malaguarnera, 2012). Iako se ovi mehanizmi mogu odvijati u različitim tkivima, najizraženiji su u jetri kao centralnom organu metabolizma ksenobiotika, uključujući organske rastvarače, pri čemu posljedice mogu biti sistemske i uključivati promjene biomarkera funkcije jetre, hematološke poremećaje i redoks disbalans kod profesionalno izloženih radnika (Malaguarnera, 2012; Sisto i sar., 2020).

Sve je veći broj dokaza da ekspozicija organskim rastvaračima, uključujući etanol, aceton, toluen, ksilen i druge komponente profesionalnih VOC-smješa, može biti praćena porastom biomarkera oksidativnog stresa, oštećenjem DNK i poremećajem antioksidativne odbrane, čime se iniciraju procesi koji mogu voditi ka hroničnom oštećenju tkiva i disfunkciji organa (Liu i sar., 2010; Malaguarnera, 2012; da Silva, 2016; Grešner i sar., 2016). Posebno je važno da se takve promjene mogu registrovati i pri dugotrajnoj izloženosti niskim koncentracijama, uključujući nivoe uporedive sa važećim profesionalnim graničnim vrijednostima, što ukazuje na visoku osjetljivost redoks sistema na kumulativnu i hroničnu ekspoziciju (Grešner i sar., 2016; Sisto i sar., 2020). Oksidativni stres definiše se kao pomjeranje ravnoteže između stvaranja ROS i antioksidativne odbrane u korist prooksidativnih procesa (Valko i sar., 2007; Birben i sar., 2012; Soleimani i sar., 2015), te predstavlja integrativni mehanizam koji funkcionalno povezuje bioaktivaciju organskih rastvarača, inflamatornu aktivaciju i mitohondrijsku disfunkciju (Martínez-Alfaro i sar., 2011; Malaguarnera i sar., 2012; Gray i sar., 2016; Brauner i sar., 2020).

Citohrom P450 predstavlja centralni enzimski sistem u biotransformaciji ksenobiotika, uključujući brojne organske rastvarače. Kao monooksigenazni sistem, enzimi porodice CYP450 katalizuju oksidativne reakcije koje povezuju detoksikaciju i eliminaciju hemijskih supstanci, ali i formiranje reaktivnih metabolita i ROS, čime se povezuju metabolizam ksenobiotika, oksidativni stres i toksični efekti (Kumar i sar., 2022; Ali i sar., 2025). Jetra je glavno mjesto ekspresije CYP450 sistema, ali su pojedine izoforme prisutne i u ekstrahepatičnim tkivima, uključujući pluća, bubrege i

mozak, što doprinosi multiorganskom karakteru toksičnosti (Kumar i sar., 2022). Među izoformama CYP450, CYP2E1 ima posebno značajnu ulogu u metabolizmu alkohola i brojnih organskih rastvarača, a njegova aktivnost je povezana sa pojačanom produkcijom ROS, oksidativnim oštećenjem i bioaktivacijom pojedinih supstanci u reaktivne metabolite. Pored klasične lokalizacije u endoplazmatskom retikulumu, funkcionalni CYP2E1 identifikovan je i u mitohondrijama, gdje može dodatno doprinositi mitohondrijskoj disfunkciji, poremećaju energetskeg metabolizma i progresiji oksidativnih procesa u ćeliji (Hartman i sar., 2017; Massart i sar., 2022). Aktivnost CYP2E1 tako može predstavljati ključnu vezu između izloženosti organskim rastvaračima i nastanka lipidne peroksidacije, oštećenja DNK i proteina, kao i drugih manifestacija redoks disbalansa. Istovremeno, genetske varijacije i epigenetska regulacija ekspresije CYP sistema mogu uticati na brzinu metabolizma, efikasnost detoksikacije i intenzitet produkcije ROS, čime doprinose interindividualnim razlikama u osjetljivosti na toksične efekte rastvarača i drugih ksenobiotika (Tang i Chen, 2015; Ali i sar., 2025).

Reaktivne vrste kiseonika nastaju tokom mitohondrijskog disanja, biotransformacije rastvarača putem CYP450 sistema, naročito CYP2E, kao i tokom aktivacije inflamatornih ćelija (Martínez-Alfaro i sar., 2011; Malaguarnera, 2012; Bhat i sar., 2015; Soleimani i sar., 2015). Njihova pojačana produkcija dovodi do lipidne peroksidacije, oksidativne modifikacije proteina i oštećenja DNK, uz posljedične promjene membrane, disfunkciju enzima, poremećaj mitohondrijske funkcije i aktivaciju apoptotskih/nekrotičnih puteva (Alexeyev, 2009; Castro i sar., 2012; Bhat i sar., 2015). Istovremeno, oksidativni stres moduliše intracelularne signalne puteve i doprinosi metaboličkim poremećajima, uključujući insulinsku rezistenciju i poremećaj lipidnog metabolizma, čime dodatno povezuje izloženost organskim rastvaračima sa širim sistemskim efektima (Alexeyev, 2009; Bhat i sar., 2015; Redza-Dutordoir i Averill-Bates, 2016).

Inflamacija predstavlja ključni mehanizam hemijski indukovano oštećenja jetre i važan faktor progresije od inicijalne ćelijske povrede ka fibroinflamatornim i holestatskim promjenama (Woolbright i Jaeschke, 2018; Allison i sar., 2023). Oštećenje hepatocita dovodi do aktivacije Kupfferovih ćelija i regrutacije leukocita uz produkciju proinflamatornih citokina (TNF- α , IL-1 β , IL-6), hemokina i reaktivnih vrsta kiseonika i azota, čime se dodatno pojačava oksidativni stres i mitohondrijska disfunkcija (Jaeschke, 2000; Jaeschke i sar., 2002; Malaguarnera, 2012; Tacke i Zimmermann, 2014; Koyama i Brenner, 2017; Szabo i Petrasek, 2017). TNF- α i IL-1 β doprinose aktivaciji puteva ćelijske smrti i pojačavanju inflamacije, dok IL-6 učestvuje u regulaciji akutnofaznog i imunometaboličkog odgovora (Tilg, 1993; Koyama i Brenner, 2017). Neutrofili, oslobađanjem proteaza, ROS i drugih medijatora, mogu održavati inflamatorni ciklus i doprinositi širenju oštećenja (Jaeschke i sar., 2002; Tacke i Zimmermann, 2014). U tom kontekstu, oksidativni stres nije samo posljedica inflamacije, već i njen važan pokretač, jer inflamatorna aktivacija povećava produkciju ROS i uspostavlja začarani krug oksidativnog oštećenja i inflamacije (Tilg, 1993; Jaeschke, 2000; Jaeschke i sar., 2002). U uslovima izloženosti organskim rastvaračima, inflamacija je usko povezana sa mitohondrijskom disfunkcijom, smanjenjem ATP-a, poremećajem membranske stabilnosti i disfunkcijom transportnih proteina, uključujući žučne transportere, što može rezultovati holestatskim i metaboličkim poremećajima (Jaeschke i sar., 2002; Koyama i Brenner, 2017). Kovalentno vezivanje reaktivnih metabolita za proteine može djelovati kao imunogeni signal i doprinijeti održavanju inflamatornog i oksidativnog odgovora, čime se oštećenje može proširiti i izvan primarno zahvaćenog tkiva.

Mitohondrijska disfunkcija predstavlja važnu komponentu sistemskog odgovora na izloženost organskim rastvaračima, jer narušava energetskeg metabolizam, redoks ravnotežu i metabolizam lipida. U jetri je mehanizam posebno izražen zbog intenzivne biotransformacije rastvarača i može doprinositi razvoju steatoze i progresiji ka steatohepatitisu (Malaguarnera i sar., 2009, 2012). Oksidativna oštećenja mitohondrijalne DNK, proteina i lipida dovode do poremećaja respiratornog lanca, smanjenja sinteze ATP-a i inhibicije beta-oksidacije masnih kiselina, što pogoduje akumulaciji lipida u hepatocitima (Malaguarnera i sar., 2012). Izloženost organskim rastvaračima

povezuje se i sa poremećajem metaboličke homeostaze, uključujući insulinsku rezistenciju i promjene lipidnog metabolizma, pri čemu inflamacija i oksidativni stres remete signalne puteve u hepatocitima (Kaukiainen i sar., 2004; Hong i sar., 2009; Won i sar., 2011). Srodni mehanizmi mogu zahvatiti i hematopoetski sistem, gdje inflamacija, oksidativni stres i mitohondrijska disfunkcija narušavaju proliferaciju i diferencijaciju progenitorskih ćelija, kao i procese eritropoeze i leukopoeze, što se može manifestovati promjenama hematoloških parametara i inflamatornog profila (Sena i Chandel, 2012; Takizawa i sar., 2012; Maryanovich i Gross, 2013).

U skladu sa tim, kod izloženih radnika opisane su promjene aktivnosti ključnih antioksidativnih enzima, sniženje endogenih antioksidanasa i disbalans elemenata u tragovima koji učestvuju u antioksidativnoj odbrani (Adamu i sar., 2016; Xiong i sar., 2016; Rizk i sar., 2020). S obzirom na to da se rane faze oštećenja često odvijaju subklinički, primjena osjetljivih biohemijskih, hematoloških i redoks biomarkera omogućava pravovremenu detekciju promjena i precizniju procjenu zdravstvenog rizika kod profesionalno izloženih radnika (Yoon i sar., 2010; Martínez-Alfaro i sar., 2011; Hernández i sar., 2019).

1.6. Biomarkeri efekta profesionalne izloženosti organskim rastvaračima

Profesionalna izloženost smješama organskih rastvarača predstavlja značajan problem medicine rada, jer su zdravstveni efekti često subklinički, nespecifični i teško prepoznatljivi u ranim fazama. To otežava pravovremenu identifikaciju profesionalno uslovljenih promjena i naglašava potrebu za osjetljivijim biomarkerima efekta koji mogu ukazati na rane biološke poremećaje prije razvoja klinički manifestnog oštećenja (Yoon i sar., 2010; Malaguarnera i sar., 2012; Grešner i sar., 2015, 2021).

Toksični efekti rastvarača određeni su međudjelovanjem njihovih fizičko-hemijskih osobina, intenziteta i trajanja ekspozicije, metaboličkih puteva i individualnih faktora, kao što su genetske varijacije, nutritivni status, komorbiditeti, pušenje duvana i konzumacija alkohola, što doprinosi velikoj varijabilnosti odgovora među radnicima (Brautbar i Williams, 2002; Chang i sar., 2013; Hurley i Taber, 2015). Poseban značaj ima lipofilnost, koja pogoduje distribuciji i zadržavanju rastvarača u tkivima bogatim lipidima, uključujući jetru i nervni sistem (Hurley i Taber, 2015; Joshi i Adhikari, 2019). Apsorpcija se dominantno odvija inhalacionim putem, ali može biti i dermalna ili oralna; nakon ulaska u organizam rastvarači se distribuiraju krvotokom i podliježu biotransformaciji prvenstveno u jetri, pri čemu nastajanje reaktivnih intermedijera može imati ključnu ulogu u ishodu toksičnosti (Toftgård i Gustafsson, 1980; Joshi i Adhikari, 2019).

U takvom okviru, biomarkeri efekta imaju poseban značaj jer omogućavaju detekciju ranih funkcionalnih i biohemijskih poremećaja prije pojave klinički manifestne bolesti. Biomarkeri predstavljaju mjerljive pokazatelje bioloških procesa, patoloških promjena ili ranog biološkog odgovora povezanog sa izloženošću hemikalijama i obuhvataju širok spektar parametara, od hematoloških i biohemijskih pokazatelja do molekularnih i markera genotoksičnosti (Andrade i sar., 2015; DeBord i sar., 2015; Hernández i sar., 2019). U procjeni efekata rastvarača posebno su informativni biomarkeri hematotoksičnosti, hepatotoksičnosti i oksidativnog stresa, jer hematopoetski sistem i jetra predstavljaju osjetljive mete brojnih ksenobiotika, dok redoks disbalans često predstavlja zajedničku patogenetsku putanju subkliničkih promjena u hronično izloženim populacijama (Malaguarnera i sar., 2012; ATSDR, 2017). U interpretaciji nalaza dodatno je važno uzeti u obzir heterogenost ekspozicije i potencijalne faktore varijabilnosti biološkog odgovora, uključujući pušački status, starost, nutritivni status i dužinu profesionalne izloženosti, jer oni mogu modifikovati bioaktivaciju, antioksidativni kapacitet i intenzitet oksidativnog odgovora (Brautbar i Williams, 2002).

1.6.1. Hematološki biomarkeri

Hematopoetski sistem predstavlja jednu od osjetljivih meta toksičnog djelovanja organskih rastvarača, budući da se u koštanoj srži odvija intenzivna proliferacija i diferencijacija ćelija, što je čini podložnom genotoksičnim i oksidativnim oštećenjima. Tokom biotransformacije rastvarača nastali reaktivni metaboliti i ROS mogu direktno ili indirektno uticati na proliferativni kapacitet progenitorskih ćelija, integritet DNK i regulaciju apoptoze, dovodeći do poremećaja hematopoeze (Kamal i Malik, 2012; Maksoud i sar., 2018). Hematotoksični efekti mogu se manifestovati kao supresija koštane srži sa posljedičnim smanjenjem broja eritrocita, leukocita i trombocita, ali i kao suptilne promjene u diferencijalnoj leukocitnoj formuli i eritrocitnim indeksima, koje često prethode klinički manifestnim poremećajima (Wang i sar., 2012; Grešner i sar., 2016). Pri dugotrajnoj izloženosti određenim aromatičnim rastvaračima opisan je i povećan rizik od ozbiljnijih hematoloških poremećaja, uključujući aplastične promjene i leukemiju (Kamal i Malik, 2012). Uočene hematološke promjene često su praćene redoks disbalansom, što dodatno podržava sistemski karakter toksičnih efekata rastvarača u uslovima hronične izloženosti (Valko i sar., 2007; Lobo i sar., 2010; Maksoud i sar., 2018). Poremećaj regulacije programirane ćelijske smrti i oštećenje mehanizama održavanja genomske stabilnosti mogu dodatno doprinosti progresiji ćelijskog oštećenja (Glantz, 2006; Hoeijmakers, 2009). Epidemiološke studije profesionalno izloženih radnika ukazuju na diskretne, ali konzistentne promjene hematoloških parametara, uključujući sniženje hemoglobina, hematokrita i broja eritrocita, kao i promjene leukocitnih subpopulacija, što ukazuje na hronično opterećenje hematopoetskog sistema (Grešner i sar., 2015; Grešner i sar., 2016; Maksoud i sar., 2018; Rizk i sar., 2020). Biomarkeri hematotoksičnosti obuhvataju parametre kompletne krvne slike, uključujući hemoglobin, hematokrit, broj eritrocita, leukocita i trombocita, eritrocitne indekse i diferencijalnu leukocitnu formulu. Njihova interpretacija dobija dodatnu vrijednost kada se integriše sa biomarkerima oksidativnog stresa, jer hematološki parametri ne odražavaju samo lokalnu mijelotoksičnost, već i širi sistemski efekat bioaktivacije, redoks disbalansa i inflamacije (Grešner i sar., 2015; Rizk i sar., 2020). S obzirom na to da hematološke promjene često nastaju subklinički i mogu prethoditi razvoju simptoma, njihovo praćenje predstavlja važan element zdravstvenog nadzora i rane procjene profesionalnog rizika u medicini rada (Maksoud i sar., 2018).

1.6.2. Biomarkeri funkcije jetre

Profesionalna izloženost organskim rastvaračima sve se češće dovodi u vezu sa suptilnim i subkliničkim oštećenjem jetre, naročito pri hroničnoj izloženosti niskim koncentracijama u okviru realnih industrijskih smješa (Malaguarnera i sar., 2012; Chang i sar., 2013). Iako su rani radovi o hepatotoksičnosti bili pretežno usmjereni na pojedinačne rastvarače i izraženije oblike izloženosti, dostupni podaci ukazuju da i dugotrajna izloženost smješama organskih rastvarača i VOC može biti praćena diskretnim promjenama biomarkera funkcije jetre, iako nalazi nisu uvijek potpuno konzistentni između različitih profesionalno izloženih populacija i industrijskih okruženja (Chen i sar., 1991; Ukai i sar., 1994; Fernández-D'Pool i Oroño-Osorio, 2001; Chang i sar., 2013; Hasani i sar., 2015; Grešner i sar., 2021). Biomarkeri funkcije jetre imaju poseban značaj u procjeni profesionalnog rizika zato što omogućavaju prepoznavanje ranih biohemijskih promjena i obrasca oštećenja jetre prije pojave jasno izraženih kliničkih simptoma. Njihova vrijednost ogleda se u tome što ukazuju na tip hepatocelularnog i/ili holestatskog odgovora u uslovima profesionalne izloženosti smješama, iako sami po sebi ne mogu sa punom specifičnošću identifikovati pojedinačni uzročni agens (Green i Flamm, 2002; Solter, 2005; Kim, 2008). U tom kontekstu, alanin-aminotransferaza (ALT) smatra se osjetljivijim pokazateljem hepatocelularnog oštećenja, dok aspartat-aminotransferaza (AST) i gama-glutamilttransferaza (GGT), iako često povišene, imaju manju specifičnost za jetru; alkalna fosfataza (ALP), te ukupni i direktni bilirubin, doprinose procjeni holestatske komponente i poremećaja hepatobilijarnog transporta i ekskretorne funkcije jetre (Green

i Flamm, 2002; Solter, 2005; Kim, 2008; Hasani i sar., 2015). Patofiziološka osnova ovih promjena proizlazi iz bioaktivacije organskih rastvarača putem CYP450 sistema, formiranja reaktivnih metabolita, oksidativnog stresa, inflamacije i mitohondrijske disfunkcije. Oštećenje membrana hepatocita i povećana permeabilnost dovode do porasta ALT i AST, dok poremećaj energetskog metabolizma, funkcije transportnih sistema hepatocita i holestatski procesi mogu biti praćeni porastom GGT, ALP i bilirubina (Green i Flamm, 2002; Jaeschke i sar., 2002; Malaguarnera i sar., 2012). Oksidativni stres, kao zajednička završna putanja brojnih mehanizama toksičnosti, dodatno povezuje biokemijske pokazatelje funkcije jetre sa sistemskim redoks disbalansom, što objašnjava paralelne promjene jetrenih enzima i biomarkera oksidativnog stresa kod profesionalno izloženih radnika, čak i u odsustvu izraženih kliničkih simptoma (Martínez-Alfaro i sar., 2011; Hernández i sar., 2019). Iako prediktorska vrijednost svakog pojedinačnog biokemijskog parametra ostaje ograničena zbog heterogenosti sastava smješa, nivoa i trajanja izloženosti, biokemijski parametri funkcije jetre predstavljaju praktično dostupne i klinički relevantne biomarkere ranog efekta. Njihov značaj je naročito izražen kada se tumače kao obrazac promjena, a ne izolovano, te kada se integrišu sa drugim biomarkerima efekta i podacima o profesionalnoj izloženosti. Diskretne promjene jetrenih enzima i bilirubina opisane su i pri izloženosti nižim koncentracijama pojedinih rastvarača, dok su povišene vrijednosti GGT, a u nekim studijama i bilirubina, zabilježene kod profesionalno izloženih radnika, što može ukazivati na holestatsko-enzimski obrazac oštećenja i/ili indukciju mikrosomalnih enzima (Ann i sar., 2001; Iavicoli i sar., 2007; Hussein i sar., 2008). Zbog toga biokemijski parametri funkcije jetre predstavljaju važnu osnovu zdravstvenog nadzora i rane procjene profesionalnog rizika u medicini rada (Brautbar i Williams, 2002; Malaguarnera i sar., 2012; Chang i sar., 2013).

1.6.3. Biomarkeri redoks statusa

Oksidativni stres predstavlja poremećaj ravnoteže između prooksidativnih procesa i antioksidativne odbrane, pri čemu se redoks homeostaza pomjera u pravcu oksidativnog opterećenja (Valko i sar., 2007; Birben i sar., 2012; Soleimani i sar., 2015). S obzirom na to da se rane faze toksičnog djelovanja organskih rastvarača često odvijaju subklinički, biomarkeri redoks statusa imaju poseban značaj jer omogućavaju osjetljivo registrovanje funkcionalnih promjena i procjenu intenziteta oksidativnog opterećenja prije pojave klinički manifestnih poremećaja (Valko i sar., 2007; Sies, 2020; Feng, 2021). Za procjenu oksidativnog stresa koristi se set cirkulišućih biomarkera koji odražavaju različite aspekte redoks ravnoteže, uključujući markere oksidativnog oštećenja biomolekula, integrativne pokazatelje ukupnog oksidativnog opterećenja i parametre antioksidativne odbrane (Valko i sar., 2007; Rahal i sar., 2014). Njihova vrijednost nije u izolovanom tumačenju pojedinačnog parametra, već u mogućnosti da, kao međusobno povezani pokazatelji, pruže integrisanu sliku redoks disbalansa. Zbog toga istovremeno određivanje više parametara omogućava pouzdaniju i interpretativno vrijedniju procjenu nego oslanjanje na jedan biomarker (Valko i sar., 2007; Rahal i sar., 2014). U okviru prooksidativnih parametara posebno je informativno određivanje superoksidnog anjona ($O_2^{\bullet-}$), kao ranog produkta jednoelektronske redukcije kiseonika i inicijalnog koraka u nastanku reaktivnih vrsta kiseonika (Hernansanz-Agustín i Enríquez, 2021). Među markerima oksidativnog oštećenja proteina izdvajaju se uznapredovali produkti oksidacije proteina (AOPP), koji predstavljaju pokazatelj oksidativno posredovanog oštećenja proteina, ali mogu imati i ulogu u održavanju proinflamatornog odgovora (Witko-Sarsat i sar., 1996; Capeillère-Blandin i sar., 2004). Integrativni parametri, kao što su prooksidativno-antioksidativni balans (PAB) i ukupni oksidativni status (TOS), omogućavaju procjenu ukupnog oksidativnog opterećenja organizma: PAB odražava odnos između prooksidativnih i antioksidativnih komponenti, dok TOS predstavlja zbirni pokazatelj ukupnog oksidativnog kapaciteta plazme (Erel, 2005; Alamdari i sar., 2007). Procjena antioksidativne odbrane zasniva se na određivanju ukupnog antioksidativnog statusa (TAS), koji predstavlja zbirni indikator sposobnosti plazme da neutrališe slobodne radikale i ograniči oksidativna oštećenja, uzimajući u

obzir sinergijsko djelovanje enzimskih i neenzimskih antioksidanasa (Erel, 2005; Rahal i sar., 2014). Odnos prooksidativnih i antioksidativnih parametara može se dodatno izraziti kroz oksidativno–stresni indeks (OSI), kao integrativnu mjeru redoks disbalansa i intenziteta oksidativnog opterećenja. U okviru enzimskih mehanizama antioksidativne odbrane posebno se izdvajaju superoksid-dismutaza (SOD) i paraoksonaza 1 (PON1). SOD predstavlja ključni enzim u neutralizaciji $O_2^{\bullet-}$, dok PON1 učestvuje u zaštiti lipoproteina i ćelijskih membrana od oksidativnog oštećenja; promjene aktivnosti ovih enzima mogu ukazivati na adaptivni odgovor ili iscrpljivanje antioksidativne odbrane, u zavisnosti od intenziteta i trajanja izloženosti (Mackness i Mackness, 2004; Rozenberg i Aviram, 2006; Birben i sar., 2012). Dodatni pokazatelj redoks statusa predstavljaju ukupne sulfhidrilne grupe (SHG), koje djeluju kao važni hvatači slobodnih radikala i osjetljiv pokazatelj oksidativnih modifikacija proteina (Ellman, 1959; Rahal i sar., 2014).

U kontekstu profesionalne izloženosti smješama organskih rastvarača, panel redoks biomarkera ima poseban značaj jer omogućava integrisanu procjenu oksidativnog opterećenja i antioksidativnog kapaciteta organizma. Njihova primjena dopunjuje interpretaciju hematoloških i biokemijskih biomarkera efekta i omogućava preciznije prepoznavanje ranih, subkliničkih posljedica profesionalne izloženosti u medicini rada (Valko i sar., 2007; Rahal i sar., 2014; Hernández i sar., 2019).

1.6.4. Bioelementi u redoks regulaciji

Metali u tragovima, uključujući gvožđe (Fe), magnezijum (Mg), cink (Zn), bakar (Cu) i mangan (Mn), predstavljaju esencijalne mikronutrijente sa važnom ulogom u održavanju ćelijske homeostaze i regulaciji brojnih enzimskih sistema (Jomova i sar., 2022; Razaque i Wimalawansa, 2025). U redoks biologiji ovi metali imaju dvostruku ulogu: djeluju kao kofaktori antioksidativnih enzima, ali u uslovima poremećene homeostaze mogu ispoljiti i prooksidativni potencijal (Forman i Zhang, 2021; Jomova i sar., 2022). Zbog toga status bioeleminata predstavlja funkcionalno važnu dopunu klasičnim biomarkerima oksidativnog stresa u procjeni efekata hronične izloženosti toksičnim supstancama. Efikasnost enzimskog antioksidativnog sistema direktno zavisi od dostupnosti metala u tragovima kao strukturnih i katalitičkih komponenti enzima (Maret, 2019; Jomova i sar., 2022). Superoksid-dismutaza (SOD) postoji u više izoformi: Cu/Zn-SOD lokalizovana je pretežno u citosolu, jedru i intermembranskom prostoru mitohondrija, dok je Mn-SOD prisutna u mitohondrijskom matriksu (Okado-Matsumoto i Fridovich, 2001; Sheng i sar., 2014). Aktivnost ovih izoformi zavisi od adekvatnog statusa Cu, Zn i Mn, pa poremećaj homeostaze navedenih metala može kompromitovati antioksidativnu odbranu (Uriu-Adams i Keen, 2005; Jomova i sar., 2022). Magnezijum dodatno doprinosi redoks regulaciji stabilizacijom membrana, modulacijom enzimske aktivnosti i održavanjem mitohondrijskog energetskog metabolizma (Pokusa i Kráľová Trančíková, 2017). Prelazni metali, naročito Fe i Cu, mogu ispoljiti izražen prooksidativni potencijal kada su prisutni u slobodnom ili slabo vezanom obliku, jer katalizuju reakcije koje pojačavaju oksidativno opterećenje i oštećenje biomolekula (Jomova i sar., 2022; Jomova i sar., 2025). Nasuprot tome, cink je redoks-inertan, ali ima zaštitnu ulogu kroz stabilizaciju membrana i kompetitivno smanjenje vezivanja gvožđa i bakra, čime se ograničava metal-katalizovana peroksidacija lipida (Maret, 2019; Jomova i sar., 2025). I deficit i višak pojedinih bioeleminata mogu narušiti redoks ravnotežu, što dodatno naglašava značaj njihove precizne homeostatske regulacije (Jomova i sar., 2022; Jomova i sar., 2025). Hronična profesionalna izloženost organskim rastvaračima može biti praćena poremećajem homeostaze bioeleminata, što se odražava na aktivnost antioksidativnih enzima i ukupni antioksidativni kapacitet organizma. Smanjena dostupnost kofaktora može ograničiti enzimsku efikasnost, dok disbalans prelaznih metala može pojačati prooksidativne procese. Zbog funkcionalne povezanosti statusa bioeleminata, aktivnosti antioksidativnih enzima i intenziteta oksidativnog stresa, bioelementi se mogu razmatrati kao relevantni dopunski biomarkeri u procjeni efekata hronične

profesionalne izloženosti ksenobioticima (Jomova i sar., 2022; Íritaş i sar., 2025; Jomova i sar., 2025).

Uzimajući u obzir međusobno isprepletene mehanizme bioaktivacije organskih rastvarača, redoks disbalansa, inflamatorne aktivacije i mitohondrijske disfunkcije, jasno je da se rane faze toksičnog djelovanja često odvijaju na subkliničkom i biohemijском nivou, prije razvoja klinički manifestnih poremećaja. U tom kontekstu, integrisano praćenje hematoloških parametara, biomarkera funkcije jetre, pokazatelja oksidativnog stresa i statusa bioelemenata omogućava preciznije prepoznavanje ranih funkcionalnih poremećaja i individualnih obrazaca odgovora na hroničnu profesionalnu izloženost smješama organskih rastvarača. Takav integrisani pristup zasnovan na biomarkerima omogućava ranu detekciju efekata, bolje razumijevanje mehanizama toksičnosti i precizniju procjenu zdravstvenog rizika u medicini rada.

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Profesionalna izloženost organskim rastvaračima u industriji obuče gotovo uvijek se odvija u obliku kompleksnih smješa, dok je većina toksikoloških studija fokusirana na pojedinačne supstance. Iako pojedinačni rastvarači, kada su prisutni u koncentracijama ispod graničnih vrijednosti izloženosti, često ne izazivaju mjerljive štetne efekte, njihova istovremena prisutnost u smješi može dovesti do aditivnih, sinergističkih ili potencirajućih interakcija, što rezultira biološkim efektima koji se ne mogu predvidjeti na osnovu ekspozicija pojedinačnom rastvaraču. Zbog toga postoji izražena potreba da se istraži toksični potencijal smješa organskih rastvarača u realnim radnim uslovima.

Polazimo od hipoteze da hronična profesionalna izloženost niskim koncentracijama smješe organskih rastvarača kod radnika u industriji obuče dovodi do mjerljivih poremećaja u hematološkim, biohemijskim, redoks i molekularnim parametrima, koji odražavaju rane i subkliničke efekte toksičnosti smješe, čak i u odsustvu prekoračenja dozvoljenih graničnih vrijednosti pojedinačnih supstanci. Pretpostavljeno je da se ovi efekti ostvaruju putem zajedničkih molekularnih puteva toksičnosti, koji uključuju oksidativni stres, inflamaciju i regulaciju ćelijske smrti, te da je moguće identifikovati biomarkere sa prediktivnim značajem za razvoj profesionalno indukovanih oštećenja.

Ciljevi istraživanja

Osnovni cilj ove doktorske disertacije bio je da se ispita toksični potencijal smješe organskih rastvarača kod radnika u industriji obuče kroz integrisanu analizu:

- stvarne profesionalne izloženosti,
- biomarkera efekata u biološkim uzorcima i
- molekularnih mehanizama toksičnosti smješe (*in silico*),

kako bi se identifikovali rani pokazatelji oštećenja i parametri sa najvećom prediktivnom vrijednošću za procjenu rizika od profesionalnih oboljenja.

I dio istraživanja – Procjena profesionalne izloženosti

U cilju karakterizacije radne sredine i realne izloženosti radnika:

- određene su koncentracije organskih rastvarača u vazduhu radne sredine u skladu sa važećim nacionalnim i međunarodnim standardima;
- izvršena je procjena profesionalnog rizika od izloženosti smješi organskih rastvarača kod zaposlenih u industriji obuče.

II dio istraživanja - Analiza biomarkera efekata

Radi procjene biološkog odgovora na profesionalnu izloženost smješi organskih rastvarača, određeni su:

- hematološki parametri (pokazatelji hematopoeze i imunološkog odgovora);
- biohemijski parametri u krvi (funkcija jetre, metabolizam, inflamacija);
- parametri oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite (primarni i sekundarni redoks biomarkeri);
- koncentracije bioelemenata u krvi (Fe, Mg, Zn, Cu i Mn).

III dio istraživanja – *In silico* komparativna toksikogenomička analiza

U cilju razjašnjavanja molekularnih mehanizama toksičnosti smješe organskih rastvarača, izvršeno je:

- identifikovanje interakcija između ispitivanih rastvarača i gena korišćenjem javno dostupnih toksikogenomičkih baza podataka;
- izdvajanje zajedničkih i zbirnih skupova gena povezanih sa smješom;
- konstrukcija mreža interakcija između identifikovanih gena;
- analiza najznačajnijih bioloških procesa, molekularnih funkcija, signalnih puteva i bolesti povezanih sa djelovanjem smješe.

Dobijeni *in silico* podaci integrisani su sa rezultatima bioloških analiza, čime je omogućeno povezivanje molekularnih mehanizama djelovanja smješe sa mjerljivim biološkim efektima kod profesionalno izloženih radnika.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitivana populacija

Istraživanje u okviru ove doktorske disertacije sprovedeno je u fabrici obuće „Sportek“, smještenoj u Kotor Varoši (Bosna i Hercegovina), osnovanoj 2005. godine. Fabrika zapošljava nekoliko hiljada radnika, a proizvodni i skladišni kapaciteti prostiru se na ukupnoj površini od približno 30 000 m². Osnovna djelatnost ove kompanije obuhvata serijsku proizvodnju sportske obuće, prvenstveno obuće za fudbal i biciklizam, kao i proizvodnju za neke od najvećih svjetskih brendova. U okviru proizvodnog kompleksa obavljaju se i dodatne aktivnosti, uključujući šivenje i štampanje tekstilnih proizvoda namijenjenih za upotrebu u biciklizmu. Sve proizvodne aktivnosti organizovane su u više proizvodnih hala. Radnici uključeni u ovo istraživanje bili su zaposleni na poslovima sastavljanja dijelova obuće u proizvodnoj jedinici A (proizvodna hala „Sportek A“) i proizvodnoj jedinici B (proizvodna hala „Sportek B“), gdje su tokom redovnog osmočasovnog radnog vremena bili izloženi smješi organskih rastvarača koji se koriste u različitim fazama proizvodnog procesa.

U istraživanje je uključen ukupno 71 zdrav radnik, starosti od 20 do 55 godina, zaposlen u pogonu A (proizvodna hala „Sportek A“) i pogonu B (proizvodna hala „Sportek B“). Ispitanici su bili profesionalno izloženi smješi organskih rastvarača tokom proizvodnih procesa, u okviru redovnog osmočasovnog radnog vremena, u trajanju od najmanje jedne godine. Na osnovu pola i radne jedinice, ispitanici su podijeljeni u dvije grupe: prvu grupu činilo je 16 muškaraca zaposlenih u proizvodnoj jedinici A, dok je drugu grupu činilo 55 žena zaposlenih u proizvodnoj jedinici B (Tabela 1). Iz studije su, na osnovu anamnestičkih podataka, isključeni radnici sa hroničnim oboljenjima (uključujući bolesti jetre, bubrega, kardiovaskularnog i respiratornog sistema i druga hronična stanja), kao i ispitanici koji su u periodu ispitivanja koristili bilo kakvu terapiju. Kontrolnu grupu činilo je 60 zdravih ispitanika (30 muškaraca i 30 žena) zaposlenih na administrativnim poslovima bez profesionalne izloženosti hemijskim agensima. Kontrolni ispitanici nisu koristili lijekove i nisu imali oboljenja jetre, bubrega, hronične kardiovaskularne ili respiratorne bolesti. Kontrolna grupa je bila uporediva sa grupom radnika u pogledu pola, starosti, indeksa tjelesne mase, pušačkog statusa i navika u konzumaciji alkohola. Svi ispitanici, kako iz grupe radnika, tako i iz kontrolne grupe, bili su detaljno informisani o ciljevima studije, a njihovo učešće je potvrđeno potpisivanjem informisanog pisanog pristanka. Trudnice nisu bile uključene u studiju. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa etičkim principima definisanim u najnovijem amandmanu Helsinške deklaracije i odobreno je od strane Etičkog odbora za istraživanja na ljudima i biološkom materijalu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci (odluka br. 18/4.140/21), kao i Etičkog komiteta za biomedicinska istraživanja Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (odluka br. 249/1).

Radi procjene potencijalnog uticaja pušenja i dužine profesionalne izloženosti na ispitivane biološke parametre, svi radnici iz obe proizvodne jedinice dodatno su razvrstani prema pušačkom statusu i radnom stažu. Ispitanici su klasifikovani kao aktivni pušači i nepušači, dok su bivši pušači isključeni iz studije kako bi se izbjegao rezidualni efekat ranije izloženosti duvanskom dimu.

Dužina profesionalne izloženosti procijenjena je prema ukupnom radnom stažu u fabrici obuće u uslovima izloženosti organskim rastvaračima. Na osnovu toga, radnici su podijeljeni u dvije kategorije: radnici sa radnim stažom kraćim od 5 godina i radnici sa radnim stažom od 5 godina i više. Ovom podjelom omogućeno je ispitivanje potencijalnog kumulativnog efekta profesionalne izloženosti, kao i uticaja pušenja na analizirane parametre.

Indeks tjelesne mase (ITM, kg/m²) izračunavan je prema Queteletovoj formuli (WHO, 2002) kao odnos tjelesne mase (TM, kg) i kvadrata tjelesne visine (TV, m) izražene u metrima:

$$ITM = TM / TV^2$$

Tabela 1. Raspodjela ispitanika prema polu i grupama

Grupa	Pol	Broj ispitanika (n)	Radno mjesto / izloženost
Radnici – proizvodni pogon A	Muškarci	16	Proizvodna hala „Sportek A“, profesionalna izloženost organskim rastvaračima
Radnice – proizvodni pogon B	Žene	55	Proizvodna hala „Sportek B“, profesionalna izloženost organskim rastvaračima
Kontrolna grupa	Muškarci	30	Administrativni poslovi, bez profesionalne izloženosti
Kontrolna grupa	Žene	30	Administrativni poslovi, bez profesionalne izloženosti

3.2. Hemikalije i reagensi

Sve hemikalije i reagensi korišćeni u ovom istraživanju bili su analitičkog stepena čistoće i nabavljeni su iz komercijalno dostupnih izvora renomiranih proizvođača, u skladu sa specifikacijama metoda koje su primjenjivane.

3.3. Procjena izloženosti radnika

3.3.1. Mjerenje koncentracija hemijskih supstanci

Mjerenje koncentracija hemijskih supstanci u radnoj sredini sprovedeno je u uslovima redovnog rada svih tehnoloških kapaciteta, na mjestima najbližim izvorima emisije hemijskih supstanci. U svakoj proizvodnoj jedinici obavljena su po dva mjerenja tokom jedne radne smjene, pri čemu je uzorkovanje vazduha vršeno kontinuirano, s ciljem obuhvatanja perioda intenzivnog tehnološkog procesa. Mjerenja su izvedena u obe proizvodne jedinice (A i B).

Tokom perioda mjerenja, svi materijali korišćeni u proizvodnji obučeni, obim proizvodnje, kao i radni uslovi u obe proizvodne jedinice bili su slični, a u sistemima ventilacije i organizaciji rada nisu uvedene nikakve promjene.

Koncentracije hemijskih supstanci u radnoj sredini određivane su pomoću prenosnog FTIR analizatora GASMET Dx-4000 (*Gasmet Technologies Oy*, Helsinki, Finska). Uređaj za uzorkovanje vazduha opremljen je pumpom protoka 30 L/min, a obrada dobijenih spektara vršena je korištenjem GASMET Dx-4000 softvera. Identifikacija i kvantifikacija pojedinačnih komponenti vršena je snimanjem u infracrvenom dijelu spektra primjenom infracrvene spektrometrije.

3.3.2. Procjena izloženosti radnika

Profesionalna izloženost radnika organskim rastvaračima procijenjena je primjenom koncepta ekvivalenta ekspozicije (Em) prema metodologiji koju je predložio Cohen (2007), uz pristup

procjeni rizika za hemijske smješe zasnovan na principu aditivnosti efekata (Meek i sar., 2011). Ukupna izloženost smješi organskih rastvarača izračunata je prema sljedećoj jednačini:

$$E_m = C_1/L_1 + C_2/L_2 + \dots + C_n/L_n$$

gdje je ekvivalent ekspozicije (E_m) predstavljen kao suma odnosa izmjerene koncentracije (C) i dozvoljene vrijednosti (L) svakog rastvarača u smješi.

U pomenutoj formuli, kao dozvoljene koncentracije rastvarača prisutnih u radnoj sredini koristile su se:

- Preporučene granice izloženosti Nacionalnog instituta za zaštitu na radu (*National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) recommended exposure limit (REL)*);
- Dozvoljene granice izloženosti Uprave za bezbjednost i zdravlje na radu (*The Occupational Safety and Health Administration (OSHA) permissible exposure limit (PEL)*);
- Granične vrijednosti vremenski ponderisanog prosjeka Američke konferencije vladinih i industrijskih higijeničara (*The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) threshold limit value (TLV) of the time-weighted average (TWA)*);
- Maksimalno dozvoljene koncentracije (MAK) prema njemačkoj Komisiji za ispitivanje štetnih materija u radnoj sredini (*DFG MAK Commission, MAK and BAT Values List, 2023*);
- Granične vrijednosti izloženosti na radnom mjestu propisane Pravilnikom o preventivnim mjerama za bezbedan i zdrav rad pri izlaganju hemijskim materijama („Službeni glasnik Republike Srbije“, br. 106/2009, 117/2017 i 107/2021);
- Granične vrijednosti izloženosti na radnom mjestu (GVI) propisane Pravilnikom o preventivnim mjerama za bezbjedan i zdrav rad pri izlaganju hemijskim materijama („Službeni glasnik Republike Srpske“, broj 4/20).

3.4. Uzorci i uzorkovanje

Uzorci venske krvi prikupljani su venepunkcijom u jutarnjim časovima, nakon noćnog gladovanja, u heparinizirane vakutajnere, u zapremini od 8 mL. Uzorkovanje krvi obavljao je kvalifikovani medicinski tehničar, uz primjenu standardnih aseptičnih procedura, u sklopu redovnih sistematskih pregleda ispitanika.

Uzorci krvi namijenjeni za određivanje hematoloških i biohemijskih parametara transportovani su u laboratoriju na temperaturi do 8 °C i obrađeni u roku od najviše pet sati od uzorkovanja. Analize su izvršene u laboratoriji Zavoda za medicinu rada i sporta.

Plazma za određivanje parametara redoks statusa izdvajana je centrifugiranjem u roku od jednog sata nakon uzorkovanja (10 minuta pri 3500 obrtaja u minuti), a zatim čuvana na –80 °C do izvođenja analiza. Mjerenja su vršena u laboratoriji Instituta za medicinsku biohemiju, Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu po validiranim laboratorijskim procedurama.

Uzorci pune krvi za određivanje bioelemenata čuvani su na –20 °C do momenta analize. Analize bioelemenata sprovedene su u istraživačkoj laboratoriji Tehnološkog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci.

3.5. Određivanje hematoloških parametara

U uzorcima krvi radnika i kontrolnih ispitanika, određivani su sljedeći hematološki parametri: broj eritrocita (eng. *red blood cells*, RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), prosječan volumen eritrocita (eng. *mean corpuscular volume*, MCV), prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitu (eng.

mean corpuscular hemoglobin, MCH), prosječna koncentracija hemoglobina u 1L eritrocita (eng. *mean corpuscular hemoglobin concentration*, MCHC), raspodjela eritrocita po volumenu (eng. *red cell distribution width*, RDW), broj leukocita (eng. *white blood cells*, WBC), apsolutni i relativni (procentualni) broj limfocita (LYM# i LYM%), apsolutni i relativni broj neutrofila (NEUT# i NEUT%), zbirni apsolutni i relativni broj monocita, eozinofila i bazofila (MXD# i MXD%), broj trombocita (eng. *platelets*, PLT), prosječan volumen trombocita (eng. *mean platelet volume*, MPV), trombokrit (eng. *plateletcrit*, PCT), raspodjela trombocita po volumenu (eng. *platelet distribution width*, PDW). Svi navedeni parametri određeni su pomoću automatskog hematološkog analizatora Sysmex XP-300 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan), u laboratoriji Zavoda za medicinu rada i sporta Republike Srpske u Banjoj Luci (Bosna i Hercegovina). Referentni intervali za ispitivane hematološke parametre dati su u Tabeli 2.

Tabela 2. Referentni intervali hematoloških parametara

Parametar	Referentni interval	
	muškarci	žene
WBC ($\times 10^9/L$)	3,40-9,70	3,40-9,70
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4,34-5,72	3,86-5,20
HGB (g/L)	138-178	119-160
HCT (%)	41-53	36-47
MCV (fL)	80,0-95,2	83,0-100,0
MCH (pg)	27,4-33,9	27,4-34,0
MCHC (g/L)	320-345	320-345
PLT ($\times 10^9/L$)	158-424	158-424
LYM (%)	20,0-46,0	20,0-46,0
MXD (%)	1,0-10,0	1,0-10,0
NEUT (%)	44,0-72,0	44,0-72,0
LYM# ($\times 10^9/L$)	1,19-3,35	1,19-3,35
MXD# ($\times 10^9/L$)	0,3-1,3	0,3-1,3
NEUT# ($\times 10^9/L$)	2,06-6,49	2,06-6,49
RDW (%)	9,0-15,0	9,0-15,0
PDW (fL)	10,5-17,5	10,5-17,5
MPV (fL)	6,8-12,3	6,8-12,3
PCT	0,108-0,282	0,108-0,282

WBC: broj leukocita (eng. *white blood cells*), RBC: broj eritrocita (eng. *red blood cells*), HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit, MCV: prosječan volumen eritrocita (eng. *mean corpuscular volume*), MCH: prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitu (eng. *mean corpuscular hemoglobin*), MCHC: prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita (eng. *mean corpuscular hemoglobin concentration*), PLT: broj trombocita (eng. *platelets*), LYM%: procenat limfocita, MXD%: procenat monocita, eozinofila i bazofila, NEUT%: procenat neutrofila, RDW: raspodjela eritrocita po volumenu (eng. *red cell distribution width*), PDW: raspodjela trombocita po volumenu (eng. *platelet distribution width*), MPV: prosječan volumen trombocita (eng. *mean platelet volume*), PCT: trombokrit (eng. *plateletcrit*).

3.5.1. Odnos neutrofila i limfocita (NLR)

Odnos neutrofila i limfocita (NLR) predstavlja osjetljiv biomarker sistemske inflamacije i subkliničnog upalnog odgovora (Buonacera i sar., 2022). Izračunat je kao odnos apsolutnog broja neutrofila i apsolutnog broja limfocita dobijenih iz diferencijalne krvne slike, prema sljedećoj formuli:

$$NLR = NEUT\# / LYM\#$$

gdje NEUT# predstavlja apsolutni broj neutrofila, a LYM# apsolutni broj limfocita ($\times 10^9/L$).

3.6. Određivanje biohemijskih parametara

Standardni set biohemijskih parametara određivan je pomoću semi-automatskog analizatora Microlab-300 (*ELITech Group, Puteaux, Francuska*), primjenom komercijalnih reagens-kitova (*Merck Millipore Corporation, Darmstadt, Njemačka*). Analizirani su sljedeći parametri seruma: ukupni bilirubin, direktni bilirubin, glukoza, urea, kreatinin, aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) i gama-glutamiltransferaza (GGT). Određivanje biohemijskih parametara vršeno je primjenom standardnih spektrofotometrijskih metoda prema uputstvima proizvođača reagenasa (enzimske kolorimetrijske metode za glukozu, ureu i kreatinin; kinetičke UV metode za AST i ALT; kolorimetrijska metoda za bilirubin; kinetička metoda za GGT). Mjerenja su sprovedena u laboratoriji Zavoda za medicinu rada i sporta Republike Srpske u Banjoj Luci (Bosna i Hercegovina). Referentni intervali za analizirane biohemijske parametre, korišćeni za interpretaciju rezultata, prikazani su u Tabeli 3.

Ukupna koncentracija proteina u plazmi određena je standardnom biuretskom metodom korištenjem komercijalnog biuretskog reagensa, a rezultati su izraženi u g/L (Burtis i sar. 2012). Mjerenje je izvršeno u laboratoriji Instituta za medicinsku biohemiju, Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Tabela 3. Referentni intervali biohemijskih parametara

Parametar	Referentni interval	
	muškarci	žene
Ukupni bilirubin (μmol/L)	<21	<21
Direktni bilirubin (μmol/L)	<5,4	<5,4
Glukoza (mmol/L)	3.9-6.4	3.9-6.4
Urea (mmol/L)	1.7-7.2	1.7-7.2
Kreatinin (μmol/L)	80-115	53-97
AST (U/L)	<37	<31
ALT (U/L)	<40	<35
GGT (U/L)	<49	<32

AST: aspartat aminotransferaza, ALT: alanin aminotransferaza, GGT: gama-glutamiltransferaza.

3.6.1. Indeksi funkcije jetre

3.6.1.1. Skor rizika od oštećenja jetre

Radi integrisane procjene rizika od oštećenja jetre, izračunat je zbirni skor na osnovu standardizovanih vrijednosti direktnog bilirubina (DB), aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT). Za svaki od navedenih parametara izračunat je Z-skor koristeći srednju vrijednost i standardnu devijaciju dobijenu iz kontrolne grupe ispitanika (Kirkwood i Sterne, 2010). Skor rizika od oštećenja jetre definisan je kao aritmetička sredina pojedinačnih Z-skorova:

$$\text{SKOR RIZIKA OD OŠTEĆENJA JETRE} = (Z \text{ skor DB} + Z \text{ skor AST} + Z \text{ skor ALT})/3$$

3.6.1.2. De Ritis koeficijent (AST/ALT)

De Ritis koeficijent, koji se koristi za procjenu tipa i težine oštećenja jetre i razlikovanje hepatocelularnih i ekstrahepatičnih obrazaca oštećenja (Botros i Sikaris, 2013; Mantovani i Dalbeni, 2021) izračunat je kao odnos serumskih vrijednosti AST i ALT:

De Ritis koeficijent= AST/ALT

3.6.1.3. Indeks odnosa aspartat-aminotransferaze i broja trombocita (APRI) i indeks hepatične steatoze (HSI)

Za dodatnu procjenu stanja jetre izračunati su indeks odnosa aspartat-aminotransferaze i broja trombocita (eng. *AST-to-platelet ratio index*, APRI) i indeks hepatične steatoze (eng. *hepatic steatosis index*, HSI) prema standardnim formulama:

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST [IU/L]} / (\text{Gornja granica referentne vrijednosti za AST [IU/L]} \times \text{br. trombocita [10}^9\text{/L]})}{\times 100}$$

$$\text{HSI} = \frac{8 \times \text{ALT [IU/L]} / \text{AST [IU/L]} + \text{ITM [kg/m}^2\text{]}}{}$$

APRI predstavlja validirani neinvazivni pokazatelj fibroze jetre (Wai i sar., 2003), dok je HSI validiran kao indeks za procjenu prisustva steatoze u populacionim studijama (Lee i sar., 2010).

3.7. Parametri redoks statusa

U cilju procjene redoks statusa u plazmi određivani su nivoi naprednih produkata oksidacije proteina (AOPP), superoksid anjon-radikala ($\text{O}_2^{\bullet-}$), ukupnog oksidativnog statusa (TOS) i prooksidativno-antioksidativnog balansa (PAB).

Nivo antioksidativne zaštite procijenjen je određivanjem aktivnosti superoksid-dismutaze (SOD), paraoksonaze-1 (PON1), ukupnog antioksidativnog statusa (TAS) i ukupne koncentracije sulfhidrilnih (SH) grupa u plazmi.

Mjerenja su vršena u laboratoriji Instituta za medicinsku biohemiju, Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, prema validiranim laboratorijskim procedurama.

3.7.1. Određivanje naprednih produkata oksidacije proteina (AOPP)

Koncentracija naprednih produkata oksidacije proteina (AOPP) određivana je spektrofotometrijskom metodom prema Witko-Sarsat i saradnicima (Witko-Sarsat i sar., 1996), uz manje modifikacije. Metoda se zasniva na sposobnosti oksidovanih proteinskih produkata da, u prisustvu kalijum-jodida u kiselom medijumu, daju obojeni kompleks čija se apsorbanca mjeri pri talasnoj dužini od 340 nm. Koncentracija AOPP izražava se kao $\mu\text{mol/L}$ ekvivalenata hloramina-T, na osnovu standardne kalibracione krive. Korišteni su sljedeći reagensi:

- fosfatni pufer (20 mM, pH 7,4),
- glacijalna sirćetna kiselina,
- rastvor kalijum-jodida (1,16 M),
- standardni rastvor hloramina-T (100 $\mu\text{mol/L}$), od kojeg su pripremana razblaženja u koncentracijama 10–100 $\mu\text{mol/L}$.

Uzorci plazme razblaživani su fosfatnim puferom u odnosu 1:5.

Za određivanje AOPP u epruvete je pipetirano:

- 400 μL razblaženog uzorka plazme,

- 40 μL glacijalne sirćetne kiseline,
- 20 μL rastvora kalijum-jodida (1,16 M).

Sadržaj je miješan na vorteksu, a apsorbancija je mjerena odmah pri talasnoj dužini od 340 nm.

Slijepa proba pripremana je na isti način, pri čemu je umjesto uzorka korišten fosfatni pufer.

Kalibraciona kriva konstruisana je korištenjem standardnih rastvora hloramina-T u koncentracionom opsegu 10–100 $\mu\text{mol/L}$. Koncentracije AOPP u uzorcima izražene su kao $\mu\text{mol/L}$ ekvivalenata hloramina-T.

3.7.2. Određivanje superoksid anjon-radikala ($\text{O}_2^{\bullet-}$)

Nivo superoksid anjon-radikala u plazmi određivan je spektrofotometrijski optimizovanom metodom prema Auclair i Voisin (Auclair i Voisin, 1985). Metoda se zasniva na sposobnosti superoksidnog anjon-radikala da redukuje nitrobluetetrazolijum (NBT) u formazan, pri čemu dolazi do porasta apsorbance koji je proporcionalan brzini stvaranja superoksidnog radikala.

Kao reagens korišten je radni rastvor NBT (1 mmol/L) pripremljen u fosfatnom puferu (0,05 mol/L, pH 8,6) uz dodatak EDTA (0,1 mmol/L) i želatina (0,1 mg/mL), koji omogućava stabilizaciju nastalog formazana.

U kivetu je pipetirano:

- 1,0 mL radnog reagensa
- 0,05 mL plazme.

Nakon miješanja, porast apsorbancije praćen je kinetički pri talasnoj dužini od 515 nm, u intervalima od 15 sekundi tokom 60 sekundi, a izračunavana je brzina promjene apsorbance ($\Delta A/\text{min}$).

Brzina generisanja superoksidnog anjon-radikala izražavana je kao brzina redukcije NBT, korištenjem molarnog ekstinkcionog koeficijenta monoformazana ($\epsilon = 15\,000\ \text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), a rezultati su izraženi u μmol redukovanog NBT po minuti po litru plazme ($\mu\text{mol}/\text{min/L}$).

3.7.3. Određivanje ukupnog oksidativnog statusa (TOS)

Ukupni oksidativni status (TOS) u plazmi određivan je spektrofotometrijskom metodom zasnovanom na oksidaciji fero-jona u feri-jon u prisustvu oksidanasa iz uzorka, prema metodi Erel-a (Erel, 2005). Nastali feri-jon u kiseloj sredini gradi obojeni kompleks sa ksilenol-oranžom, čiji se intenzitet boje mjeri spektrofotometrijski i proporcionalan je ukupnoj koncentraciji oksidansa u uzorku.

Kao standard korišten je vodeni rastvor vodonik-peroksida u koncentracionom opsegu 10–200 $\mu\text{mol/L}$.

Korištena su dva reagensa:

- Reagens 1 (TOS 1):
 - ksilenol-oranž (114 mg) i NaCl (8,18 g) rastvoreni su u 900 mL rastvora sumporne kiseline (25 mM), uz dodatak 100 mL glicerola; pH reagensa podešen je na 1,75.

- Reagens 2 (TOS 2):
 - feroamonijum-sulfat (1,96 g) i o-dianizidin-dihidrochlorid (3,17 g) rastvoreni su u 1000 mL rastvora sumporne kiseline (25 mM).

U reakcione epruvete pipetirano je:

- 450 μ L reagensa TOS 1
- 22 μ L reagensa TOS 2
- 70 μ L plazme, standarda ili dejonizovane vode (slijepa proba).

Sadržaj je miješan i inkubiran 4 minute na sobnoj temperaturi, nakon čega je apsorbancija mjerena pri talasnoj dužini od 560 nm.

Vrijednosti TOS izražene su u μ mol H₂O₂ ekvivalenta po litru plazme (μ mol H₂O₂ ekv./L), na osnovu kalibracione krive dobijene korištenjem standardnih rastvora vodonik-peroksida.

3.7.4. Određivanje prooksidativno–antioksidativnog balansa (PAB)

Prooksidativno-antioksidativni balans (PAB) određivan je spektrofotometrijskom metodom prema Alamdari i saradnicima, uz manje modifikacije (Alamdari i sar., 2007). Metoda se zasniva na simultanoj reakciji oksidanasa i antioksidanasa iz uzorka sa hromogenom 3,3',5,5'-tetrametilbenzidinom (TMB). U prisustvu vodonik-peroksida dolazi do oksidacije TMB-a i formiranja obojenog produkta, dok antioksidansi redukuju TMB katjon, pa intenzitet boje zavisi od odnosa prooksidativnih i antioksidativnih komponenti u uzorku.

Kao biološki materijal korištena je plazma dobijena venepunkcijom nakon noćnog gladovanja i čuvana na -80 °C do analize.

Korišteni su sljedeći reagensi:

- TMB rastvor pripremljen u dimetilsulfoksidu (DMSO),
- TMB katjon pripremljen u acetatnom puferu (0,05 mol/L, pH 4,5) uz dodatak hloramina-T i enzima peroksidaze,
- TMB radni rastvor pripremljen miješanjem TMB katjona i TMB rastvora II,
- standardni rastvori pripremljeni miješanjem vodonik-peroksida (1 mmol/L) i mokračne kiseline (6 mmol/L) u različitim odnosima.

Sve hemikalije su bile komercijalnog porijekla (*Acros Organics, Geel, Belgija*).

Određivanje je vršeno na ELISA mikrotitarskim pločama.

U bazenčice ploče pipetirano je:

- 10 μ L uzorka, standarda ili destilovane vode (slijepa proba),
- 180 μ L radnog reagensa.

Nakon inkubacije 12 minuta na 37 °C, reakcija je prekidana dodatkom:

- 40 μ L hlorovodonične kiseline (2 mol/L).

Apsorbancija je mjerena odmah na ELISA čitaču pri talasnoj dužini od 450 nm.

Vrijednosti PAB izražene su u arbitrarnim jedinicama (HKU), koje predstavljaju procenat vodonik-peroksida u standardnoj smješi pomnožen sa faktorom 6, na osnovu kalibracione krive konstruisane iz standardnih rastvora.

3.7.5. Određivanje aktivnosti superoksid-dismutaze (SOD)

Aktivnost superoksid-dismutaze (SOD) u plazmi određivana je spektrofotometrijskom metodom prema Misra i Fridovichu (Misra i Fridovich, 1972), uz manje modifikacije. Metoda se zasniva na sposobnosti SOD da inhibira autooksidaciju adrenalina u alkalnoj sredini. Autooksidacijom adrenalina nastaje obojeni produkt čija se apsorbancija mjeri pri talasnoj dužini od 480 nm, a aktivnost enzima izračunava se kao procenat inhibicije ove reakcije.

Korišteni su sljedeći reagensi:

- karbonatni pufer (0,05 mol/L, pH 10,2–10,4) sa dodatkom EDTA (1 mmol/L),
- rastvor adrenalina (6–10 mmol/L) pripremljen u 20 mmol/L HCl neposredno prije analize.

U kivetu je pipetirano:

- 690 μ L pufera,
- 10 μ L plazme,
- 50 μ L rastvora adrenalina.

Za kontrolu je umjesto uzorka korišten pufer.

Reakcija je započinjala dodatkom adrenalina, nakon čega je smjesa inkubirana 3 minute na sobnoj temperaturi, a zatim je praćena promjena apsorbance pri 480 nm tokom naredna 3 minuta. Brzina promjene apsorbance ($\Delta A/\text{min}$) određivana je za kontrolu i uzorak.

Aktivnost SOD izražena je u jedinicama po litru (U/L), pri čemu je jedna jedinica definisana kao količina enzima koja inhibira autooksidaciju adrenalina za 50% pod datim uslovima reakcije.

3.7.6. Određivanje aktivnosti paraoksonaze-1 (PON1)

Aktivnost paraoksonaze-1 (PON1) određivana je spektrofotometrijski praćenjem brzine hidrolize paraoksona do p-nitrofenola, prema standardnoj metodi opisanoj u literaturi (Richter i Furlong, 1999). Nastali p-nitrofenol u alkalnoj sredini prelazi u p-nitrofenoksidni anjon, čija se apsorbancija mjeri kinetički pri talasnoj dužini od 405 nm.

Korišteni su sljedeći reagensi:

- Tris-HCl pufer (0,1 mol/L, pH 8,5) sa dodatkom NaCl (2 mol/L) i CaCl₂ (2 mmol/L),
- paraokson kao supstrat (konačna koncentracija 1,2 mmol/L),
- dilucionni pufer (10 mmol/L Tris-HCl, pH 8,5, sa CaCl₂).

Uzorci plazme razblaživani su dilucionim puferom u odnosu 1:10.

U reakcijsku smjesu dodavano je:

- 50 μ L razblaženog uzorka,
- 500 μ L rastvora paraoksona u radnom puferu.

Promjena apsorbance praćena je kinetički tokom 3 minute pri talasnoj dužini od 405 nm, na 25 °C.

Aktivnost PON1 izražena je kao μmol p-nitrofenola nastalog u minuti po litru plazme (IU/L), izračunata na osnovu promjene apsorbance u jedinici vremena i molarnog apsorpcionog koeficijenta p-nitrofenola.

3.7.7. Određivanje ukupnog antioksidativnog statusa (TAS)

Za analizu je korištena plazma dobijena centrifugiranjem pune krvi i čuvana na $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do određivanja. Ukupni antioksidativni status plazme određen je spektrofotometrijskom metodom prema Erelu (Erel, 2004), zasnovanom na inhibiciji oksidacije ABTS-a (2,2'-azobis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonat)) u prisustvu antioksidanasa iz uzorka. Antioksidansi prisutni u plazmi smanjuju intenzitet obojenog ABTS^+ radikal-kationa, a smanjenje apsorbance proporcionalno je ukupnom antioksidativnom kapacitetu uzorka.

Kao standard korišten je Trolox (hidrosolubilni analog vitamina E), a rezultati su izraženi kao mmol/L Trolox ekvivalenata.

Korišteni su sljedeći reagensi:

- Reagens 1: acetatni pufer (0,4 mol/L, pH 5,8).
- Reagens 2: rastvor ABTS-a pripremljen rastvaranjem ABTS-a u acetatnom puferu uz dodatak vodonik-peroksida, uz inkubaciju do formiranja stabilnog ABTS^+ radikal-kationa.
- Reagens 3 (standard): rastvor Troloxa pripremljen u fosfatnom puferu (pH 7,4), iz kojeg su pripremani standardi u koncentracionom opsegu 0,125–2,0 mmol/L .

Određivanje je vršeno na mikrotitarskim (ELISA) pločama. U bazenčiće ploče pipetirano je:

- 200 μL reagens 1
- 12,5 μL plazme ili standarda
- 37,5 μL reagens 2

Sadržaj je inkubiran 5 minuta na $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ili 10 minuta na sobnoj temperaturi), nakon čega je apsorbancija mjerena na ELISA čitaču pri talasnoj dužini od 660 nm.

Kao slijepa proba korišten je uzorak u kojem je umjesto plazme dodana dejonizovana voda.

Koncentracije TAS izračunate su na osnovu kalibracione krive i izražene kao mmol/L Trolox ekvivalenata.

3.7.8. Određivanje ukupnog sadržaja sulfhidrilnih (SH) grupa

Ukupni sadržaj sulfhidrilnih (SH) grupa u plazmi određen je spektrofotometrijskom metodom prema Ellmanu (Ellman, 1959). Metoda se zasniva na reakciji slobodnih sulfhidrilnih grupa sa 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzojevom kiselinom) (DTNB) u baznoj sredini, pri čemu nastaje 2-nitro-5-tiobenzoatni anjon (TNB), intenzivno žute boje, čija se apsorbancija mjeri pri talasnoj dužini od 412 nm.

Korišteni su sljedeći reagensi:

- fosfatni pufer (0,2 mol/L K_2HPO_4 sa 2 mmol/L EDTA, pH 9,0),
- rastvor DTNB (10 mmol/L) pripremljen u fosfatnom puferu pH 7,0.

U reakcione epruvete pipetirano je:

- 0,90 mL pufera,
- 0,05 mL plazme,
- 0,02 mL DTNB reagensa.

Za slijepu probu umjesto uzorka dodavano je 0,95 mL pufera i 0,02 mL DTNB reagensa.

Nakon miješanja, uzorci su inkubirani 25 minuta na temperaturi od 25 °C, u mraku, nakon čega je apsorbancija mjerena pri talasnoj dužini od 412 nm.

Koncentracija ukupnih SH grupa izračunavana je korištenjem molarnog ekstinkcionog koeficijenta TNB ($\epsilon = 13\,600 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) i izražena u mmol/L.

3.8. Izvedeni redoks indeksi

3.8.1. Indeks oksidativnog stresa (OSI)

Indeks oksidativnog stresa (OSI) izračunat je kao odnos ukupnog oksidativnog statusa (TOS) i ukupnog antioksidativnog statusa (TAS) prema sljedećoj jednačini:

$$\text{OSI} = \text{TOS} / \text{TAS} \times 100$$

gdje je TOS izražen u $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ ekvivalenata/L, a TAS u $\mu\text{mol Trolox}$ ekvivalenata/L. OSI predstavlja jedinični nezavisan pokazatelj ravnoteže između prooksidativnih i antioksidativnih procesa u organizmu i široko se koristi kao integrativni marker oksidativnog stresa (Aycicek i Erel, 2007; Klisic i sar., 2021).

3.8.2. Oksidativno-stresni skor

Integrativni skor oksidativnog stresa konstruisan je prema pristupu standardizovanih Z-skorova, na osnovu metodologije opisane u literaturi (Veglia i sar., 2006). Prooksidativni skor definisan je kao aritmetička sredina Z-skorova naprednih produkata oksidacije proteina (AOPP), superoksid anjon-radikala ($\text{O}_2^{\bullet-}$), ukupnog oksidativnog statusa (TOS) i prooksidativno-antioksidativnog balansa (PAB). Antioksidativni skor definisan je kao aritmetička sredina Z-skorova aktivnosti superoksid-dismutaze (SOD), aktivnosti paraoksonaze-1 (PON1), ukupnog antioksidativnog statusa (TAS), i koncentracije sulfhidrilnih (SH) grupa.

Oksidativno-stresni skor izračunat je prema sljedećim formulama:

$$\text{PROOKSIDATIVNI SKOR} = (\text{Z skor AOPP} + \text{Z skor } \text{O}_2^{\bullet-} + \text{Z skor TOS} + \text{Z skor PAB})/4$$

$$\text{ANTIOKSIDATIVNI SKOR} = (\text{Z skor SOD} + \text{Z skor PON1} + \text{Z skor TAS} + \text{Z skor SH- grupa})/4$$

$$\text{OKSIDATIVNO-STRESNI SKOR} = \text{PROOKSIDATIVNI SKOR} - \text{ANTIOKSIDATIVNI SKOR}$$

Pozitivne vrijednosti skora ukazuju na dominaciju prooksidativnog opterećenja, dok negativne vrijednosti odražavaju prevagu antioksidativne zaštite.

3.9. Određivanje bioelemenata

Uzorci pune krvi za analizu bioelemenata (Fe, Mg, Zn, Cu i Mn) pripremljeni su postupkom vlažne mineralizacije u prisustvu oksidacionih sredstava, korištenjem zatvorenog sistema mikrotalasne digestije (Milestone Start D SK-10 T, Milestone Srl, Sorisole, Italija). Kao oksidaciona sredstva korištene su azotna kiselina (HNO₃; 68,0%, Baker Analyzed™ A.C.S. Reagent, J.T. Baker™, Phillipsburg, New Jersey, SAD) i vodonik-peroksid (H₂O₂; 30% p.a., Sigma-Aldrich, St. Louis, MA, SAD).

Proces digestije uzoraka sproveden je prema sljedećem programu:

- u svaku kivetu dodavano je 1 mL pune krvi, 7 mL HNO₃ i 1 mL H₂O₂;
- uzorci su zagrijavani do temperature od 180 °C u trajanju od 15 minuta;
- temperatura od 180 °C održavana je dodatnih 15 minuta;
- nakon završetka digestije sistem je ventiliran i ostavljen da se ohladi tokom 30 minuta.

Nakon digestije, uzorci su razblaženi dejonizovanom vodom do zapremine od 25 mL. Koncentracije Fe, Mg, Zn, Cu i Mn određene su metodom induktivno spregnute plazme sa optičkom emisionom spektrometrijom (ICP-OES) korištenjem instrumenta Optima 8000 ICP-OES (PerkinElmer, Waltham, MA, SAD).

Kalibracija instrumenta izvršena je pomoću multielementnih standardnih rastvora (PerkinElmer Pure Plus – Instrument Calibration Standard 2, LOT CL3-191MKBY1 i PerkinElmer TruQms – Instrument Calibration Standard 2, LOT CL3-144MJY1). Analitički parametri ICP-OES Optima 8000 sistema prikazani su u Tabeli 4, dok su limiti kvantifikacije (eng. *limit of quantification*, LOQ) za ispitivane elemente dati u Tabeli 5. Vrijednosti prinosa (recovery) kretale su se u rasponu od 99,2% do 99,9%.

Analize bioelemenata sprovedene su u istraživačkoj laboratoriji Tehnološkog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci.

Tabela 4. Analitički parametri ICP-OES Optima 8000 instrumenta

Snaga generatora (W)	1500
Protok argona za plazmu (L/min)	8
Protok pomoćnog gasa Ar (L/min)	0,2
Protok gasa za raspršivanje (unošenje) uzorka (L/min)	0,7
Protok uzorka (mL/min)	1
Pravac posmatranja plazme	aksijalni i radijalni
Visina pogleda (mm)	15
Procesni dijagram	površina (7 tačaka)
Broj ponavljanja	3
Vrijeme očitavanja (s)	45
Kalibracija	linearna zavisnost
Raspršivač	Scott
Nebulizer	Perkin-Elmer cross-flow
Injektor i.d (mm)	2,0 (Alumina)
Kvarcna baklja	1-slot

Tabela 5. Radni uslovi ICP-OES Optima 8000 aparata pri određivanju koncentracija bioelemenata

Hemijski element	Talasna dužina, nm	Limit kvantifikacije ($\mu\text{g/L}$)	R^2	Koncentracije za kalibraciju, mg/L
Fe	238,204	0,33	0,9996	0,1-5,0
Mg	285,213	0,12	0,9998	0,1-5,0
Zn	206,200	0,60	0,9920	0,1-5,0
Cu	327,393	1,20	0,9998	0,1-5,0
Mn	260,568	0,33	0,9999	0,1-5,0

3.10. *In silico* toksikogenomička analiza podataka

Upotrebom javno dostupnih baza podataka, softvera i alata, izvršena je *in silico* toksikogenomička analiza podataka. Korišćene su sljedeće baze podataka i alati:

Komparativna toksikogenomička baza podataka (eng. *Comparative Toxicogenomics Database*, CTD) na <http://ctdbase.org>. Ova baza omogućuje identifikaciju biomarkera, ispitivanje efekata i istovremenog uticaja većeg broja hemikalija na gene i proteine, što predstavlja izuzetan značaj u toksikološkoj procjeni smješa (Davis i sar., 2019; Davis i sar., 2021). Pomoću navedene baze konstruisali smo mrežu puteva koji povezuju štetne ishode i time dobili bolji uvid u analizirane mehanizme toksičnosti. Ova baza podataka nudi nekoliko alata: *Set Analyzer*, *MyVenn*, *MyGeneVenn*, i *VennViewer*, koji omogućavaju pretraživanje i izdvajanje značajnih podataka u okviru toksikogenomičke analize. Upotreba navedenih alata omogućava analizu seta gena i hemikalija, generisanje metaboličkih puteva, povezivanje liste gena sa genomima i hemikalijama ili bolestima, kao i istraživanje veza između hemikalija, bolesti, gena i metaboličkih puteva (Davis i sar., 2021). Prikupljajući podatke iz literature, ova baza izdvaja interakcije između gena i hemikalija, molekularne puteve i identifikuje biomarkere izloženosti (Davis i sar., 2019; Davis i sar., 2021), što dalje omogućava detaljnije i bolje uvide u mehanizme toksičnosti, otkrivajući moguće molekularne puteve interferencije više hemikalija i efekte hemikalija na molekularnom nivou (Davis i sar., 2021). Izdvajanjem svih hemijskih, proteinskih, genskih i metaboličkih interakcija, značajnih za toksičnost smješe, CTD baza zauzima izuzetno mjesto u procjeni toksičnosti smješe (Davis i sar., 2019; Davis i sar., 2021). Svi podaci o povezanosti hemikalija i gena preuzeti su iz CTD baze podataka u julu 2025. godine, te svi prikazani rezultati odgovaraju stanju baze u vrijeme ekstrakcije podataka.

GeneMANIA internet server (<https://genemania.org>) generiše podatke pri analizi setova gena, funkcije gena, prioriteta gena, obezbjeđujući potrebne informacije za planiranje narednih eksperimentalnih analiza. Takođe, koristi podatke o proteomici i genomici, dajući listu drugih funkcionalno sličnih gena, kao i podatke o interakciji između gena. Razlikuju se 7 tipova interakcija:

- Ko-ekspresija gena podrazumijeva slične ekspresije dva gena;
- Interakcije predviđene od strane servera podrazumijevaju interakcije između gena, među kojima su najčešće interakcije proteina;
- Molekularni put u kojem učestvuju dva gena;
- Fizičke interakcije u kojima geni međusobno reaguju u interakciji protein-protein;
- Zajednički proteinski domeni koji podrazumijevaju da dva gena imaju zajednički proteinski domen;
- Ko-lokalizacija označava da se geni nalaze na istoj lokaciji, u istom tkivu ili proteinu;

- Genetske interakcije znače da su dva gena međusobno povezana funkcionalno, odnosno da će efekti izmjene jednog gena modifikovati promjene drugog gena.

ToppGene Suite portal (<https://toppgene.cchmc.org>) je alat koji se može koristiti za analizu bioloških funkcija gena. Njegova funkcija **ToppFun** (<https://toppgene.cchmc.org/enrichment.jsp>) omogućava istraživanje ontologije gena (molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente), molekularnih puteva, fenotipova, mikroRNK interakcija i drugih parametara.

In silico analiza sprovedena je odvojeno za rastvarače kojima su bili izloženi radnici u okviru pogona A (proizvodna hala „Sportek A“) i pogona B (proizvodna hala „Sportek B“). Izvršeni su sljedeći koraci *in silico* analize:

- Prikupljanje podataka – Preuzeti su podaci o interakcijama organskih rastvarača sa genima iz CTD baze podataka.
- Identifikacija zajedničkih gena – Pomoću CTD MyVenn alata (<https://ctdbase.org/tools/myVenn.go>) izdvojeni su geni koji su zajednički za sve analizirane organske rastvarače. Filtracija podataka – Organski rastvarači koji su interagovali sa manje od 40 gena isključeni su iz analize identifikovanja zajedničkih gena jer njihovo uključivanje nije omogućavalo identifikaciju presjeka zajedničkih gena. Drugim riječima, mali broj gena specifičnih za te rastvarače doveo je do toga da se prilikom presjeka sa ostalim rastvaračima nisu dobijali zajednički geni.
- Analiza mreže interakcija zajedničkih gena – Pomoću GeneMANIA analizirane su fizičke interakcije, koekspresija, genetičke interakcije, kolokalizacija i putevi između zajedničkih gena i njihovih srodnih gena.
- Funkcionalna analiza – Upotrebom ToppGene Suite portala izdvojene su najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente, molekularni putevi i bolesti povezane sa analiziranim zajedničkim genima.
- Formiranje zbirnog skupa gena – Nakon identifikacije zajedničkih gena, kreiran je zbirni skup svih gena sa kojima ispitivani organski rastvarači ostvaruju interakciju. U ovom koraku, uzeti su u obzir svi ispitivani organski rastvarači. Eliminirani su duplikati gena, čime je dobijen jedinstven skup za dalju funkcionalnu analizu. Upotrebom ToppGene Suite portala izdvojene su najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente, molekularni putevi i bolesti povezane sa analiziranim zbirnim skupom gena. Imajući u vidu da je broj unutar zbirnog skupa gena prevazišao limit od 3000 gena koliko je moguće uneti u GeneMania server, analiza mreže interakcija unutar zbirnog skupa gena nije bila moguća.
- Analiza hepatotoksičnosti i hematotoksičnosti – Identifikovani su geni povezani sa hepatotoksičnošću i hematotoksičnošću izazvanom izloženošću organskim rastvaračima, a zatim su analizirane njihove interakcije i funkcionalne karakteristike. Takođe su uzeti u obzir zajednički geni i zbirni skup gena. Iz analize zajedničkog skupa gena su isključeni organski rastvarači koji su interagovali sa manje od 10 gena jer njihovo uključivanje nije omogućavalo identifikaciju presjeka zajedničkih gena.

U svim segmentima analize prvo je razmatran skup zajedničkih gena, a zatim zbirni skup gena. Zajednički geni ukazuju na zajedničke mehanizme toksičnosti i potencijalne aditivne ili sinergističke efekte među organskim rastvaračima. Ovaj pristup omogućava identifikaciju ključnih puteva uključenih u toksičnost smješe. Zbirni skup gena obuhvata sve gene povezane sa ispitivanim rastvaračima i omogućava širi uvid u molekularne efekte izloženosti, uključujući i specifične mehanizme koji nisu zajednički svim supstancama. Kombinovanjem ova dva pristupa omogućeno je sveobuhvatno sagledavanje složenog molekularnog odgovora na izloženost smješi organskih rastvarača.

3.11. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka izvršena je korištenjem softverskog paketa IBM SPSS Statistics, verzija 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, SAD). Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli ispitana je primjenom Shapiro–Wilkovog i Kolmogorov–Smirnovljevog testa. U zavisnosti od raspodjele podataka, kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija ili kao medijana sa interkvartilnim rasponom, odnosno rasponom (minimum–maksimum). Za poređenje između dvije nezavisne grupe korišten je Studentov t-test za varijable sa normalnom raspodjelom, odnosno Mann–Whitney U test za varijable koje nisu pratile normalnu raspodjelu. Kategorijalne varijable izražene su kao apsolutne frekvencije, a razlike između grupa analizirane su hi-kvadrat (χ^2) testom. Za identifikaciju prediktora izloženosti organskim rastvaračima primijenjena je binarna logistička regresiona analiza (univarijantna i multivarijantna). Povezanost između pojedinačnih parametara procijenjena je *Spearman*-ovom neparametarskom korelacionom analizom. Vrijednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnim.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1. Ispitivana populacija

Opšte karakteristike izloženih radnika i ispitanika kontrolne grupe prikazane su u Tabeli 6. Između grupa nisu uočene statistički značajne razlike u pogledu starosti ($p = 0,419$) niti ITM ($p = 0,827$), što potvrđuje dobru uporedivost grupa prema ovim osnovnim demografskim i antropometrijskim karakteristikama. Takođe, raspodjela pušačkog statusa nije se značajno razlikovala između izloženih radnika i kontrola ($p = 0,253$).

Podaci o trajanju radnog odnosa bili su dostupni samo za izložene radnike, pri čemu je medijana radnog staža iznosila 4 godine, uz interkvartilni raspon od 1 do 6 godina, što ukazuje na višegodišnju profesionalnu izloženost organskim rastvaračima.

Tabela 6. Opšte karakteristike izloženih radnika i kontrolne grupe

Karakteristike	Izloženi radnici (n=16)	Kontrolna grupa (n=30)	p-vrijednost
Godine starosti	33 (28–37)	34 (28–39)	0,419
ITM (kg/m ²)	26,0 (22,1–29,4)	25,8 (23,6–28,3)	0,827
Pušački status, n (da/ne)	5/11	5/25	0,253

Podaci su predstavljeni kao medijana i interkvartilni raspon (IQR, 25–75. percentil).

p-vrijednosti za kontinuirane varijable dobijene su Mann–Whitney U testom.

Pušački status analiziran je χ^2 testom. ITM – indeks tjelesne mase.

Svi ispitanici zaposleni u proizvodnoj jedinici A bili su muškog pola, dok su u proizvodnoj jedinici B bile zaposlene isključivo radnice.

Podaci prikazani u Tabeli 7 ukazuju da su izložene radnice i kontrolna grupa bile dobro uporedive u pogledu osnovnih opštih karakteristika. Medijana starosti bila je identična u obe grupe (37 godina), bez statistički značajne razlike ($p = 0,761$), dok su i vrijednosti ITM bile vrlo slične ($p = 0,836$). Iako je učestalost pušenja bila nešto veća među izloženim radnicama, razlika u odnosu na kontrole nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,152$).

Podaci o radnom stažu bili su dostupni samo za izložene radnice, a medijana radnog staža iznosila je 3 godine, uz interkvartilni raspon od 3 do 11 godina, što ukazuje na različitu dužinu profesionalne izloženosti unutar ispitivane grupe.

Tabela 7. Opšte karakteristike izloženih radnica i kontrolne grupe

Karakteristike	Izložene radnice (n=55)	Kontrolna grupa (n=30)	p-vrijednost
Godine starosti	37 (32–46)	37 (26–51)	0,761
ITM (kg/m ²)	25,4 (22,7–27,8)	25,2 (23,4–28,0)	0,836
Pušački status, n (da/ne)	17/38	5/25	0,152

Podaci su predstavljeni kao medijana i interkvartilni raspon (IQR, 25–75. percentil).

p-vrijednosti za kontinuirane varijable dobijene su Mann–Whitney U testom.

Pušački status analiziran je χ^2 testom. ITM – indeks tjelesne mase.

4.2. Organski rastvarači prisutni u radnoj atmosferi

Koncentracije organskih rastvarača izmjerene u radnoj atmosferi proizvodne jedinice A, zajedno sa odgovarajućim graničnim vrijednostima prema NIOSH, OSHA, ACGIH, njemačkom MAK-u i nacionalnim pravilnicima Republike Srbije i Republike Srpske, prikazane su u Tabeli 8. Sve detektovane koncentracije bile su višestruko ispod propisanih pojedinačnih graničnih vrijednosti u

svim regulatornim okvirima. Za m-ksilen, o-ksilen, n-heksan, n-heptan, dimetil-sulfid i dimetil-disulfid koncentracije su bile ispod LOQ. Međutim, pri procjeni kombinovane izloženosti smješi rastvarača, izračunate vrijednosti ekvivalenta izloženosti (Em) pokazale su izražene razlike u zavisnosti od primijenjenog regulatornog kriterijuma. Vrijednosti Em prelazile su referentnu granicu od 1 prema ACGIH (2,02), MAK-u (1,11), Pravilniku Republike Srbije (1,06), a naročito prema NIOSH-u (8,77), dok su prema OSHA i Pravilniku Republike Srpske ostale ispod referentne vrijednosti. S obzirom na to da se Em zasniva na pretpostavci aditivnog djelovanja hemikalija sa sličnim toksikološkim efektima, vrijednosti veće od 1 mogu ukazivati na potencijalno povećan kombinovani rizik usljed istovremene izloženosti smješi organskih rastvarača, uprkos pojedinačno niskim koncentracijama svake komponente.

Koncentracije organskih rastvarača izmjerene u radnoj atmosferi proizvodne jedinice B prikazane su u Tabeli 9. Kao i u pogonu A, sve izmjerene vrijednosti bile su ispod pojedinačnih dozvoljenih graničnih vrijednosti. Procjena zbirne, odnosno kumulativne izloženosti, izražena putem ekvivalenta izloženosti smješi (Em), pokazala je vrijednosti manje od 1 prema OSHA, Pravilniku Republike Srpske, Pravilniku Republike Srbije i MAK-u. Nasuprot tome, prema NIOSH (2,17) i ACGIH (2,44) kriterijumima Em je prelazio referentnu vrijednost 1, što može ukazivati na potencijalno povećan ukupni rizik usljed izloženosti smješi organskih rastvarača.

Tabela 8. Koncentracije organskih rastvarača i vrijednosti ekvivalenta ekspozicije za smještu organskih rastvarača u proizvodnom pogonu A

Organski rastvarači	GRANIČNE VRIJEDNOSTI PROFESIONALNE IZLOŽENOSTI (ppm)						Koncentracija u proizvodnom pogonu A (ppm)
	NIOSH	OSHA	ACGIH	MAK	Pravilnik R.Srbije	Pravilnik RS	
m-Ksilen	100	100	100	50	50	100	<LOQ
o-Ksilen	100	100	100	50	50	100	<LOQ
n-Heksan	50	500	50	50	20	50	<LOQ
n-Heptan	85	500	400	500	500	384	<LOQ
Cikloheksan	300	300	100	200	200	300	4,810
Toluen	100	200	20	50	50	100	7,845
Stiren	50	100	/	20	20	50	1,750
Acetaldehid	25	200	25	50	50	50	1,595
Metanska kiselina	5	5	5	5	5	5	1,250
Acetatna kiselina	10	10	10	10	10	10	1,450
Formaldehid	0,016	0,75	0,3	0,3	0,3	-	0,013
Etanol	1000	1000	1000	200	1000	1000	7,565
Butanol	50	100	20	100	100	50	7,630
Aceton	250	1000	250	500	500	244	27,345
Izopropanol	400	400	200	200	400	400	9,950
Metil etil keton	200	200	200	200	200	-	5,860
Metil izobutil keton	50	100	20	20	20	50	2,500
Dimetil sulfid	-	-	10	-	-	-	<LOQ
Dimetil disulfid	0,5	-	0,5	-	-	-	<LOQ
Em ^{NIOSH}							8,77
Em ^{OSHA}							0,83
Em ^{ACGIH}							2,02
Em ^{MAK}							1,11
Em ^{Pravilnik R.Srbije}							1,06
Em ^{Pravilnik RS}							0,90

LOQ: granica kvantifikacije (eng. limit of quantification); NIOSH: Nacionalni institut za zaštitu na radu (eng. National Institute of Occupational Safety and Health); OSHA: Uprava za bezbjednost i zdravlje na radu (eng. Occupational Safety and Health Administration); ACGIH: Američka konferencija vladinih i industrijskih higijeničara (eng. American Conference of Governmental Industrial Hygienists); MAK: Maksimalno dozvoljena koncentracija na radnom mjestu (njem. Maximale Arbeitsplatz-Konzentration); Pravilnik Republike Srbije: Pravilnik o preventivnim mjerama za bezbjedan i zdrav rad pri izlaganju hemijskim materijama; Pravilnik Republike Srpske: Pravilnik o preventivnim mjerama za bezbjedan i zdrav rad pri izlaganju hemijskim materijama; Em: ekvivalent izloženosti smješi.

Tabela 9. Koncentracije organskih rastvarača i vrijednosti ekvivalenta ekspozicije za smještu organskih rastvarača u proizvodnom pogonu B

Organski rastvarači	GRANIČNE VRIJEDNOSTI PROFESIONALNE IZLOŽENOSTI (ppm)						Koncentracija u proizvodnom pogonu B (ppm)
	NIOSH	OSHA	ACGIH	MAK	Pravilnik R.Srbije	Pravilnik RS	
m-Ksilen	100	100	100	50	50	100	1,48
o-Ksilen	100	100	100	50	50	100	0,34
n-Heksan	50	500	50	50	20	50	2,12
n-Heptan	85	500	400	500	500	384	0,67
Cikloheksan	300	300	100	200	200	300	1,16
Toluen	100	200	20	50	50	100	1,11
Stiren	50	100	/	20	20	50	<LOQ
Acetaldehid	25	200	25	50	50	50	0,15
Metanska kiselina	5	5	5	5	5	5	1,04
Acetatna kiselina	10	10	10	10	10	10	0,06
Formaldehid	0,016	0,75	0,3	0,3	0,3	-	<LOQ
Etanol	1000	1000	1000	200	1000	1000	9,00
Butanol	50	100	20	100	100	50	<LOQ
Aceton	250	1000	250	500	500	244	12,41
Izopropanol	400	400	200	200	400	400	8,27
Metil etil keton	200	200	200	200	200	-	3,65
Metil izobutil keton	50	100	20	20	20	50	5,60
Dimetil sulfid	-	-	10	-	-	-	0,37
Dimetil disulfid	0,5	-	0,5	-	-	-	0,50
Em ^{NIOSH}							2,17
Em ^{OSHA}							0,36
Em ^{ACGIH}							2,44
Em ^{MAK}							0,73
Em ^{Pravilnik R.Srbije}							0,74
Em ^{Pravilnik RS}							0,49

LOQ: granica kvantifikacije (eng. limit of quantification); NIOSH: Nacionalni institut za zaštitu na radu (eng. National Institute of Occupational Safety and Health); OSHA: Uprava za bezbjednost i zdravlje na radu (eng. Occupational Safety and Health Administration); ACGIH: Američka konferencija vladinih i industrijskih higijeničara (eng. American Conference of Governmental Industrial Hygienists); MAK: Maksimalno dozvoljena koncentracija na radnom mjestu (njem. Maximale Arbeitsplatz-Konzentration); Pravilnik Republike Srbije: Pravilnik o preventivnim mjerama za bezbjedan i zdrav rad pri izlaganju hemijskim materijama; Pravilnik Republike Srpske: Pravilnik o preventivnim mjerama za bezbjedan i zdrav rad pri izlaganju hemijskim materijama; Em: ekvivalent izloženosti smješi.

4.3. Hematološki parametri ispitanika

4.3.1. Hematološki parametri radnika

Kod radnika izloženih smješi organskih rastvarača, u poređenju sa kontrolnom grupom, nisu uočene statistički značajne razlike u vrijednostima WBC, RBC, HGB, HCT i PLT, niti u relativnim vrijednostima leukocitnih subpopulacija (LYM%, MXD% i NEUT%) (Tabela 10). Među eritrocitnim indeksima zabilježene su statistički značajne razlike. Vrijednost MCV bila je značajno niža kod izloženih radnika u odnosu na kontrole ($p = 0,007$), dok je MCHC bio značajno viši ($p < 0,001$). Razlike u MCH nisu bile statistički značajne. U okviru diferencijalne krvne slike, apsolutni broj neutrofila (NEUT#) bio je značajno niži kod izloženih radnika ($p = 0,045$), dok razlike u LYM# i MXD# nisu dostigle statističku značajnost. Vrijednosti neutrofilno-limfocitnog odnosa

(NLR) nisu se statistički značajno razlikovale između izloženih radnika i kontrolne grupe ($p = 0,564$). RDW i trombocitni indeksi (PDW, MPV i PCT) nisu se značajno razlikovali između izloženih radnika i kontrola.

Od hematoloških parametara, kod radnika najčešće su izvan referentnog opsega bile vrijednosti MCHC i MXD%. Povišen MCHC zabilježen je kod 15 radnika (347–371 g/L), a povišen MXD% kod 9 radnika (10,3–19,9%).

Tabela 10. Hematološki parametri radnika i kontrolne grupe

Parametar	Radnici	Kontrole	p-vrijednost
WBC ($\times 10^9/L$) ¹	6,61 ± 1,27	7,47 ± 1,70	0,085
RBC ($\times 10^{12}/L$) ¹	5,25 ± 0,47	5,10 ± 0,35	0,173
HGB (g/L) ¹	163,31 ± 13,50	157,30 ± 8,18	0,118
HCT (%) ¹	45,81 ± 3,34	46,01 ± 2,28	0,808
MCV (fL) ²	87,0 80,70-93,80	90,35 85,40-102,40	0,007
MCH (pg) ²	31,10 26,80-33,80	30,55 28,80-35,10	0,288
MCHC (g/L) ¹	356,50 ± 10,28	342,0 ± 7,12	< 0,001
PLT ($\times 10^9/L$) ¹	230,31 ± 49,79	238,70 ± 49,01	0,585
LYM (%) ¹	33,45 ± 6,10	31,24 ± 8,65	0,369
MXD (%) ²	10,85 6,0-19,90	10,90 6,20-19,10	0,936
NEUT (%) ¹	55,82 ± 6,47	57,96 ± 8,71	0,394
LYM# ($\times 10^9/L$) ¹	2,16 ± 0,58	2,33 ± 0,70	0,410
MXD# ($\times 10^9/L$) ²	0,70 0,30-1,20	0,80 0,40-1,40	0,135
NEUT# ($\times 10^9/L$) ¹	3,72 ± 0,89	4,42 ± 1,18	0,045
RDW (%) ¹	12,27 ± 0,66	12,29 ± 0,75	0,913
PDW (fL) ¹	13,14 ± 1,55	12,35 ± 1,64	0,118
MPV (fL) ¹	10,54 ± 0,87	10,16 ± 0,90	0,172
PCT (%) ¹	0,24 ± 0,04	0,24 ± 0,04	0,894
NLR	1,77 1,12-2,93	1,79 0,61-5,20	0,564

¹Podaci su predstavljani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. ²Podaci su predstavljani kao medijana i raspon.

p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann-Whitney U testom poređenjem izloženih radnika i kontrola.

WBC – broj leukocita (eng. white blood cells); RBC – broj eritrocita (eng. red blood cells); HGB – hemoglobin; HCT – hematokrit; MCV – prosječan volumen eritrocita (eng. mean corpuscular volume); MCH – prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitu (eng. mean corpuscular hemoglobin); MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita (eng. mean corpuscular hemoglobin concentration); PLT – broj trombocita (eng. platelets); LYM% – procenat limfocita; MXD% – procenat monocita, eozinofila i bazofila; NEUT% – procenat neutrofila; RDW – širina distribucije eritrocita (eng. red cell distribution width); PDW – širina distribucije trombocita (eng. platelet distribution width); MPV – prosječan volumen trombocita (eng. mean platelet volume); PCT – trombokrit (eng. plateletcrit); NLR – neutrofilno-limfocitni odnos (eng. neutrophil-to-lymphocyte ratio).

4.3.2. Hematološki parametri radnica

Kod radnica izloženih smješi organskih rastvarača uočene su suptilne, ali statistički značajne promjene u eritrocitnoj liniji u poređenju sa kontrolnom grupom (Tabela 11). Vrijednosti HCT bile su značajno niže kod izloženih radnica ($p = 0,005$), dok je MCHC bio značajno viši ($p = 0,017$). Razlike u RBC, HGB i MCV nisu dostigle statističku značajnost, iako je zabilježen trend nižih vrijednosti MCV kod izloženih radnica ($p = 0,063$). RDW je pokazivao graničnu statističku značajnost ($p = 0,051$). U odnosu na referentne intervale, odstupanja su najčešće zabilježena upravo u parametrima eritrocitne linije. Povišen MCHC registrovan je kod 27 radnica, dok su snižene

vrijednosti HCT i HGB uočene kod 5 radnica, MCV kod 7 radnica, a MCH kod 6 radnica. Povišen RDW zabilježen je kod 7 radnica.

Leukocitna diferencijalna slika nije pokazala značajne razlike između izloženih i kontrolnih radnica u parametrima WBC, NEUT%, NEUT#, LYM%, LYM# i MXD#. U trombocitnoj liniji, vrijednosti PCT bile su značajno više kod izloženih radnica ($p = 0,048$), a u odnosu na referentni interval povišen PCT registrovan je kod 9 radnica, dok PLT, MPV i PDW nisu pokazali statistički značajne razlike.

Tabela 11. Hematološki parametri radnica i kontrolne grupe

Parametar	Radnice	Kontrole	p-vrijednost
WBC ($\times 10^9/L$)²	5,95 3,30-10,10	6,30 4,40-11,70	0,462
RBC ($\times 10^{12}/L$)¹	4,47 \pm 0,33	4,62 \pm 0,45	0,082
HGB (g/L)²	137,50 76,0-164,0	142,0 115,0-178,0	0,120
HCT (%)²	39,90 26,90-46,20	41,65 34,70-51,60	0,005
MCV (fL)²	89,50 67,10-95,0	90,25 82,70-102,60	0,063
MCH (pg)²	31,0 19,0-34,10	30,90 26,40-34,80	0,762
MCHC (g/L)²	345,50 283,0-360,0	340,0 319,0-357,0	0,017
PLT ($\times 10^9/L$)¹	256,07 \pm 71,67	235,63 \pm 47,68	0,166
LYM (%)¹	35,30 \pm 7,78	32,57 \pm 8,62	0,141
MXD (%)¹	10,21 \pm 2,89	10,44 \pm 2,80	0,720
NEUT (%)¹	54,20 \pm 8,44	57,0 \pm 9,53	0,169
LYM# ($\times 10^9/L$)²	2,00 0,70-3,90	2,10 1,40-3,0	0,844
MXD# ($\times 10^9/L$)²	0,60 0,20-1,30	0,65 0,40-1,20	0,348
NEUT# ($\times 10^9/L$)²	3,40 1,40-6,40	3,75 1,80-8,30	0,145
RDW (%)²	12,80 11,40-20,30	12,40 11,10-16,80	0,051
PDW (fL)²	13,30 10,20-18,90	12,20 10,20-18,70	0,070
MPV (fL)¹	10,53 \pm 0,87	10,28 \pm 0,90	0,210
PCT (%)¹	0,26 \pm 0,06	0,24 \pm 0,04	0,048
NLR	1,58 0,68-7,43	1,80 0,69-3,62	0,136

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon. p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann-Whitney U testom poređenjem izloženih radnica i kontrola.

WBC – broj leukocita (eng. white blood cells); RBC – broj eritrocita (eng. red blood cells); HGB – hemoglobin; HCT – hematokrit; MCV – prosječan volumen eritrocita (eng. mean corpuscular volume); MCH – prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitu (eng. mean corpuscular hemoglobin); MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita (eng. mean corpuscular hemoglobin concentration); PLT – broj trombocita (eng. platelets); LYM% – procenat limfocita; MXD% – procenat monocita, eozinofila i bazofila; NEUT% – procenat neutrofila; RDW – širina distribucije eritrocita (eng. red cell distribution width); PDW – širina distribucije trombocita (eng. platelet distribution width); MPV – prosječan volumen trombocita (eng. mean platelet volume); PCT – trombokrit (eng. plateletcrit); NLR – neutrofilno-limfocitni odnos (eng. neutrophil-to-lymphocyte ratio).

4.3.3. Logistička regresiona analiza hematoloških parametara kao prediktora profesionalne izloženosti

Binarna logistička regresiona analiza hematoloških parametara kod radnika pokazala je da su u univarijantnom modelu MCV i MCHC bili statistički značajno povezani sa profesionalnom

izloženošću, dok je za apsolutni broj neutrofila (NEUT#) zabilježena granična statistička značajnost (Tabela 12). Niže vrijednosti MCV bile su povezane sa većom vjerovatnoćom pripadnosti grupi profesionalno izloženih radnika (OR = 0,723; p = 0,013), dok je porast MCHC bio povezan sa većom vjerovatnoćom profesionalne izloženosti (OR = 1,224; p = 0,001). Apsolutni broj neutrofila pokazivao je inverznu povezanost sa profesionalnom izloženošću, ali bez dostizanja statističke značajnosti (OR = 0,523; p = 0,057). U multivarijantnom modelu MCHC je zadržao statističku značajnost (OR = 1,288; p = 0,005), potvrđujući njegovu nezavisnu povezanost sa profesionalnom izloženošću.

Tabela 12. Binarna logistička regresiona analiza hematoloških parametara kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnika (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
MCV	-0,324 (0,130)	6,180	0,723 (0,560–0,934)	0,013
MCHC	0,202 (0,063)	10,271	1,224 (1,082–1,385)	0,001
NEUT#	-0,649 (0,341)	3,617	0,523 (0,268–1,020)	0,057
Multivarijantni model				
MCHC	0,253 (0,091)	7,780	1,288 (1,078–1,539)	0,005

OR (95% CI) – odnos šansi (95% interval pouzdanosti); SE – standardna greška.

Binarna logistička regresiona analiza hematoloških parametara kod radnica pokazala je da su u univarijantnom modelu HCT i MCV bili statistički značajni prediktori profesionalne izloženosti, dok je za HGB zabilježena granična statistička značajnost (Tabela 13). Niže vrijednosti HCT bile su povezane sa većom vjerovatnoćom profesionalne izloženosti (OR = 0,800; p = 0,007), a slična povezanost uočena je i za MCV (OR = 0,887; p = 0,023). Hemoglobin je pokazivao trend inverzne povezanosti sa profesionalnom izloženošću, ali bez dostizanja statističke značajnosti (OR = 0,968; p = 0,056). U multivarijantnom modelu HCT je ostao statistički značajan kao nezavisni prediktor profesionalne izloženosti kod radnica (OR = 0,820; p = 0,022).

Tabela 13. Binarna logistička regresiona analiza hematoloških parametara kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnica (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
HCT	-0,223 (0,082)	7,337	0,800 (0,681–0,940)	0,007
MCV	-0,120 (0,053)	5,164	0,887 (0,799–0,984)	0,023
HGB	-0,033 (0,017)	3,641	0,968 (0,935–1,001)	0,056
Multivarijantni model				
HCT	-0,199 (0,087)	5,223	0,820 (0,691–0,972)	0,022

OR (95% CI) – odnos šansi (95% interval pouzdanosti); SE – standardna greška.

4.4. Biohemijski parametri ispitanika

4.4.1. Biohemijski parametri radnika

Kod radnika izloženih smješama organskih rastvarača zabilježene su statistički značajne razlike u više biohemijskih parametara u poređenju sa kontrolnom grupom (Tabela 14). Medijane ukupnog i direktnog bilirubina bile su značajno više kod izloženih radnika (oba $p < 0,001$). Aktivnost AST bila je značajno povišena u izloženoj grupi ($p < 0,001$), dok je GGT pokazivao umjereno, ali statistički značajno povećanje ($p = 0,025$). Iako je ALT imala višu vrijednost kod izloženih radnika, razlika nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,106$). Koncentracije glukoze, uree i kreatinina nisu se značajno razlikovale između grupa ($p > 0,05$). Značajno više vrijednosti ukupnih proteina registrovane su kod izloženih radnika u poređenju sa kontrolama ($p < 0,001$).

Tabela 14. Biohemijski parametri kod izloženih radnika i kontrolne grupe

Parametar	Radnici	Kontrole	p-vrijednost
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) ²	20,73	12,85	<0,001
	8,73–57,86	6,80–22,10	
Direktni bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) ²	5,82	3,70	<0,001
	3,90–12,98	2,10–5,10	
Glukoza (mmol/L) ²	5,90	5,50	0,064
	5,10–8,60	4,20–9,70	
Urea (mmol/L) ¹	5,19 \pm 1,03	5,54 \pm 1,01	0,283
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$) ¹	96,13 \pm 12,01	97,79 \pm 11,07	0,702
AST (U/L) ²	36,17	21,0	<0,001
	16,88–98,24	10,0–49,0	
ALT (U/L) ²	27,71	21,0	0,106
	8,64–118,40	3,70–41,0	
GGT (U/L) ²	28,09	18,0	0,025
	5,38–165,70	10,0–33,00	
Ukupni proteini (g/L) ²	86,15	67,60	<0,001
	79,50–115,0	54,50–79,80	

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon. p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnika i kontrola. AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; GGT – gama-glutamilttransferaza.

4.4.2. Biohemijski parametri radnica

U poređenju sa kontrolnom grupom, kod radnica izloženih smješi organskih rastvarača zabilježene su statistički značajne razlike u više biohemijskih parametara (Tabela 15). Vrijednosti ukupnog i direktnog bilirubina bile su značajno više kod izloženih radnica (oba $p < 0,001$). Izložene radnice imale su i značajno više vrijednosti glukoze ($p = 0,005$) i uree ($p = 0,009$), dok su koncentracije kreatinina bile značajno niže u poređenju sa kontrolama ($p < 0,001$). Aktivnost AST bila je značajno povišena kod izloženih radnica ($p < 0,001$), dok razlika u ALT nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,301$). Aktivnost GGT bila je značajno viša kod izloženih radnica ($p < 0,001$) u odnosu na odgovarajuću kontrolu. Vrijednosti ukupnih proteina bile su statistički značajno povišene kod izloženih radnica u poređenju sa zdravim kontrolama ($p < 0,001$).

Tabela 15. Biohemijski parametri kod izloženih radnica i kontrolne grupe

Parametar	Radnice	Kontrole	p-vrijednost
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) ²	13,31 7,76-24,80	9,90 6,60-17,0	<0,001
Direktni bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) ²	3,92 2,33-8,03	3,10 1,40-5,70	<0,001
Glukoza (mmol/L) ¹	5,30 \pm 0,45	4,98 \pm 0,53	0,005
Urea (mmol/L) ²	4,86 2,58-9,12	4,15 2,30-6,90	0,009
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$) ²	72,0 56,50-84,20	80,50 58,70-98,0	<0,001
AST (U/L) ¹	22,56 \pm 6,13	15,63 \pm 5,24	<0,001
ALT (U/L) ²	16,59 5,59-37,93	16,0 8,0-48,0	0,301
GGT (U/L) ²	13,00 8,0-51,19	9,50 8,0-24,0	<0,001
Ukupni proteini (g/L) ²	94,50 76,10–130,70	66,65 60,10–79,80	<0,001

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon. p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica i kontrola. AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; GGT – gama-glutamilttransferaza.

Broj i procenat izloženih radnika sa biohemijskim parametrima iznad referentnih vrijednosti prema polu prikazani su u Tabeli 16. Kod radnika je uočen veći udio ispitanika sa povišenim ukupnim i direktnim bilirubinom (8 [50%] i 10 [63%]), kao i sa povišenom aktivnošću AST (7 [44%]) i ALT (6 [37%]). Kod radnica su povišene vrijednosti navedenih parametara registrovane u manjem procentu ispitanica, pri čemu su se kretale od 0% do 15%. Povišena aktivnost GGT zabilježena je kod 3 (19%) radnika i 1 (2%) žene, dok su povišene koncentracije glukoze uočene kod 3 (19%) radnika, a kod radnica nisu registrovane vrijednosti iznad referentnih granica. Kod dijela izloženih radnika vrijednosti ALT i GGT dostizale su i do tri puta više vrijednosti od gornje referentne granice.

Tabela 16. Broj i procenat izloženih radnika sa biohemijskim parametrima iznad referentnih vrijednosti prema polu

Parametar	Radnici, n (%)	Radnice, n (%)
Ukupni bilirubin	8 (50%)	2 (4%)
Direktni bilirubin	10 (63%)	5 (9%)
Glukoza	3 (19%)	0 (0%)
AST	7 (44%)	8 (15%)
ALT	6 (37%)	1 (2%)
GGT	3 (19%)	1 (2%)

AST: aspartat aminotransferaza, ALT: alanin aminotransferaza, GGT: gama-glutamilttransferaza.

4.4.3. Indeksi procjene oštećenja jetre

Vrijednosti indeksa procjene oštećenja jetre kod izloženih radnika i kontrolne grupe prikazane su u Tabeli 17. Izloženi radnici imali su značajno više vrijednosti Z-skora u poređenju sa kontrolama ($p < 0,001$), kao i značajno više vrijednosti APRI indeksa ($p < 0,001$). Razlike u AST/ALT odnosu i vrijednostima HSI nisu bile statistički značajne ($p = 0,134$ i $p = 0,873$).

Tabela 17. Indeksi procjene oštećenja jetre kod izloženih radnika i kontrolne grupe

Parametar	Radnici	Kontrole	p-vrijednost
Indeks rizika oštećenja jetre (Z-skor) ²	2,00 1,16–4,45	-0,14 -0,99–2,43	<0,001
AST/ALT ²	1,48 0,45–2,18	0,91 0,37–5,67	0,134
APRI ²	0,44 0,22–1,03	0,23 0,11–0,56	<0,001
HSI ¹	33,69 ± 7,62	34,02 ± 6,10	0,873

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon. p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnika i kontrola. AST/ALT – odnos aspartat i alanin aminotransferaze; APRI – indeks odnosa AST i trombocita (AST to Platelet Ratio Index); HSI – Hepatic Steatosis Index.

Vrijednosti indeksa procjene oštećenja jetre kod izloženih radnika i kontrolne grupe prikazane su u Tabeli 18. Izložene radnice imale su značajno više vrijednosti Z-skora ($p < 0,001$), AST/ALT odnosa ($p = 0,001$) i APRI indeksa ($p = 0,001$) u poređenju sa kontrolama. Razlika u vrijednostima HSI nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,067$).

Tabela 18. Indeksi procjene oštećenja jetre kod izloženih radnica i kontrolne grupe

Parametar	Radnice	Kontrole	p-vrijednost
Indeks rizika oštećenja jetre (Z-skor) ²	0,77 -0,19–2,98	-0,04 -1,09–1,64	<0,001
AST/ALT ²	1,28 0,53–2,65	0,88 0,50–3,12	0,001
APRI ²	0,28 0,11–0,76	0,20 0,09–0,40	0,001
HSI ¹	34,27 ± 4,58	36,26 ± 4,98	0,067

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon. p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica i kontrola. AST/ALT – odnos aspartat i alanin aminotransferaze; APRI – indeks odnosa AST i trombocita (AST to Platelet Ratio Index); HSI – Hepatic Steatosis Index.

4.4.4. Logistička regresiona analiza biohemijskih parametara kao prediktora profesionalne izloženosti

Primijenjena je univarijantna binarna logistička regresiona analiza radi procjene povezanosti biohemijskih parametara jetrene funkcije sa statusom profesionalne izloženosti (Tabela 19). Kod radnika, direktni bilirubin (OR = 17,37; $p = 0,002$), AST (OR = 1,11; $p = 0,003$), ALT (OR = 1,05; $p = 0,039$) i GGT (OR = 1,45; $p = 0,005$) pokazali su statistički značajnu povezanost sa izloženošću. U multivarijantnom modelu, direktni bilirubin je ostao jedini nezavisni prediktor profesionalne izloženosti (OR = 17,36; $p < 0,001$).

Tabela 19. Binarna logistička regresiona analiza povezanosti biohemijskih parametara sa profesionalnom izloženošću kod radnika (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
Direktni bilirubin	2,85 (0,91)	9,81	17,37 (2,91–103,55)	0,002
AST	0,11 (0,04)	8,92	1,11 (1,04–1,19)	0,003
ALT	0,05 (0,02)	4,27	1,05 (1,00–1,10)	0,039
GGT	0,37 (0,13)	7,80	1,45 (1,12–1,87)	0,005
Multivarijantni model				
Direktni bilirubin	2,85 (0,91)	9,81	17,36 (2,91–104,00)	<0,001

OR (95% CI) – odnos šansi (95% interval pouzdanosti); SE – standardna greška.

U Tabeli 20 prikazani su rezultati binarne logističke regresione analize faktora povezanih sa profesionalnom izloženošću kod radnika. U univarijantnoj analizi, direktni bilirubin (OR = 4,90; $p < 0,001$) i AST (OR = 1,25; $p < 0,001$) pokazali su statistički značajnu povezanost sa statusom izloženosti, dok ALT i GGT nisu bili statistički značajni. U multivarijantnom modelu, AST (OR = 1,23; $p = 0,001$) i direktni bilirubin (OR = 4,47; $p = 0,001$) ostali su nezavisni prediktori profesionalne izloženosti.

Tabela 20. Binarna logistička regresiona analiza povezanosti biohemijskih parametara sa profesionalnom izloženošću kod radnika (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
Direktni bilirubin	1,59 (0,42)	14,46	4,90 (2,16–11,13)	<0,001
AST	0,22 (0,06)	15,97	1,25 (1,12–1,40)	<0,001
ALT	0,01 (0,03)	0,01	1,00 (0,94–1,07)	0,908
GGT	0,03 (0,05)	0,37	1,03 (0,94–1,13)	0,543
Multivarijantni model				
AST	0,21 (0,06)	11,81	1,23 (1,09–1,39)	0,001
Direktni bilirubin	1,50 (0,46)	10,60	4,47 (1,81–11,00)	0,001

OR (95% CI) – odnos šansi (95% interval pouzdanosti); SE – standardna greška.

Binarna logistička regresiona analiza pokazala je da su u univarijantnom modelu Z-skor oštećenja jetre i APRI bili statistički značajno povezani sa profesionalnom izloženošću kod radnika, dok AST/ALT odnos i HSI nisu pokazali prediktivni značaj (Tabela 21). Porast Z-skora oštećenja jetre bio je povezan sa značajno većom vjerovatnoćom profesionalne izloženosti (OR = 25,190; $p = 0,002$), kao i porast APRI (OR = 1,012; $p = 0,001$). U multivarijantnom modelu samo je Z-skor oštećenja jetre izdvojen kao nezavisni prediktor profesionalne izloženosti (OR = 35,926; $p = 0,027$), dok APRI nije zadržao statističku značajnost ($p = 0,106$).

Tabela 21. Binarna logistička regresiona analiza jetrenih indeksa kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnika (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
Z-skor oštećenja jetre	3,226 (1,030)	9,809	25,190 (3,345–189,713)	0,002
APRI	0,012 (0,004)	10,766	1,012 (1,005–1,019)	0,001
AST/ALT	0,235 (0,363)	0,420	1,265 (0,621–2,576)	0,517
HSI	-0,008 (0,048)	0,027	0,992 (0,904–1,089)	0,869
Multivarijantni model				
Z-skor oštećenja jetre	3,581 (1,616)	4,912	35,926 (1,513–852,833)	0,027
APRI	0,017 (0,010)	2,615	1,017 (0,996–1,038)	0,106

OR (95% CI) – odnos šansi (95% interval pouzdanosti); SE – standardna greška.

Binarna logistička regresiona analiza jetrenih indeksa kod radnica pokazala je da su u univarijantnom modelu Z-skor oštećenja jetre, AST/ALT odnos i APRI bili statistički značajni prediktori profesionalne izloženosti, dok je za HSI zabilježena granična statistička značajnost (Tabela 22). Više vrijednosti Z-skora oštećenja jetre bile su povezane sa većom vjerovatnoćom profesionalne izloženosti (OR = 11,594; $p < 0,001$), kao i više vrijednosti AST/ALT odnosa (OR = 4,311; $p = 0,010$) i APRI (OR = 1,093; $p = 0,002$). U multivarijantnom modelu jedino je Z-skor oštećenja jetre zadržao statističku značajnost kao nezavisni prediktor profesionalne izloženosti (OR = 9,272; $p = 0,001$), dok AST/ALT odnos i APRI nisu ostali statistički značajni nakon prilagođavanja modela.

Tabela 22. Binarna logistička regresiona analiza jetrenih indeksa kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnica (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
Z-skor oštećenja jetre	2,450 (0,586)	17,458	11,594 (3,673–36,596)	<0,001
AST/ALT	1,461 (0,570)	6,562	4,311 (1,410–13,186)	0,010
APRI	0,089 (0,029)	9,319	1,093 (1,032–1,157)	0,002
HSI	-0,089 (0,049)	3,277	0,914 (0,830–1,007)	0,070
Multivarijantni model				
Z-skor oštećenja jetre	2,227 (0,654)	11,591	9,272 (2,573–33,415)	0,001
AST/ALT	0,743 (0,656)	1,283	2,101 (0,581–7,595)	0,257
APRI	-0,001 (0,032)	0,002	0,999 (0,939–1,062)	0,965

OR (95% CI) – odnos šansi (95% interval pouzdanosti); SE – standardna greška.

4.5. Parametri redoks statusa

4.5.1. Parametri redoks statusa u plazmi radnika

Parametri redoks statusa u plazmi izloženih radnika i ispitanika kontrolne grupe prikazani su u Tabeli 23. Većina analiziranih biomarkera ukazivala je na pomak redoks ravnoteže ka prooksidativnom statusu. Koncentracija $O_2^{\bullet-}$ bila je višestruko veća i statistički značajno povišena kod izloženih radnika u odnosu na kontrole ($p < 0,001$). Vrijednosti TOS i PAB takođe su bile značajno povišene (oba $p < 0,001$). Aktivnost SOD bila je značajno viša kod izloženih radnika ($p < 0,001$), a vrijednosti ukupnih SH grupa u plazmi takođe su bile značajno povišene ($p < 0,001$). Nasuprot tome, koncentracija AOPP nije pokazala statistički značajnu razliku između grupa ($p = 0,166$). Nisu zabilježene značajne razlike u aktivnosti PON1 ($p = 0,310$) niti u vrijednostima TAS ($p = 0,630$).

Tabela 23. Parametri redoks statusa u plazmi izloženih radnika i kontrolne grupe

Parametar	Radnici	Kontrole	p-vrijednost
AOPP, $\mu\text{mol/L}$	22,70 14,40–43,80	21,08 8,61–24,08	0,166
$O_2^{\bullet-}$, mmol NBT/min/L	97,50 47,0–143,0	29,00 15,0–66,0	<0,001
TOS, $\mu\text{mol/L}$	17,25 13,60–34,60	8,50 6,90–22,30	<0,001
PAB, HKU	124,70 83,40–205,40	85,89 31,45–112,30	<0,001
SOD, U/L	135,00 23,0–186,00	22,50 3,0–106,0	<0,001
PON1, U/L	242,50 73,0–680,0	272,50 148,0–927,0	0,310
TAS, $\mu\text{mol/L}$	1207,5 72,0–1344,0	987,0 663,0–1820,0	0,630
SHG, mmol/L	0,66 0,60–1,21	0,56 0,23–0,84	<0,001

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon. p-vrijednosti dobijene su Mann-Whitney U testom poređenjem izloženih radnika i kontrola.

AOPP – napredni produkti oksidacije proteina; $O_2^{\bullet-}$ – superoksid anjon-radikal; TOS – ukupni oksidativni status; PAB – prooksidativno–antioksidativni balans; SOD – superoksid-dismutaza; PON1 – paraoksonaza–1; TAS – ukupni antioksidativni status; SHG – ukupan sadržaj sulfhidrilnih (SH) grupa.

Integrirani indeksi oksidativnog stresa prikazani su u Tabeli 24. Svi analizirani kompozitni pokazatelji bili su statistički značajno viši kod izloženih radnika u poređenju sa kontrolama. Indeks oksidativnog stresa (OSI) bio je značajno povišen ($p < 0,001$). Prooksidativni skor i antioksidativni skor bili su značajno viši kod izloženih radnika (oba $p < 0,001$). Oksidativno–stresni skor takođe je bio značajno viši ($p < 0,001$), što potvrđuje izražen pomak ukupnog redoks statusa ka prooksidativnom obrascu kod profesionalno izloženih ispitanika.

Tabela 24. Integrisani indeksi redoks statusa kod izloženih radnika i kontrolne grupe

Parametar	Radnici	Kontrole	p-vrijednost
OSI, AU ²	1,42 1,09–3,34	0,87 0,47–3,11	<0,001
Prooksidativni skor ¹	3,23 ± 1,42	-0,00009 ± 0,52	<0,001
Antioksidativni skor ¹	1,19 ± 0,66	-0,007 ± 0,48	<0,001
Oksidativno-stresni skor ¹	2,04 ± 1,42	-0,007 ± 0,72	<0,001

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon.

p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnika i kontrola.

OSI – indeks oksidativnog stresa (odnos TOS/TAS); Prooksidativni, antioksidativni i oksidativno–stresni skorovi – kompozitni indeksi zasnovani na standardizovanim (Z–transformisanim) biomarkerima redoks statusa.

4.5.2. Parametri redoks statusa u plazmi radnica

Parametri redoks statusa u plazmi izloženih radnica i kontrolne grupe prikazani su u Tabeli 25. Većina analiziranih biomarkera ukazivala je na izražen pomak redoks ravnoteže ka prooksidativnom statusu. Koncentracija O₂^{•-} bila je višestruko veća i statistički značajno povišena kod izloženih radnica u odnosu na kontrole (p < 0,001). Vrijednosti TOS i PAB bile su značajno povišene (oba p < 0,001). Pored toga, koncentracija AOPP bila je značajno viša kod izloženih radnica (p < 0,001). Aktivnost SOD bila je značajno viša kod izloženih radnica (p < 0,001). Vrijednosti TAS i ukupnih SH grupa takođe su bile značajno povišene (oba p < 0,001). Nasuprot tome, aktivnost PON1 bila je statistički značajno niža kod izloženih radnica (p < 0,001).

Tabela 25. Parametri redoks statusa u plazmi izloženih radnica i kontrolne grupe

Parametar	Radnice	Kontrole	p-vrijednost
AOPP, μmol/L ²	24,60 14,70–37,80	20,58 8,61–23,72	<0,001
O ₂ ^{•-} , mmol NBT/min/L ¹	200,56 ± 78,05	31,70 ± 11,38	<0,001
TOS, μmol/L ²	18,60 13,80–24,00	9,40 6,10–22,30	<0,001
PAB, HKU ²	176,33 122,0–210,20	87,15 31,45–112,30	<0,001
SOD, U/L ²	137,00 61,0–167,0	29,50 3,0–73,0	<0,001
PON1, U/L ²	157,00 31,0–801,0	388,00 163,0–927,0	<0,001
TAS, μmol/L ²	1021,00 726,0–1395,0	877,50 663,0–1371,0	<0,001
SHG, mmol/L ²	0,63 0,55–0,74	0,54 0,37–0,84	<0,001

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon.

p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica i kontrola.

AOPP – napredni produkti oksidacije proteina; O₂^{•-} – superoksid anjon-radikal; TOS – ukupni oksidativni status; PAB – prooksidativno–antioksidativni balans; SOD – superoksid-dismutaza; PON1 – paraoksonaza–1; TAS – ukupni antioksidativni status; SHG – ukupan sadržaj sulfhidrilnih (SH) grupa.

Integrisani indeksi oksidativnog stresa prikazani su u Tabeli 26. Svi analizirani indeksi bili su statistički značajno viši kod izloženih radnica. OSI je bio značajno viši (p < 0,001). Prooksidativni skor pokazivao je višestruko veće vrijednosti kod radnica u odnosu na kontrole (p < 0,001). Antioksidativni skor je takođe bio značajno viši (p < 0,001). Oksidativno-stresni skor bio je višestruko povećan kod izloženih radnica (p < 0,001), potvrđujući izražene razlike u ukupnom redoks statusu između grupa.

Tabela 26. Integrisani indeksi redoks statusa kod izloženih radnica i kontrolne grupe

Parametar	Radnice	Kontrole	p-vrijednost
OSI, AU ²	1,76 1,14–2,84	1,16 0,64–3,10	<0,001
Prooksidativni skor ¹	5,93 ± 1,94	-0,0002 ± 0,51	<0,001
Antioksidativni skor ²	1,52 -1,24–2,85	-0,05 -0,97–1,14	<0,001
Oksidativno-stresni skor ¹	4,58 ± 2,32	0,10 ± 0,72	<0,001

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon.

p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica i kontrola.

OSI – indeks oksidativnog stresa (odnos TOS/TAS); Prooksidativni, antioksidativni i oksidativno–stresni skorovi – kompozitni indeksi zasnovani na standardizovanim (Z-transformisanim) biomarkerima redoks statusa.

4.5.3. Logistička regresiona analiza redoks parametara kao prediktora profesionalne izloženosti

Binarna logistička regresiona analiza pokazala je da su O₂^{•-}, TOS, PAB, SOD i SHG bili statistički značajni univarijantni prediktori profesionalne izloženosti kod radnika (Tabela 27), pri čemu je TOS pokazao najsnažniju univarijantnu povezanost sa profesionalnom izloženošću (OR = 1,624; p < 0,001). U multivarijantnom modelu, PAB (OR = 1,116; p = 0,030) i SOD (OR = 1,057; p = 0,011) izdvojili su se kao nezavisni prediktori profesionalne izloženosti, što ukazuje da upravo ovi parametri imaju najveći samostalni doprinos u predviđanju izloženosti kod radnika.

Tabela 27. Binarna logistička regresiona analiza redoks parametara kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnika (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
O ₂ ^{•-}	0,165 (0,062)	7,061	1,180 (1,044–1,332)	0,008
TOS	0,485 (0,132)	13,411	1,624 (1,253–2,105)	<0,001
PAB	0,108 (0,033)	10,512	1,114 (1,044–1,189)	0,001
SOD	0,060 (0,018)	11,724	1,062 (1,026–1,100)	0,001
SHG	1,030 (0,402)	6,549	2,801 (1,273–6,165)	0,010
Multivarijantni model				
PAB	0,110 (0,050)	4,721	1,116 (1,011–1,232)	0,030
SOD	0,055 (0,022)	6,520	1,057 (1,013–1,103)	0,011

OR (95% CI) – odnos šansi (95% interval pouzdanosti); SE – standardna greška.

Binarna logistička regresiona analiza pokazala je da su OSI, antioksidativni skor i oksidativno-stresni skor bili značajni univarijantni prediktori profesionalne izloženosti kod radnika, dok prooksidativni skor nije bio statistički značajan (p = 0,148) (Tabela 28). Nakon istovremenog uključivanja u multivarijantni model, OSI (OR = 7,052; p = 0,044) i antioksidativni skor (OR = 1,435; p = 0,002) izdvojili su se kao nezavisni prediktori profesionalne izloženosti, što ukazuje na njihov najveći samostalni doprinos u procjeni statusa izloženosti.

Tabela 28. Binarna logistička regresiona analiza integrisanih indeksa redoks statusa kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnika (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
OSI	1,827 (0,734)	6,205	6,216 (1,476–26,173)	0,013
Prooksidativni skor	0,658 (0,455)	2,089	1,931 (0,791–4,716)	0,148
Antioksidativni skor	0,345 (0,100)	11,858	1,412 (1,160–1,718)	0,001
Oksidativno-stresni skor	0,438 (0,157)	7,734	1,549 (1,138–2,109)	0,005
Multivarijantni model				
OSI	1,953 (0,969)	4,061	7,052 (1,055–47,149)	0,044
Antioksidativni skor	0,361 (0,114)	9,984	1,435 (1,147–1,796)	0,002

OR (95% CI) – odnos šansi (95% interval pouzdanosti); SE – standardna greška.

Binarna logistička regresiona analiza pokazala je da su AOPP, TOS, TAS, SOD i PON1 bili statistički značajni univarijantni prediktori profesionalne izloženosti kod radnica, dok $O_2^{\bullet-}$ nije pokazao statistički značajnu povezanost sa izloženošću ($p = 0,201$) (Tabela 29). Više vrijednosti AOPP, TOS, TAS i SOD bile su povezane sa većom vjerovatnoćom profesionalne izloženosti, dok su više vrijednosti PON1 bile inverzno povezane sa statusom izloženosti. U multivarijantnom modelu, AOPP (OR = 1,422; $p = 0,011$) i SOD (OR = 1,056; $p < 0,001$) ostali su nezavisni prediktori profesionalne izloženosti kod radnica, dok PON1 nije zadržao statističku značajnost ($p = 0,113$).

Tabela 29. Binarna logistička regresiona analiza redoks parametara kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnica (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
AOPP	0,346 (0,086)	16,091	1,413 (1,194–1,674)	<0,001
$O_2^{\bullet-}$	0,308 (0,241)	1,634	1,361 (0,849–2,182)	0,201
TOS	0,854 (0,202)	17,942	2,350 (1,582–3,489)	<0,001
TAS	0,006 (0,002)	11,550	1,006 (1,002–1,009)	0,001
SOD	0,051 (0,011)	22,339	1,052 (1,030–1,075)	<0,001
PON1	-0,007 (0,002)	15,144	0,993 (0,990–0,997)	<0,001
Multivarijantni model				
AOPP	0,352 (0,139)	6,471	1,422 (1,084–1,866)	0,011
PON1	-0,005 (0,003)	2,515	0,995 (0,988–1,001)	0,113
SOD	0,054 (0,015)	12,742	1,056 (1,025–1,088)	<0,001

OR (95% CI) – odnos šansi (95% interval pouzdanosti); SE – standardna greška.

Univarijantna logistička regresiona analiza pokazala je da su OSI (OR = 28,997; $p < 0,001$), antioksidativni skor (OR = 12,243; $p < 0,001$) i oksidativno-stresni skor (OR = 6,561; $p < 0,001$) statistički značajni prediktori profesionalne izloženosti kod radnica. U multivarijantnom modelu OSI (OR = 24,354; $p = 0,001$) i antioksidativni skor (OR = 10,099; $p < 0,001$) ostali su nezavisni prediktori profesionalne izloženosti. Veće vrijednosti OSI i antioksidativnog skora bile su povezane sa većom vjerovatnoćom profesionalne izloženosti (Tabela 30).

Tabela 30. Binarna logistička regresiona analiza integrisanih indeksa redoks statusa kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnica (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
OSI	3,367 (0,769)	19,189	28,997 (6,428–130,816)	<0,001
Antioksidativni skor	2,505 (0,503)	24,826	12,243 (4,570–32,797)	<0,001
Oksidativno-stresni skor	1,881 (0,516)	13,295	6,561 (2,387–18,034)	<0,001
Multivarijantni model				
OSI	3,193 (1,000)	10,185	24,354 (3,428–173,030)	0,001
Antioksidativni skor	2,312 (0,537)	18,536	10,099 (3,524–28,937)	<0,001

OR (95% CI) – odnos šansi (95% interval pouzdanosti); SE – standardna greška.

4.6. Koncentracije bioelemenata

4.6.1. Koncentracije bioelemenata radnika

Koncentracije odabranih bioelemenata kod radnika izloženih smješi organskih rastvarača i ispitanika kontrolne grupe prikazane su u Tabeli 31. Između grupa uočene su statistički značajne razlike za Fe, Mg i Cu. Koncentracije Fe i Mg bile su statistički značajno više kod izloženih radnika u poređenju sa kontrolama (Fe, $p = 0,007$; Mg, $p < 0,001$). Nasuprot tome, koncentracija Cu bila je značajno niža u izloženoj grupi ($p < 0,001$). Za koncentraciju Zn nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa ($p = 0,232$). Koncentracija Mn u uzorcima izloženih radnika bila je niža od granice kvantifikacije metode ($<0,33 \mu\text{g/L}$), dok je u kontrolnoj grupi detektovana u medijanskoj koncentraciji od $4,81 \mu\text{g/L}$.

Tabela 31. Koncentracije bioelemenata u krvi radnika i kontrolne grupe

Parametar	Radnici	Kontrole	p-vrijednost
Fe (mg/L) ¹	615,77 ± 81,47	551,12 ± 25,34	0,007
Mg (mg/L) ²	45,86 38,32–58,04	33,24 29,60–42,20	<0,001
Zn (mg/L) ¹	6,14 ± 2,72	5,27 ± 0,97	0,232
Cu (mg/L) ²	0,62 0,48–1,92	0,82 0,67–1,03	<0,001
Mn (μg/L) ²	<LOQ	4,81 1,31–9,66	/

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon.

p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnika i kontrola.

Fe – željezo; Mg – magnezijum; Zn – cink; Cu – bakar; Mn – mangan; LOQ – granica kvantifikacije (eng. limit of quantification).

4.6.2. Koncentracije bioelemenata radnica

Koncentracije bioelemenata radnica izloženih smješi organskih rastvarača i ispitanika kontrolne grupe prikazane su u Tabeli 32. Statistički značajne razlike između grupa uočene su za Fe, Mg, Zn i Cu. Koncentracija Fe bila je značajno viša kod izloženih radnica u poređenju sa kontrolama ($p < 0,001$). Nasuprot tome, koncentracije Mg i Zn bile su značajno niže u izloženoj grupi ($p = 0,003$ i $p = 0,007$). Koncentracija Cu bila je takođe značajno niža kod izloženih radnica ($p < 0,001$). Koncentracija Mn bila je ispod granice kvantifikacije u uzorcima izloženih radnica, dok je u kontrolnoj grupi registrovana medijanska vrijednost od $3,25 \mu\text{g/L}$.

Tabela 32. Koncentracije bioelemenata u krvi radnica i kontrolne grupe

Parametar	Radnice	Kontrole	p-vrijednost
Fe (mg/L)	455,60 21,40–739,60	99,22 67,27–235,37	<0,001
Mg (mg/L)	37,16 8,68–49,44	40,46 15,61–59,60	0,003
Zn (mg/L)	5,72 0,88–11,64	6,69 0,89–10,78	0,007
Cu (mg/L)	0,52 0,08–0,84	2,18 0,19–5,87	<0,001
Mn (µg/L)	<LOQ	3,25 1,92–5,65	/

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon.

p-vrijednosti dobijene su Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica i kontrola.

Fe – željezo; Mg – magnezijum; Zn – cink; Cu – bakar; Mn – mangan; LOQ – granica kvantifikacije (eng. limit of quantification).

4.6.3. Logistička regresiona analiza koncentracije bioelemenata kao prediktora profesionalne izloženosti

U univarijantnim logističkim regresionim modelima Fe i Mg bili su statistički značajni prediktori profesionalne izloženosti kod radnika, dok Zn i Cu nisu pokazali statističku značajnost (Tabela 33). Nakon istovremenog uključivanja u multivarijantni model, jedino je Mg ostao statistički značajan nezavisni prediktor profesionalne izloženosti (OR = 1,235; p = 0,006), dok Fe, Zn i Cu nisu zadržali statističku značajnost.

Tabela 33. Binarna logistička regresiona analiza koncentracije bioelemenata kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnika (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
Fe	0,022 (0,007)	8,869	1,022 (1,007–1,037)	0,003
Mg	0,209 (0,064)	10,666	1,232 (1,087–1,396)	0,001
Zn	0,299 (0,195)	2,343	1,348 (0,920–1,977)	0,126
Cu	-3,302 (2,069)	2,546	0,037 (0,001–2,125)	0,111
Multivarijantni model				
Fe	0,016 (0,012)	1,759	1,016 (0,992–1,040)	0,185
Mg	0,211 (0,076)	7,608	1,235 (1,063–1,434)	0,006
Zn	-0,521 (0,370)	1,983	0,594 (0,288–1,226)	0,159
Cu	-2,561 (3,030)	0,714	0,077 (0,000–29,295)	0,398

OR (95% CI) – odnos šansi (95% interval pouzdanosti); SE – standardna greška.

U univarijantnim logističkim regresionim modelima Fe, Mg, Zn i Cu bili su statistički značajni prediktori profesionalne izloženosti kod radnica (Tabela 34). Više vrijednosti Fe bile su povezane sa većom vjerovatnoćom profesionalne izloženosti (OR = 1,027; p < 0,001), dok su više vrijednosti Mg (OR = 0,913; p = 0,002), Zn (OR = 0,781; p = 0,009) i Cu (OR = 0,005; p < 0,001) bile povezane sa manjom vjerovatnoćom profesionalne izloženosti. U multivarijantnom modelu nijedan od analiziranih bioelemenata nije zadržao statističku značajnost, pri čemu su procjene koeficijenata bile nestabilne, uz vrlo velike standardne greške.

Tabela 34. Binarna logistička regresiona analiza koncentracije bioeleminata kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnica (univarijantni i multivarijantni model)

Parametar	B (SE)	Wald koeficijent	OR (95% CI)	p-vrijednost
Fe	0,027 (0,007)	16,227	1,027 (1,014–1,041)	<0,001
Mg	-0,091 (0,030)	9,166	0,913 (0,860–0,968)	0,002
Zn	-0,248 (0,094)	6,892	0,781 (0,649–0,939)	0,009
Cu	-5,253 (1,427)	13,551	0,005 (0,000–0,086)	<0,001
Multivarijantni model				
Fe	0,650 (25,034)	0,001	1,916	0,979
Mg	2,463 (113,207)	0,000	11,738	0,983
Zn	-41,761 (1631,210)	0,001	0,000	0,980
Cu	-94,067 (4066,426)	0,001	0,000	0,982

OR – odnos šansi; 95% CI – 95% interval pouzdanosti; SE – standardna greška.

4.7. Uticaj pušačkog statusa na analizirane parametre

Kako bi se analizirani parametri prikazali u odnosu na pušački status, ispitanici su stratifikovani na pušače i nepušače. U grupi profesionalno izloženih radnika bilo je 5 pušača i 11 nepušača, dok je u grupi profesionalno izloženih radnica bilo 17 pušačica i 38 nepušačica. Kontrolnu grupu oba pola činilo je ukupno 30 ispitanika, od čega 5 pušača i 25 nepušača.

Nakon stratifikacije, hematološki, biohemijski i redoks parametri, kao i koncentracije bioeleminata, analizirani su poređenjem izloženih ispitanika i kontrola istog pušačkog statusa. Dodatno su poređene vrijednosti između pušača i nepušača unutar izloženih i kontrolnih grupa.

4.7.1. Uticaj pušačkog statusa na hematološke parametre

Stratifikacija prema pušačkom statusu pokazala je da se osnovni obrazac hematoloških promjena kod izloženih radnika uglavnom održava i nakon podjele prema pušačkom statusu (Tabela 35). Povišene vrijednosti MCHC zabilježene su i kod pušača ($p = 0,016$) i kod nepušača ($p = 0,001$) u odnosu na odgovarajuće kontrole, dok su niže vrijednosti MCV ($p = 0,004$) i apsolutnog broja neutrofila (NEUT#; $p = 0,038$) bile izraženije u grupi nepušača. Unutar grupe izloženih radnika nisu utvrđene statistički značajne razlike između pušača i nepušača ni za jedan od analiziranih hematoloških parametara, što ukazuje na odsustvo značajnih razlika prema pušačkom statusu u ovoj podgrupi.

Tabela 35. Hematološki parametri kod izloženih radnika i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu

Parametar	Radnici pušači (n=5)	Kontrole pušači (n=5)	p-vrijednost	Radnici nepušači (n=11)	Kontrole nepušači (n=25)	p-vrijednost	p-vrijednost ¹	p-vrijednost ²
WBC (x10 ⁹ /L)	6,90 (6,20–7,80)	7,60 (6,40–9,40)	0,548	5,90 (4,70–9,30)	7,20 (4,40–11,40)	0,115	0,192	0,522
RBC (x10 ¹² /L)	5,19 (4,58–5,85)	4,80 (4,73–5,14)	0,690	5,38 (4,34–5,80)	5,18 (4,19–5,87)	0,161	0,777	0,256
HGB (g/L)	164,00 (143,0–180,0)	155,00 (146,0–162,0)	0,310	164,00 (139,0–184,0)	157,0 (143,0–178,0)	0,172	0,910	0,132
HCT (%)	46,60 (41,0–49,50)	44,20 (42,10–47,0)	0,690	45,80 (39,70–50,70)	46,00 (41,80–51,60)	0,839	0,955	0,173
MCV (fL)	89,50 (80,90–93,80)	90,90 (89,0–97,50)	0,310	87,00 (80,70–91,80)	90,20 (85,40–102,40)	0,004	0,191	0,277
MCH (pg)	31,60 (29,60–33,30)	31,10 (30,20–33,80)	0,841	31,00 (26,80–33,80)	30,30 (28,80–35,10)	0,359	0,395	0,252
MCHC (g/L)	355,00 (349,0–366,0)	346,00 (330,0–351,0)	0,016	356,00 (333,0–371,0)	342,0 (331,0–357,0)	0,001	0,955	0,635
PLT (x10 ⁹ /L)	240,00 (194,0–304,0)	196,00 (181,0–326,0)	0,310	216,00 (138,0–327,0)	245,00 (149,0–342,0)	0,183	0,427	0,210
LYM (%)	32,40 (22,10–37,90)	25,60 (14,60–37,90)	0,548	32,00 (27,40–43,30)	31,80 (19,20–55,0)	0,342	0,307	0,316
MXD (%)	11,10 (7,60–19,90)	8,50 (6,20–11,60)	0,222	10,60 (6,0–13,80)	11,00 (8,0–19,10)	0,588	0,910	0,028
NEUT (%)	56,50 (53,10–66,50)	67,80 (53,20–78,30)	0,151	56,80 (45,90–62,40)	56,00 (34,40–69,70)	0,660	0,610	0,113
LYM# (x10 ⁹ /L)	2,50 (1,50–2,60)	1,90 (1,0–3,20)	0,917	2,10 (1,30–3,20)	2,30 (1,0–3,60)	0,292	0,955	0,539
MXD# (x10 ⁹ /L)	0,80 (0,60–1,20)	0,70 (0,40–1,10)	0,421	0,70 (0,30–0,90)	0,80 (0,50–1,40)	0,032	0,206	0,283
NEUT# (x10 ⁹ /L)	4,40 (3,30–4,50)	5,20 (4,0–6,40)	0,151	3,40 (2,20–5,70)	4,10 (1,60–6,70)	0,038	0,172	0,112
RDW (%)	12,00 (11,30–13,0)	12,30 (12,0–13,50)	0,421	12,10 (11,80–14,0)	12,20 (10,30–14,40)	0,919	0,733	0,520
PDW (fL)	12,20 (10,90–14,70)	11,80 (9,90–14,50)	0,548	13,10 (11,0–15,60)	12,20 (9,60–17,40)	0,080	0,461	0,911
MPV (fL)	10,30 (9,50–11,10)	10,40 (8,50–11,40)	0,841	10,40 (9,30–12,30)	10,20 (8,40–12,50)	0,207	0,821	0,387
PCT (%)	0,27 (0,20–0,31)	0,19 (0,18–0,37)	0,222	0,24 (0,17–0,32)	0,24 (0,16–0,31)	0,636	0,209	0,096

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon (minimum– maksimum).

p–vrijednosti dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnika i kontrola istog pušačkog statusa;

p–vrijednosti¹ dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u grupi izloženih radnika;

p–vrijednosti² dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u kontrolnoj grupi.

WBC – broj leukocita (eng. white blood cells); RBC – broj eritrocita (eng. red blood cells); HGB – hemoglobin; HCT – hematokrit; MCV – prosječan volumen eritrocita (eng. mean corpuscular volume); MCH – prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitu (eng. mean corpuscular hemoglobin); MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita (eng. mean corpuscular hemoglobin concentration); PLT – broj trombocita (eng. platelets); LYM% – procenat limfocita; MXD% – procenat monocita, eozinofila i bazofila; NEUT% – procenat neutrofila; RDW – širina distribucije eritrocita (eng. red cell distribution width); PDW – širina distribucije trombocita (eng. platelet distribution width); MPV – prosječan volumen trombocita (eng. mean platelet volume); PCT – trombokrit (eng. plateletcrit).

Stratifikacija prema pušačkom statusu pokazala je da se osnovni obrazac hematoloških promjena kod izloženih radnika djelimično održava i nakon podjele prema pušačkom statusu (Tabela 36). Snižene vrijednosti HCT ostale su prisutne u oba pušačka statusa, kod radnika sa pozitivnim pušačkim statusom ($p = 0,026$) i kod radnika sa negativnim pušačkim statusom ($p = 0,038$), dok su kod radnika sa negativnim pušačkim statusom dodatno zabilježene niže vrijednosti MCV ($p = 0,036$) i više vrijednosti MCHC ($p = 0,025$). Kod radnika sa pozitivnim pušačkim statusom su, pored nižih RBC ($p = 0,039$), HGB ($p = 0,038$) i HCT ($p = 0,026$), uočene i promjene u relativnoj leukocitnoj formuli, sa višim udjelom limfocita (LYM%, $p = 0,026$) i nižim udjelom neutrofila (NEUT%, $p = 0,032$). Poređenjem izloženih radnika sa pozitivnim i negativnim pušačkim statusom nisu utvrđene statistički značajne razlike ni za jedan od analiziranih hematoloških parametara.

Tabela 36. Hematološki parametri kod izloženih radnica i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu

Parametar	Radnice pušači (n=17)	Kontrole pušači (n=5)	p-vrijednost	Radnice nepušači (n=38)	Kontrole nepušači (n=25)	p-vrijednost	p-vrijednost ¹	p-vrijednost ²
WBC (x10 ⁹ /L)	5,90 (4,70–10,10)	6,40 (4,40–10,40)	0,814	6,05 (3,30–9,80)	6,30 (4,70–11,70)	0,264	0,258	0,933
RBC (x10 ¹² /L)	4,51 (3,94–5,25)	4,73 (4,57–5,34)	0,039	4,50 (3,73–5,11)	4,41 (3,84–5,87)	0,736	0,884	0,122
HGB (g/L)	137,00 (125,0–164,0)	148,00 (140,0–163,0)	0,038	138,50 (76,0–154,0)	138,00 (115,0–178,0)	0,427	0,949	0,034
HCT (%)	39,75 (36,20–46,20)	43,70 (41,10–45,70)	0,026	39,90 (26,90–43,80)	41,40 (34,70–51,60)	0,038	0,894	0,108
MCV (fL)	90,95 (79,10–94,3)	89,90 (85,60–93,10)	0,934	88,60 (67,10–95,0)	90,60 (82,70–102,60)	0,036	0,252	0,627
MCH (pg)	31,55 (26,0–33,30)	31,10 (30,50–32,80)	0,620	30,75 (19,0–34,10)	30,90 (26,40–34,80)	0,500	0,114	0,706
MCHC (g/L)	348,00 (329,0–360,0)	349,00 (339,0–357,0)	0,901	344,00 (283,0–359,0)	337,00 (319,0–352,0)	0,025	0,163	0,027
PLT (x10 ⁹ /L)	268,00 (182,0–435,0)	236,00 (196,0–271,0)	0,248	240,50 (110,0–414,0)	234,00 (159,0–334,0)	0,435	0,363	0,992
LYM (%)	37,10 (25,40–51,0)	27,80 (19,80–35,80)	0,026	34,00 (11,60–50,20)	33,50 (19,70–52,80)	0,491	0,348	0,208
MXD (%)	9,75 (4,20–14,70)	8,10 (6,20–12,90)	0,321	10,60 (1,66–16,90)	11,00 (6,90–19,0)	0,710	0,329	0,108
NEUT (%)	51,05 (39,10–68,30)	64,10 (54,50–73,90)	0,032	55,15 (33,3–80,80)	56,00 (37,40–70,60)	0,628	0,570	0,152
LYM#(x10 ⁹ /L)	2,40 (1,60–3,90)	2,10 (1,60–2,30)	0,199	2,00 (0,7–3,0)	2,10 (1,40–3,0)	0,553	0,304	0,655
MXD# (x10 ⁹ /L)	0,60 (0,20–1,0)	0,70 (0,40–1,0)	0,995	0,60 (0,40–1,30)	0,60 (0,40–1,20)	0,275	0,788	0,627
NEUT# (x10 ⁹ /L)	3,40 (2,30–6,40)	4,40 (2,60–7,60)	0,136	3,40 (1,40–6,20)	3,60 (1,80–8,30)	0,379	0,842	0,188
RDW (%)	12,90 (11,40–18,20)	12,10 (11,10–13,60)	0,264	12,65 (12,0–20,30)	12,40 (11,50–16,80)	0,104	0,697	0,448
PDW (fL)	12,95 (10,20–15,10)	12,10 (10,50–14,20)	0,457	13,40 (10,20–18,90)	12,30 (10,20–18,70)	0,083	0,334	0,706
MPV (fL)	10,40 (9,10–11,60)	10,10 (9,10–10,80)	0,495	10,40 (8,90–13,90)	10,20 (8,80–12,50)	0,196	0,301	0,589
PCT (%)	0,26 (0,19–0,42)	0,24 (0,21–0,26)	0,179	0,26 (0,12–0,40)	0,24 (0,18–0,32)	0,157	0,476	0,957

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon (minimum–maksimum).

p–vrijednosti dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica i kontrola istog pušačkog statusa;

p–vrijednosti¹ dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u grupi izloženih radnica;

p–vrijednosti² dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u kontrolnoj grupi.

WBC – broj leukocita (eng. white blood cells); RBC – broj eritrocita (eng. red blood cells); HGB – hemoglobin; HCT – hematokrit; MCV – prosječan volumen eritrocita (eng. mean corpuscular volume); MCH – prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitu (eng. mean corpuscular hemoglobin); MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita (eng. mean corpuscular hemoglobin concentration); PLT – broj trombocita (eng. platelets); LYM% – procenat limfocita; MXD% – procenat monocita, eozinofila i bazofila; NEUT% – procenat neutrofila; RDW – širina distribucije eritrocita (eng. red cell distribution width); PDW – širina distribucije trombocita (eng. platelet distribution width); MPV – prosječan volumen trombocita (eng. mean platelet volume); PCT – trombokrit (eng. plateletcrit).

4.7.2. Uticaj pušačkog statusa na biohemijske parametre

Stratifikacija prema pušačkom statusu pokazala je da se osnovni obrazac biohemijskih promjena kod izloženih radnika u najvećoj mjeri održava i nakon podjele prema pušačkom statusu (Tabela 37). Povišene vrijednosti direktnog bilirubina, AST, ukupnih proteina i Z-skora zabilježene su i kod radnika sa pozitivnim pušačkim statusom ($p = 0,008$; $p = 0,009$; $p = 0,009$; $p = 0,008$, redom) i kod radnika sa negativnim pušačkim statusom (sve $p < 0,001$) u odnosu na odgovarajuće kontrole. Kod radnika sa negativnim pušačkim statusom dodatno su registrovane više vrijednosti ukupnog bilirubina ($p < 0,001$), glukoze ($p = 0,013$), GGT ($p = 0,032$) i APRI indeksa ($p < 0,001$). Nasuprot tome, ALT, AST/ALT i HSI nisu pokazali statistički značajne razlike ni u jednom pušačkom stratu. Poređenjem izloženih radnika sa pozitivnim i negativnim pušačkim statusom nisu utvrđene statistički značajne razlike ni za jedan od analiziranih biohemijskih parametara.

Tabela 37. Biohemijski parametri kod izloženih radnika i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu

Parametar	Radnici pušači (n=5)	Kontrole pušači (n=5)	p-vrijednost	Radnici nepušači (n=11)	Kontrole nepušači (n=25)	p-vrijednost	p-vrijednost ¹	p-vrijednost ²
Ukupni bilirubin (μmol/L)	12,83 (8,73–45,71)	12,60 (6,80–17,10)	0,421	22,00 (14,38–57,86)	13,10 (8,30–22,10)	<0,001	0,441	0,914
Direktni bilirubin (μmol/L)	5,03 (4,50–12,98)	2,90 (2,70–3,90)	0,008	5,83 (3,89–11,30)	3,70 (2,10–5,10)	<0,001	0,827	0,208
Glukoza (mmol/L)	5,40 (5,10–6,40)	5,40 (4,20–5,60)	0,829	6,20 (5,20–8,60)	5,60 (4,30–9,70)	0,013	0,090	0,169
Urea (mmol/L)	5,55 (2,81–5,60)	5,80 (3,60–6,80)	0,251	5,67 (3,75–6,88)	5,55 (4,10–7,70)	0,687	0,267	0,889
Kreatinin (μmol/L)	89,80 (73,40–112,60)	98,00 (93,00–117,0)	0,346	99,00 (71,20–116,4)	98,00 (75,0–132,0)	0,761	0,827	0,355
AST (U/L)	31,68 (25,96–49,10)	19,00 (13,0–24,0)	0,009	36,41 (16,88–98,24)	21,00 (10,0–59,0)	<0,001	0,777	0,448
ALT (U/L)	25,79 (17,0–45,23)	16,00 (14,0–31,0)	0,116	38,77 (8,64–118,40)	25,00 (3,70–61,0)	0,154	0,583	0,275
GGT (U/L)	18,08 (13,06–59,25)	8,60 (6,0–11,0)	0,600	31,38 (5,38–165,70)	10,00 (7,0–16,0)	0,032	0,661	0,666
Ukupni protein (g/L)	88,90 (80,30–115,0)	69,10 (54,50–74,0)	0,009	85,60 (79,50–92,50)	67,60 (62,60–79,80)	<0,001	0,336	0,802
Indeks rizika oštećenja jetre (Z-skor)	1,61 (1,23–4,31)	-0,20 (-0,99–(-0,14))	0,008	2,02 (1,16–4,45)	-0,04 (-0,92–2,43)	<0,001	0,510	0,051
AST/ALT	1,50 (0,70–1,90)	0,93 (0,70–1,38)	0,827	1,48 (0,45–2,18)	0,90 (0,37–5,68)	0,359	0,827	0,914
APRI	0,36 (0,23–0,68)	0,18 (0,16–0,35)	0,222	0,44 (0,22–1,03)	0,23 (0,10–0,56)	<0,001	0,533	0,889
HSI	28,53 (26,15–34,62)	32,69 (26,93–33,56)	0,465	35,82 (23,38–47,67)	34,37 (23,98–46,96)	0,619	0,115	0,140

Podaci su predstavljani kao medijana i raspon (minimum– maksimum).

p–vrijednosti dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnika i kontrola istog pušačkog statusa;

p–vrijednosti¹ dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u grupi izloženih radnika;

p–vrijednosti² dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u kontrolnoj grupi.

AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; GGT – gama-glutamilttransferaza; AST/ALT – odnos aspartat i alanin aminotransferaze; APRI – indeks odnosa AST i trombocita (AST to Platelet Ratio Index); HSI – Hepatic Steatosis Index.

Stratifikacija prema pušačkom statusu pokazala je da se osnovni obrazac biohemijskih promjena kod izloženih radnika uglavnom održava i nakon podjele prema pušačkom statusu. Povišene vrijednosti ukupnog bilirubina, direktnog bilirubina, ukupnih proteina i Z-skora zabilježene su i kod radnica sa pozitivnim pušačkim statusom ($p = 0,005$; $p = 0,004$; $p = 0,001$; $p < 0,001$, redom) i kod radnica sa negativnim pušačkim statusom (sve $p < 0,001$) u odnosu na odgovarajuće kontrole. Kod radnica sa negativnim pušačkim statusom dodatno su registrovane više vrijednosti glukoze ($p = 0,044$), uree ($p = 0,004$), AST ($p < 0,001$), GGT ($p < 0,001$), AST/ALT odnosa ($p = 0,001$) i APRI indeksa ($p < 0,001$), uz niže vrijednosti kreatinina ($p < 0,001$). Nasuprot tome, ALT i HSI nisu pokazali statistički značajne razlike ni u jednom pušačkom stratu. Poređenjem izloženih radnica sa pozitivnim i negativnim pušačkim statusom utvrđene su statistički značajne razlike za ureu ($p = 0,039$), kreatinin ($p = 0,017$), AST ($p = 0,007$), Z-skor ($p = 0,012$) i APRI indeks ($p = 0,010$).

Tabela 38. Biohemijski parametri kod izloženih radnica i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu

Parametar	Radnice pušači (n=17)	Kontrole pušači (n=5)	p-vrijednost	Radnice nepušači (n=38)	Kontrole nepušači (n=25)	p-vrijednost	p-vrijednost ¹	p-vrijednost ²
Ukupni bilirubin (μmol/L)	12,42 (10,0–24,81)	10,40 (8,50–10,60)	0,005	13,79 (7,76–21,32)	9,60 (6,60–17,0)	<0,001	0,187	0,914
Direktni bilirubin (μmol/L)	3,84 (2,92–8,02)	3,10 (2,50–3,10)	0,004	4,0 (2,33–7,13)	3,20 (1,40–5,70)	<0,001	0,536	0,169
Glukoza (mmol/L)	5,28 (4,40–5,80)	5,00 (4,30–5,30)	0,189	5,20 (4,37–6,50)	5,00 (4,10–6,10)	0,044	0,827	0,872
Urea (mmol/L)	4,25 (2,58–6,55)	4,20 (2,60–5,70)	0,638	4,95 (3,26–9,12)	4,10 (2,30–6,90)	0,004	0,039	0,829
Kreatinin (μmol/L)	74,60 (62,90–84,20)	75,00 (58,70–95,0)	0,724	70,90 (56,50–83,80)	81,00 (63,0–98,0)	<0,001	0,017	0,355
AST (U/L)	19,05 (10,0–27,66)	13,00 (8,0–20,0)	0,028	22,42 (14,52–35,56)	16,00 (10,0–29,90)	<0,001	0,007	0,229
ALT (U/L)	15,22 (9,49–23,67)	14,00 (10,0–18,0)	0,368	17,84 (5,59–37,93)	17,00 (8,0–48,80)	0,286	0,069	0,171
GGT (U/L)	12,0 (8,0–24,0)	8,0 (7,00–11,51)	0,453	13,00 (10,0–51,19)	10,00 (6,0–16,0)	<0,001	0,679	0,299
Ukupni protein (g/L)	94,50 (78,5–110,60)	62,80 (62,60–66,95)	0,001	94,30 (76,10–130,70)	67,60 (60,10–79,80)	<0,001	0,743	0,106
Indeks rizika oštećenja jetre (Z-skor)	0,44 (-0,19–2,16)	-0,37 (-0,86–0,02)	<0,001	0,87 (-0,063–2,98)	0,11 (-1,10–1,64)	<0,001	0,012	0,074
AST/ALT	1,35 (0,53–2,61)	0,93 (0,53–1,82)	0,359	1,27 (0,65–2,64)	0,83 (0,50–3,12)	0,001	0,649	0,957
APRI	0,25 (0,11–0,48)	0,19 (0,11–0,25)	0,249	0,34 (0,16–0,76)	0,21 (0,10–0,40)	<0,001	0,010	0,787
HSI	33,83 (27,10–42,23)	35,10 (28,13–45,30)	0,446	33,72 (27,02–45,90)	37,32 (32,21–40,30)	0,097	0,913	0,914

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon (minimum–maksimum).

p–vrijednosti dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica i kontrola istog pušačkog statusa;

p–vrijednosti¹ dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u grupi izloženih radnica;

p–vrijednosti² dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u ženskoj kontrolnoj grupi.

AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; GGT – gama-glutamilttransferaza; AST/ALT – odnos aspartat i alanin aminotransferaze; APRI – indeks odnosa AST i trombocita (AST to Platelet Ratio Index); HSI – Hepatic Steatosis Index.

4.7.3. Uticaj pušačkog statusa na redoks parametre

Stratifikacija prema pušačkom statusu pokazala je da se osnovni obrazac poremećaja redoks ravnoteže kod izloženih radnika u najvećoj mjeri održava i nakon podjele prema pušačkom statusu. Povišene vrijednosti O₂•⁻, PAB, SOD i SHG zabilježene su i kod radnika sa pozitivnim pušačkim statusom (p = 0,009; p = 0,009; p = 0,035; p = 0,047, redom) i kod radnika sa negativnim pušačkim statusom (p < 0,001; p < 0,001; p < 0,001; p = 0,002, redom) u odnosu na odgovarajuće kontrole. Kod radnika sa negativnim pušačkim statusom dodatno su registrovane više vrijednosti TOS (p < 0,001) i OSI (p < 0,001), kao i svih kompozitnih indeksa redoks statusa: prooksidativnog skora, antioksidativnog skora i oksidativno-stresnog skora (sve p < 0,001), dok su kod radnika sa pozitivnim pušačkim statusom ovi skorovi takođe bili značajno povišeni (p = 0,008; p = 0,028; p = 0,047, redom). Nasuprot tome, AOPP, PON1 i TAS nisu pokazali statistički značajne razlike ni u jednom pušačkom statusu. Unutar grupe izloženih radnika nije bilo statistički značajnih razlika između ispitanika sa pozitivnim i negativnim pušačkim statusom za većinu analiziranih redoks parametara i kompozitnih indeksa, osim za PAB (p = 0,047), koji je bio viši kod radnika pušača.

Tabela 39. Parametri redoks statusa izloženih radnika i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu

Parametar	Radnici pušači (n=5)	Kontrole pušači (n=5)	p-vrijednost	Radnici nepušači (n=11)	Kontrole nepušači (n=25)	p-vrijednost	p-vrijednost ¹	p-vrijednost ²
AOPP (μmol/L)	23,20 (17,90–43,80)	21,87 (19,29–23,14)	0,602	22,20 (14,40–2,30)	20,50 (8,61–24,08)	0,21	0,955	0,452
O ₂ ^{•-} (mmol NBT/min/L)	104,0 (73,0–140,0)	23,0 (20,0–66,0)	0,009	91,0 (47,0–143,0)	29,0 (15,0–42,0)	<0,001	0,821	0,696
TOS (μmol/L)	16,60 (14,40–17,80)	8,50 (7,30–21,50)	0,117	17,50 (13,60–4,60)	8,50 (6,90–22,30)	<0,001	0,364	0,911
PAB (HKU)	145,13 (123,27–205,40)	98,62 (53,41–101,20)	0,009	115,07 (83,40–46,67)	85,38 (31,45–112,30)	<0,001	0,047	0,090
SOD (U/L)	142,0 (23,0–144,0)	23,0 (12,0–58,0)	0,035	133,0 (54,0–186,0)	22,0 (3,0–106,0)	<0,001	0,865	0,824
PON1 (U/L)	273,0 (94,0–680,0)	239,0 (170,0–281,0)	0,754	230,0 (73,0–549,0)	347,0 (205,50–435,50)	0,229	0,496	0,232
TAS (μmol/L)	1203,0 (72,0–1244,0)	1033,0 (809,0–1310,0)	0,347	1212,0 (1035,0–344,0)	976,0 (663,0–1820,0)	0,071	0,955	0,718
SHG (mmol/L)	0,64 (0,61–1,21)	0,58 (0,25–0,67)	0,047	0,66 (0,60–0,86)	0,56 (0,22–0,84)	0,002	0,955	0,559
OSI (AU)	1,45 (1,09–21,53)	0,89 (0,56–2,66)	0,175	1,38 (1,10–3,34)	0,85 (0,47–3,11)	<0,001	0,955	0,978
Prooksidativni skor	2,71 (2,52–5,53)	0,19 (–0,29–2,50)	0,008	2,58 (1,30–6,13)	–0,033 (–0,84–1,18)	<0,001	0,51	0,136
Antioksidativni skor	1,21 (–0,12–1,63)	–0,17 (–0,44–2,24)	0,028	1,24 (0,24–2,12)	–0,05 (–0,76–1,07)	<0,001	0,913	0,552
Oksidativno–stresni skor	2,80 (0,97–4,77)	0,35 (–0,25–1,92)	0,047	1,63 (0,54–4,77)	0,014 (–1,56–1,04)	<0,001	0,955	0,136

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon (minimum–maksimum).

p–vrijednosti dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnika i kontrola istog pušačkog statusa;

p–vrijednosti¹ dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u grupi izloženih radnika;

p–vrijednosti² dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u kontrolnoj grupi.

AOPP – napredni produkti oksidacije proteina; O₂^{•-} – superoksid anjon-radikal; TOS – ukupni oksidativni status; PAB – prooksidativno–antioksidativni balans; SOD – superoksid-dismutaza; PON1 – paraoksonaza–1; TAS – ukupni antioksidativni status; SHG – ukupan sadržaj sulfhidrilnih (SH) grupa; OSI – indeks oksidativnog stresa (odnos TOS/TAS); Prooksidativni, antioksidativni i oksidativno–stresni skor – kompozitni indeksi zasnovani na standardizovanim (Z-transformisanim) biomarkerima redoks statusa.

Stratifikacija prema pušačkom statusu pokazala je da se osnovni obrazac poremećaja redoks homeostaze kod izloženih radnika održava i nakon podjele prema pušačkom statusu (Tabela 40). Povišene vrijednosti O₂^{•-}, TOS, PAB, SOD, TAS i SHG, uz sniženu aktivnost PON1, zabilježene su i kod radnica sa pozitivnim (p = 0,001; p = 0,046; p = 0,001; p = 0,001; p = 0,031; p = 0,028; p = 0,014, redom) i kod radnica sa negativnim pušačkim statusom (p < 0,001 za O₂^{•-}, TOS, PAB, SOD, PON1 i SHG; p = 0,008 za TAS) u odnosu na odgovarajuće kontrole. Kod radnica sa negativnim pušačkim statusom dodatno su zabilježene više vrijednosti AOPP (p < 0,001), dok kod radnica sa pozitivnim pušačkim statusom razlika za ovaj parametar nije dostigla statističku značajnost. Integrisani indeksi redoks statusa, uključujući OSI, prooksidativni skor, antioksidativni skor i oksidativno–stresni skor, bili su značajno povišeni u oba pušačka strata. Unutar grupe izloženih radnica nisu utvrđene statistički značajne razlike između ispitanica sa pozitivnim i negativnim pušačkim statusom ni za jedan ispitivani redoks parametar ili kompozitni indeks.

Tabela 40. Parametri redoks statusa izloženih radnica i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu

Parametar	Radnice pušači (n=17)	Kontrole pušači (n=5)	p-vrijednost	Radnice nepušači (n=38)	Kontrole nepušači (n=25)	p-vrijednost	p-vrijednost ¹	p-vrijednost ²
AOPP (μmol/L)	24,60 (17,10–36,20)	21,77 (15,19–23,66)	0,170	24,60 (14,70–37,80)	19,08 (8,61–23,71)	<0,001	0,806	0,559
O ₂ ^{•-} (mmol NBT/min/L)	188,00 (75,0–313,0)	33,00 (15,0–42,0)	0,001	199,00 (57,70–371,0)	29,00 (15,0–60,0)	<0,001	0,682	0,824
TOS (μmol/L)	19,50 (15,50–20,40)	12,40 (8,50–22,30)	0,046	18,60 (13,80–24,0)	8,70 (6,10–16,40)	<0,001	0,813	0,079
PAB (HKU)	183,40 (122,0–202,0)	85,67 (73,60–98,62)	0,001	176,07 (122,33–210,20)	88,59 (31,45–112,30)	<0,001	0,716	0,760
SOD (U/L)	136,00 (65,0–167,0)	22,00 (16,0–63,0)	0,001	139,0 (18,50–157,0)	33,00 (3,0–73,0)	<0,001	0,709	0,358
PON1 (U/L)	92,00 (31,0–801,0)	281,00 (181,0–927,0)	0,014	224,0 (39,0–454,0)	393,0 (163,0–788,0)	<0,001	0,512	0,933
TAS (μmol/L)	1068,00 (869,0–1266,0)	798,00 (718,0–1033,0)	0,031	995,0 (726,0–1395,0)	878,0 (663,0–1371,0)	0,008	0,175	0,636
SHG (mmol/L)	0,63 (0,57–0,69)	0,55 (0,47–0,67)	0,028	0,63 (0,54–0,74)	0,54 (0,37–0,84)	<0,001	0,985	0,676
OSI (AU)	1,72 (1,24–2,32)	1,30 (0,87–3,11)	0,046	1,85 (1,14–2,84)	0,99 (0,64–2,14)	<0,001	0,372	0,113
Prooksidativni skor	5,37 (2,54–9,06)	-0,27 (-0,70–1,11)	<0,001	5,92 (1,53–10,22)	-0,10 (-0,81–1,11)	<0,001	0,82	0,229
Antioksidativni skor	1,53 (0,34–2,85)	0,003 (-0,47–0,19)	<0,001	1,64 (-1,25–2,73)	-0,09 (-0,88–1,23)	<0,001	0,691	0,957
Oksidativno–stresni skor	3,84 (0,63–7,58)	-0,25 (-0,89–0,65)	0,001	4,95 (-0,12–10,30)	-0,02 (-1,35–1,59)	<0,001	0,762	0,211

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon (minimum– maksimum).

p–vrijednosti dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica i kontrola istog pušačkog statusa;

p–vrijednosti¹ dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u grupi izloženih radnica;

p–vrijednosti² dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u ženskoj kontrolnoj grupi.

AOPP – napredni produkti oksidacije proteina; O₂^{•-} – superoksid anjon-radikal; TOS – ukupni oksidativni status; PAB – prooksidativno–antioksidativni balans; SOD – superoksid-dismutaza; PON1 – paraoksonaza–1; TAS – ukupni antioksidativni status; SHG – ukupan sadržaj sulfhidrilnih (SH) grupa; OSI – indeks oksidativnog stresa (odnos TOS/TAS); Prooksidativni, antioksidativni i oksidativno–stresni skor – kompozitni indeksi zasnovani na standardizovanim (Z-transformisanim) biomarkerima redoks statusa.

4.7.4. Uticaj pušačkog statusa na koncentracije bioeleminata

Stratifikacija prema pušačkom statusu pokazala je da se osnovni obrazac promjena koncentracija bioeleminata kod izloženih radnika uglavnom održava i nakon podjele prema pušačkom statusu (Tabela 41). Snižene vrijednosti Cu zabilježene su i kod radnika sa pozitivnim pušačkim statusom (p = 0,009) i kod radnika sa negativnim pušačkim statusom (p = 0,024) u odnosu na odgovarajuće kontrole, dok su kod radnika sa negativnim pušačkim statusom dodatno registrovane više vrijednosti Mg (p < 0,001) i Zn (p = 0,001). Koncentracije Fe nisu pokazale statistički značajne razlike bez obzira na pušački status. Unutar grupe izloženih radnika nije bilo statistički značajnih razlika između ispitanika sa pozitivnim i negativnim pušačkim statusom za većinu ispitivanih bioeleminata, osim za Mg (p = 0,036), čije su vrijednosti bile više kod radnika nepušača.

Kod radnica, stratifikacija prema pušačkom statusu pokazala je da se osnovni obrazac promjena koncentracija bioeleminata uglavnom održava i nakon podjele prema pušačkom statusu (Tabela 42). Povišene vrijednosti Fe zabilježene su i kod radnica sa pozitivnim pušačkim statusom (p = 0,001) i kod radnica sa negativnim pušačkim statusom (p < 0,001) u odnosu na odgovarajuće kontrole, dok su snižene vrijednosti Cu takođe ostale prisutne u oba pušačka statusa (p = 0,037 i p < 0,001, redom). Kod radnica sa negativnim pušačkim statusom dodatno su registrovane niže vrijednosti Mg (p = 0,023) i Zn (p = 0,022), dok ove razlike kod radnica sa pozitivnim pušačkim statusom nisu dostigle statističku značajnost. Unutar grupe izloženih radnica nisu utvrđene

statistički značajne razlike između ispitanica sa pozitivnim i negativnim pušačkim statusom ni za jedan ispitivani bioelement.

Tabela 41. Koncentracije bioelemenata u krvi izloženih radnika i kontrolnih ispitanika nakon klasifikacije po pušačkom statusu

Parametar	Radnici pušači (n=5)	Kontrole pušači (n=5)	p-vrijednost	Radnici nepušači (n=11)	Kontrole nepušači (n=25)	p-vrijednost	p-vrijednost ¹	p-vrijednost ²
Fe (mg/L)	630,00 (522,0–710,40)	567,43 (526,25–577,96)	0,117	630,00 (460,80–718,0)	544,72 (512,36–596,12)	0,057	0,821	0,330
Mg (mg/L)	41,60 (38,82–46,04)	31,87 (30,85–35,05)	0,117	46,48 (38,32–58,04)	33,91 (29,60–41,63)	<0,001	0,036	0,156
Zn (mg/L)	3,64 (1,44–9,68)	5,18 (4,61–6,49)	0,347	6,96 (4,56–9,36)	5,54 (4,17–7,27)	0,001	0,079	0,522
Cu (mg/L)	0,60 (0,56–0,68)	0,96 (0,71–1,03)	0,009	0,64 (0,48–1,92)	0,84 (0,72–0,94)	0,024	0,109	0,254
Mn (µg/L)	<LOQ	4,07 (1,31–6,26)	/	<LOQ	4,86 (1,66–9,65)	/	/	0,317

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon (minimum– maksimum).

p–vrijednosti dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnika i kontrola istog pušačkog statusa;

p–vrijednosti¹ dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u grupi izloženih radnika;

p–vrijednosti² dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u kontrolnoj grupi.

Fe – željezo; Mg – magnezijum; Zn – cink; Cu – bakar; Mn – mangan; LOQ – granica kvantifikacije (eng. limit of quantification).

Tabela 42. Koncentracije bioelemenata u krvi izloženih radnica i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu

Parametar	Radnice pušači (n=17)	Kontrole pušači (n=5)	p-vrijednost	Radnice nepušači (n=38)	Kontrole nepušači (n=25)	p-vrijednost	p-vrijednost ¹	p-vrijednost ²
Fe (mg/L)	432,24 (282,70–676,40)	96,26 (70,99–214,18)	0,001	478,80 (21,40–739,60)	86,10 (71,87–235,37)	<0,001	0,827	0,760
Mg (mg/L)	38,00 (8,68–42,80)	51,88 (37,60–58,60)	0,555	36,96 (14,68–49,44)	48,06 (36,58–59,60)	0,023	0,623	0,113
Zn (mg/L)	6,52 (0,88–7,00)	6,69 (5,76–9,73)	0,969	5,72 (1,24–11,64)	8,89 (5,49–9,79)	0,022	0,572	0,559
Cu (mg/L)	0,60 (0,24–0,84)	2,07 (1,83–2,29)	0,037	0,52 (0,08–0,80)	2,33 (1,29–5,87)	<0,001	0,508	0,676
Mn (µg/L)	<LOQ	<LOQ	/	<LOQ	3,17 (1,34–7,53)	/	/	/

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon (minimum– maksimum).

p–vrijednosti dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica i kontrola istog pušačkog statusa;

p–vrijednosti¹ dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u grupi izloženih radnica;

p–vrijednosti² dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem pušača i nepušača u ženskoj kontrolnoj grupi.

Fe – željezo; Mg – magnezijum; Zn – cink; Cu – bakar; Mn – mangan; LOQ – granica kvantifikacije (eng. limit of quantification).

4.8. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na mjerene parametre i koncentracije bioelemenata

Radnici su stratifikovani prema dužini radnog staža, odnosno trajanju profesionalne izloženosti smješi organskih rastvarača, u dvije podgrupe: radnike sa stažom do 5 godina i radnike sa stažom od 5 godina i više. Najduži zabilježeni radni staž iznosio je 10 godina kod radnika i 14 godina kod radnica. Ovakva podjela omogućila je dodatni prikaz analiziranih parametara u odnosu na trajanje profesionalne izloženosti.

4.8.1. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na hematološke parametre

4.8.1.1. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na hematološke parametre kod radnika

Stratifikacija profesionalno izloženih radnika prema dužini radnog staža nije pokazala statistički značajne razlike ni u jednom ispitivanom hematološkom parametru (svi $p > 0,05$). Vrijednosti eritrocitnih parametara (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH i MCHC) bile su uporedive između radnika sa stažom do 5 godina i onih sa stažom ≥ 5 godina (svi $p > 0,05$). Takođe, parametri leukocitne

linije, uključujući WBC, NEUT%, NEUT#, LYM%, LYM# i MXD#, nisu se statistički značajno razlikovali između posmatranih podgrupa (svi $p > 0,05$). Vrijednosti neutrofilno-limfocitnog odnosa (NLR) bile su slične kod radnika sa kraćim i dužim radnim stažom ($p = 0,408$). Iako statistička značajnost nije dostignuta, trombocitni parametri PLT i PCT pokazali su tendenciju nižih vrijednosti kod radnika sa stažom ≥ 5 godina u poređenju sa radnicima sa kraćim radnim stažom ($p = 0,091$ i $p = 0,088$).

Tabela 43. Hematološki parametri kod izloženih radnika nakon klasifikacije po dužini radnog staža

Parametar	Radnici do 5 god. radnog staža (n=9)	Radnici ≥5 god. radnog staža (n=7)	p-vrijednost
WBC (x10⁹/L)	6,90 4,70–9,30	6,20 5,40–7,60	0,536
RBC (x10¹²/L)	5,19 4,58–5,74	5,40 4,34–5,85	0,470
HGB (g/L)	164,00 139,0–184,0	167,00 146,0–180,0	0,525
HCT (%)	46,10 41,0–49,60	45,80 39,70–50,7	0,758
MCV (fL)	87,00 80,70–93,80	87,00 80,90–91,50	0,470
MCH (pg)	31,30 26,80–33,80	30,50 29,40–33,60	0,396
MCHC (g/L)	355,00 333,0–371,0	364,00 347,0–368,0	0,837
PLT (x10⁹/L)	240,00 138,0–327,0	207,00 167,0–304,0	0,091
LYM (%)	33,60 27,40–42,40	30,80 22,10–43,30	0,351
MXD (%)	10,60 7,60–13,80	11,40 6,0–19,90	0,958
NEUT (%)	56,50 45,90–62,0	60,04 47,70–66,50	0,314
LYM# (x10⁹/L)	2,30 1,30–2,80	1,70 1,50–3,20	0,396
MXD# (x10⁹/L)	0,70 0,50–0,90	0,70 0,30–1,20	0,957
NEUT# (x10⁹/L)	3,70 2,20–5,70	3,60 3,30–4,40	0,915
RDW (%)	11,90 11,30–14,0	12,10 11,80–13,0	0,524
PDW (fL)	13,40 10,90–15,60	12,80 11,50–15,20	0,672
MPV (fL)	10,90 9,30–12,30	10,30 9,90–11,70	0,832
PCT (%)	0,25 0,17–0,32	0,22 0,18–0,31	0,088
NLR	1,73 1,42 – 1,78	2,00 1,59 – 2,13	0,408

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon.

p-vrijednosti dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem podgrupa izloženih radnika prema dužini radnog staža.

WBC – broj leukocita (eng. white blood cells); RBC – broj eritrocita (eng. red blood cells); HGB – hemoglobin; HCT – hematokrit; MCV – prosječan volumen eritrocita (eng. mean corpuscular volume); MCH – prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitu (eng. mean corpuscular hemoglobin); MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita (eng. mean corpuscular hemoglobin concentration); PLT – broj trombocita (eng. platelets); LYM% – procenat limfocita; MXD% – procenat monocita, eozinofila i bazofila; NEUT% – procenat neutrofila; RDW – širina distribucije eritrocita (eng. red cell distribution width); PDW – širina distribucije trombocita (eng. platelet distribution width); MPV – prosječan volumen trombocita (eng. mean platelet volume); PCT – trombokrit (eng. plateletcrit); NLR – neutrofilno-limfocitni odnos (eng. neutrophil-to-lymphocyte ratio).

4.8.1.2. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na hematološke parametre kod radnica

Stratifikacija profesionalno izloženih radnica prema dužini radnog staža nije pokazala statistički značajne razlike u analiziranim hematološkim parametrima. Vrijednosti eritrocitnih parametara (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH i MCHC), kao i većine parametara leukocitne i trombocitne linije, nisu se značajno razlikovale između radnica sa stažom do 5 godina i onih sa stažom ≥5 godina (svi $p > 0,05$). Ipak, uočeni su pomaci ka višim vrijednostima procenta neutrofila (NEUT%) i neutrofilno-limfocitnog odnosa (NLR) kod radnica sa dužim radnim stažom, pri čemu je za NEUT% zabilježena granična statistička značajnost ($p = 0,050$), dok za NLR statistička značajnost

nije dostignuta ($p = 0,127$). Trombocitni parametri (PLT, MPV, PDW i PCT) takođe nisu pokazali statistički značajne razlike između podgrupa (Tabela 44).

Tabela 44. Hematološki parametri kod izloženih radnica nakon klasifikacije po dužini radnog staža

Parametar	Radnice do 5 god. radnog staža (n=34)	Radnice ≥ 5 god. radnog staža (n=21)	p-vrijednost
WBC ($\times 10^9/L$) ²	5,90 3,30–9,70	6,00 4,60–10,10	0,856
RBC ($\times 10^{12}/L$) ¹	4,46 \pm 0,32	4,49 \pm 0,36	0,733
HGB (g/L) ²	137,50 76,0–154,0	137,00 84,0–164,0	0,897
HCT (%) ²	40,00 26,90–44,0	39,20 27,90–46,20	0,729
MCV (fL) ²	90,30 67,10–95,0	88,70 71,30–94,30	0,677
MCH (pg) ²	30,90 19,0–34,10	31,20 21,90–32,90	0,894
MCHC (g/L) ²	344,00 283,0–360,0	346,00 301,0–355,0	0,958
PLT ($\times 10^9/L$) ²	239,00 122,0–414,0	262,00 110,0–435,0	0,430
LYM (%) ¹	36,64 \pm 6,94	33,20 \pm 8,70	0,114
MXD (%) ¹	10,49 \pm 3,07	9,76 \pm 2,59	0,376
NEUT (%) ¹	52,42 \pm 7,52	57,01 \pm 9,21	0,050
LYM# ($\times 10^9/L$) ²	2,00 1,40–3,90	1,90 0,70–3,90	0,247
MXD# ($\times 10^9/L$) ²	0,60 0,40–1,10	0,60 0,20–1,30	0,444
NEUT# ($\times 10^9/L$) ²	3,30 1,40–5,00	3,50 2,40–6,40	0,552
RDW (%) ²	12,90 12,0–20,30	12,50 11,40–19,20	0,606
PDW (fL) ²	12,90 10,60–18,90	13,40 10,20–15,10	0,776
MPV (fL) ¹	10,55 \pm 0,92	10,51 \pm 0,80	0,874
PCT (%) ²	0,25 0,16–0,42	0,27 0,12–0,40	0,315
NLR ²	1,63 1,24–1,99	1,82 1,44–2,24	0,127

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon. p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica prema dužini radnog staža. WBC – broj leukocita (eng. white blood cells); RBC – broj eritrocita (eng. red blood cells); HGB – hemoglobin; HCT – hematokrit; MCV – prosječan volumen eritrocita (eng. mean corpuscular volume); MCH – prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitu (eng. mean corpuscular hemoglobin); MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita (eng. mean corpuscular hemoglobin concentration); PLT – broj trombocita (eng. platelets); LYM% – procenat limfocita; MXD% – procenat monocita, eozinofila i bazofila; NEUT% – procenat neutrofila; RDW – širina distribucije eritrocita (eng. red cell distribution width); PDW – širina distribucije trombocita (eng. platelet distribution width); MPV – prosječan volumen trombocita (eng. mean platelet volume); PCT – trombokrit (eng. plateletcrit); NLR – neutrofilno-limfocitni odnos (eng. neutrophil-to-lymphocyte ratio).

4.8.2. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na biohemijske parametre

4.8.2.1. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na biohemijske parametre kod radnika

Stratifikacija profesionalno izloženih radnika prema dužini radnog staža nije pokazala statistički značajne razlike u analiziranim biohemijskim parametrima (Tabela 45). Vrijednosti ukupnog i direktnog bilirubina bile su slične između radnika sa stažom do 5 godina i onih sa stažom ≥ 5 godina. Parametri jetrene funkcije (AST, ALT i GGT) takođe nisu pokazali statistički značajne

razlike u odnosu na dužinu radnog staža, iako je uočena tendencija nižih vrijednosti AST kod radnika sa dužim radnim stažom ($p = 0,071$). Metabolički parametri, uključujući glukozu, ureu i kreatinin, nisu se značajno razlikovali između posmatranih podgrupa (svi $p > 0,05$). Integrativni indeksi jetrenog oštećenja i fibroze (Z-skor, AST/ALT, APRI i HSI) takođe su bili slični između podgrupa, bez statistički značajnih razlika (svi $p > 0,05$).

Tabela 45. Biohemijski parametri kod izloženih radnika nakon klasifikacije po dužini radnog staža

Parametar	Radnici do 5 god. radnog staža (n=9)	Radnici ≥ 5 god. radnog staža (n=7)	p-vrijednost
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	19,44 12,64–45,71	23,78 8,73–57,86	0,536
Direktni bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	5,80 4,50–12,98	6,02 3,90–11,33	0,958
Glukoza (mmol/L)	6,00 5,20–8,60	5,80 5,10–6,70	0,536
Urea (mmol/L)	5,19 4,37–6,37	5,67 2,81–6,88	0,470
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	99,00 85,90–116,40	95,40 71,20–112,60	0,472
AST (U/L)	39,30 28,62–98,24	28,08 16,88–49,10	0,071
ALT (U/L)	28,91 16,73–118,40	25,79 8,64–57,33	0,491
GGT (U/L)	36,06 13,06–165,70	24,79 5,38–59,25	0,299
Ukupni proteini (g/L)	85,60 81,50–115,0	89,00 79,50–93,80	0,791
Indeks rizika oštećenja jetre (Z-skor)	2,54 1,23–4,45	1,96 1,16–2,99	0,252
AST/ALT	1,50 0,45–2,18	1,10 0,50–1,95	0,606
APRI	0,44 0,26–1,03	0,35 0,22–0,68	0,210
HSI	32,29 23,38–47,67	32,10 25,30–47,32	0,837

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon.

p-vrijednosti dobijene Mann-Whitney U testom poređenjem podgrupa izloženih radnika prema dužini radnog staža.

AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; GGT – gama-glutamiltransferaza; AST/ALT – odnos aspartat i alanin aminotransferaze; APRI – indeks odnosa AST i trombocita (AST to Platelet Ratio Index); HSI – Hepatic Steatosis Index.

4.8.2.2. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na biohemijske parametre kod radnica

Stratifikacija profesionalno izloženih radnica prema dužini radnog staža pokazala je statistički značajno više vrijednosti glukoze kod radnica sa stažom ≥ 5 godina u poređenju sa radnicama sa kraćim radnim stažom ($p = 0,044$). Vrijednosti ukupnog i direktnog bilirubina, kao i bubrežnih parametara (urea i kreatinin), bile su uporedive između podgrupa (svi $p > 0,05$).

Parametri jetrene funkcije (AST, ALT i GGT) nisu pokazali statistički značajne razlike u odnosu na dužinu radnog staža, niti su uočene razlike u integrativnim indeksima procjene oštećenja jetre (Z-skor, AST/ALT, APRI i HSI) (svi $p > 0,05$) (Tabela 46).

Tabela 46. Biohemijski parametri kod izloženih radnica nakon klasifikacije po dužini radnog staža

Parametar	Radnice do 5 god. radnog staža (n=34)	Radnice ≥5 god. radnog staža (n=21)	p-vrijednost
Ukupni bilirubin (μmol/L) ²	13,51 7,76–24,81	12,74 9,90–16,68	0,472
Direktni bilirubin (μmol/L) ²	4,11 2,60–8,03	3,82 2,33–5,79	0,136
Glukoza (mmol/L) ¹	5,22 ± 0,45	5,43 ± 0,42	0,044
Urea (mmol/L) ²	4,94 3,05–9,12	4,69 2,58–7,37	0,544
Kreatinin (μmol/L) ¹	71,32 ± 6,52	72,05 ± 5,43	0,672
AST (U/L) ¹	22,81 ± 6,43	22,16 ± 5,75	0,708
ALT (U/L) ²	16,44 10,53–37,93	18,89 5,59–32,58	0,341
GGT (U/L) ²	12,50 8,00–51,19	13,00 11,0–24,0	0,228
Ukupni proteini (g/L) ¹	96,34 ± 11,19	93,69 ± 7,94	0,653
Indeks rizika oštećenja jetre (Z-skor) ²	0,85 -0,06–2,98	0,66 -0,19–1,99	0,275
AST/ALT ¹	1,38 ± 0,42	1,33 ± 0,50	0,664
APRI ²	0,30 0,12–0,55	0,25 0,11–0,76	0,426
HSI ¹	33,64 ± 3,96	35,29 ± 5,38	0,198

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon. p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica prema dužini radnog staža. AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; GGT – gama-glutamilttransferaza; AST/ALT – odnos aspartat i alanin aminotransferaze; APRI – indeks odnosa AST i trombocita (AST to Platelet Ratio Index); HSI – Hepatic Steatosis Index.

4.8.3. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na redoks parametre

4.8.3.1. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na redoks parametre kod radnika

Stratifikacija profesionalno izloženih radnika prema dužini radnog staža nije pokazala statistički značajne razlike u većini analiziranih redoks parametara (Tabela 47). Vrijednosti prooksidativnih parametara AOPP, TOS i PAB bile su slične između radnika sa stažom do 5 godina i onih sa stažom ≥5 godina (svi $p > 0,05$). Statistički značajno više vrijednosti superoksidnog anjon-radikala ($O_2^{\bullet-}$) zabilježene su kod radnika sa dužim radnim stažom u poređenju sa radnicima sa kraćim radnim stažom ($p = 0,003$). Parametri antioksidativne zaštite, uključujući SOD, TAS, SHG i PON1, nisu pokazali statistički značajne razlike između podgrupa, iako je za SOD uočena tendencija viših vrijednosti kod radnika sa stažom ≥5 godina ($p = 0,114$). Integrativni indeksi redoks statusa (OSI, prooksidativni, antioksidativni i oksidativno-stresni skor) takođe nisu pokazali statistički značajne razlike u odnosu na dužinu radnog staža (svi $p > 0,05$), uz tendenciju viših vrijednosti antioksidativnog i oksidativno-stresnog skora kod radnika sa dužim radnim stažom.

Tabela 47. Redoks parametri kod izloženih radnika nakon klasifikacije po dužini radnog staža

Parametar	Radnici do 5 god. radnog staža (n=9)	Radnici ≥5 god. radnog staža (n=7)	p-vrijednost
AOPP (μmol/L)	22,20 14,40–43,80	23,20 14,60–40,70	0,958
O ₂ • ⁻ (mmol NBT/min/L)	73,00 47,0–125,0	132,0 83,00–143,00	0,003
TOS (μmol/L)	16,80 14,0–34,6	17,70 13,60–28,90	0,758
PAB (HKU)	124,20 83,40–205,40	125,20 89,33–140,87	0,711
SOD (U/L)	95,0 54,0–144,0	142,0 23,0–186,0	0,114
PON1 (U/L)	255,0 73,0–680,0	97,0 93,0–549,0	0,758
TAS (μmol/L)	1193,0 72,0–1344,0	1212,0 1054,0–1302,0	0,837
SHG (mmol/L)	0,68 0,61–1,21	0,64 0,60–0,83	0,174
OSI (AU)	1,34 1,09–21,53	1,48 1,12–2,52	0,918
Prooksidativni skor	2,58 1,31–5,53	3,99 1,78–6,13	0,174
Antioksidativni skor	0,77 0,24–2,25	1,30 -0,13–2,12	0,408
Oksidativno–stresni skor	1,54 0,27–4,77	2,92 0,69–4,22	0,368

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon.

p-vrijednosti dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem podgrupa izloženih radnika prema dužini radnog staža.

AOPP – napredni produkti oksidacije proteina; O₂•⁻ – superoksid anjon-radikal; TOS – ukupni oksidativni status; PAB – prooksidativno–antioksidativni balans; SOD – superoksid-dismutaza; PON1 – paraoksonaza–1; TAS – ukupni antioksidativni status; SHG – ukupan sadržaj sulfhidrilnih (SH) grupa; OSI – indeks oksidativnog stresa (odnos TOS/TAS); Prooksidativni, antioksidativni i oksidativno–stresni skor – kompozitni indeksi zasnovani na standardizovanim (Z-transformisanim) biomarkerima redoks statusa.

4.8.3.2. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na redoks parametre kod radnica

Stratifikacija profesionalno izloženih radnica prema dužini radnog staža pokazala je statistički značajno više vrijednosti O₂•⁻ kod radnica sa stažom ≥5 godina u poređenju sa radnicama sa kraćim radnim stažom (p = 0,025). Vrijednosti AOPP, TOS i PAB nisu se statistički značajno razlikovale između podgrupa (svi p > 0,05). U grupi antioksidativnih parametara zabilježene su statistički značajno niže vrijednosti SOD kod radnica sa dužim radnim stažom (p = 0,043), dok TAS, PON1 i SHG nisu pokazali značajne razlike između podgrupa. Integrativni redoks indeksi pokazali su statistički značajno više vrijednosti prooksidativnog i oksidativno-stresnog skora, kao i niže vrijednosti antioksidativnog skora kod radnica sa stažom ≥5 godina (p = 0,023; p = 0,010; p = 0,040). Vrijednosti OSI nisu se statistički značajno razlikovale između podgrupa (p = 0,158; Tabela 48).

Tabela 48. Redoks parametri kod izloženih radnica nakon klasifikacije po dužini radnog staža

Parametar	Radnice do 5 god. radnog staža (n=34)	Radnice ≥5 god. radnog staža (n=21)	p-vrijednost
AOPP (μmol/L) ¹	25,0 ± 4,70	25,22 ± 5,13	0,869
O ₂ ^{•-} (mmol NBT/min/L) ₁	181,76 ± 75,19	231,10 ± 74,82	0,025
TOS (μmol/L) ¹	18,39 ± 2,01	18,70 ± 2,51	0,621
PAB (HKU) ²	176,60 (122,0–206,60)	176,07 (136,53–210,20)	0,729
SOD (U/L) ²	141,0 (61,0–167,00)	123,00 (45,80–154,0)	0,043
PON1 (U/L) ²	187,0 (31,0–801,0)	94,00 (39,0–486,0)	0,603
TAS (μmol/L) ¹	1063,61 ± 156,97	997,24 ± 137,28	0,088
SHG (mmol/L) ¹	0,64 ± 0,05	0,62 ± 0,04	0,082
OSI (AU) ¹	1,77 ± 0,36	1,90 ± 0,35	0,158
Prooksidativni skor ¹	5,49 ± 1,99	6,64 ± 1,73	0,023
Antioksidativni skor ²	1,70 (-0,62–2,85)	1,40 (-1,25–2,56)	0,040
Oksidativno–stresni skor ¹	3,90 ± 2,27	5,46 ± 2,17	0,010

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon.

p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem izloženih radnica prema dužini radnog staža. AOPP – napredni produkti oksidacije proteina; O₂^{•-} – superoksid anjon-radikal; TOS – ukupni oksidativni status; PAB – prooksidativno–antioksidativni balans; SOD – superoksid-dismutaza; PON1 – paraoksonaza–1; TAS – ukupni antioksidativni status; SHG – ukupan sadržaj sulfhidrilnih (SH) grupa; OSI – indeks oksidativnog stresa (odnos TOS/TAS); Prooksidativni, antioksidativni i oksidativno–stresni skor – kompozitni indeksi zasnovani na standardizovanim (Z-transformisanim) biomarkerima redoks statusa.

4.8.4. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na koncentracije bioelemenata

4.8.4.1. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na koncentracije bioelemenata kod radnika

Stratifikacija profesionalno izloženih radnika prema dužini radnog staža nije pokazala statistički značajne razlike u koncentracijama analiziranih bioelemenata između podgrupa (Tabela 49; svi p > 0,05). Medijanske vrijednosti Fe, Mg i Zn bile su više kod radnika sa stažom ≥5 godina u odnosu na radnike sa kraćim radnim stažom, ali bez statističke značajnosti. Najniža p-vrijednost zabilježena je za Zn (p = 0,055). Koncentracije Cu nisu se statistički značajno razlikovale između podgrupa (p > 0,05). Mangan (Mn) je bio ispod granice kvantifikacije u obe podgrupe.

Tabela 49. Koncentracija bioelemenata izloženih radnika nakon klasifikacije po dužini radnog staža

Parametar	Radnici do 5 god. radnog staža (n=9)	Radnici ≥5 god. radnog staža (n=7)	p-vrijednost
Fe (mg/L)	605,60 460,80–691,20	680,00 518,80–718,0	0,142
Mg (mg/L)	44,44 38,88–52,56	46,48 38,32–58,04	0,210
Zn (mg/L)	6,08 1,44–7,56	8,52 5,24–9,68	0,055
Cu (mg/L)	0,64 0,48–1,08	0,60 0,56–1,92	0,918
Mn (μg/L)	<LOQ	<LOQ	/

Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon.

p-vrijednosti dobijene Mann–Whitney U testom poređenjem podgrupa izloženih radnika prema dužini radnog staža.

Fe – željezo; Mg – magnezijum; Zn – cink; Cu – bakar; Mn – mangan; LOQ – granica kvantifikacije (eng. limit of quantification).

4.8.4.2. Uticaj dužine profesionalne izloženosti na koncentracije bioeleminata kod radnica

Stratifikacija profesionalno izloženih radnica prema dužini radnog staža nije pokazala statistički značajne razlike u koncentracijama analiziranih bioeleminata između podgrupa (Tabela 50; svi $p > 0,05$). Koncentracije Fe i Mg bile su nešto više kod radnica sa stažom ≥ 5 godina u poređenju sa radnicama sa kraćim radnim stažom, ali bez dostizanja statističke značajnosti. Koncentracije Zn i Cu bile su uporedive između podgrupa, dok su koncentracije Mn bile ispod granice kvantifikacije u obe ispitivane podgrupe.

Tabela 50. Koncentracija bioeleminata izloženih radnica nakon klasifikacije po dužini radnog staža

Parametar	Radnice do 5 god. radnog staža (n=34)	Radnice ≥ 5 god. radnog staža (n=21)	p-vrijednost
Fe (mg/L) ¹	465,67 \pm 162,02	487,17 \pm 104,83	0,473
Mg (mg/L) ²	36,96 8,68–49,44	38,00 34,94–48,0	0,367
Zn (mg/L) ²	6,08 0,88–11,64	5,72 0,90–8,08	0,835
Cu (mg/L) ¹	0,53 \pm 0,18	0,51 \pm 0,15	0,642
Mn (μ g/L)	<LOQ	<LOQ	/

¹Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. ²Podaci su predstavljeni kao medijana i raspon. p-vrijednosti dobijene su Studentovim t-testom i Mann–Whitney U testom poređenjem podgrupa izloženih radnica prema dužini radnog staža.

Fe – željezo; Mg – magnezijum; Zn – cink; Cu – bakar; Mn – mangan; LOQ – granica kvantifikacije (eng. limit of quantification).

4.9. Korelacione analize između analiziranih parametara i koncentracije bioeleminata

Radi detaljnije procjene međusobnih odnosa između biohemijskih parametara, pokazatelja redoks statusa, koncentracija bioeleminata i dužine profesionalne izloženosti, sprovedena je *Spearman*–ova korelaciona analiza kod profesionalno izloženih radnika i radnica. Ova analiza omogućila je ispitivanje povezanosti između parametara koji su u prethodnim analizama pokazali promjene u odnosu na profesionalnu izloženost, s ciljem identifikacije potencijalnih funkcionalnih obrazaca između oksidativnog stresa, metaboličkih pokazatelja, biomarkera funkcije jetre i statusa bioeleminata.

4.9.1. Korelaciona analiza između analiziranih redoks i biohemijskih parametara

Spearman–ova korelaciona analiza kod profesionalno izloženih radnika ukazala je da su izraženiji prooksidativni poremećaji povezani sa nepovoljnijim pokazateljima jetrene funkcije i metabolizma glukoze (Tabela 51). TOS je bio pozitivno koreliran sa AST, ALT i GGT, dok je OSI pokazao pozitivne korelacije sa glukozom, ALT i APRI indeksom. AOPP je bio pozitivno povezan sa glukozom i ALT, dok je $O_2\bullet^-$ pokazao negativnu korelaciju sa AST. Nasuprot tome, TAS je bio negativno koreliran sa glukozom i APRI indeksom, što ukazuje na zaštitni obrazac antioksidativnog statusa.

Tabela 51. Spearman–ova korelaciona analiza redoks i biohemijskih parametara kod radnika

	Ukupni bilirubin (μmol/L)	Direktni bilirubin (μmol/L)	Glukoza (mmol/L)	Urea (mmol/L)	Kreatinin (μmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	Z-skor oštećenja jetre	AST/ALT	APRI	HSI
Godine radnog staža u industriji	0,137	0,037	-0,052	0,089	-0,177	-0,49	-0,112	-0,137	-0,392	-0,246	-0,307	0,100
AOPP (μmol/L)	-0,338	-0,482	0,597*	0,429	0,368	0,209	0,558*	0,247	-0,209	-0,403	0,224	0,479
O ₂ ^{•-} (mmol NBT/min/L)	0,321	0,171	-0,072	0,235	-0,259	-0,497*	-0,209	-0,277	-0,185	-0,050	-0,216	-0,104
TOS (μmol/L)	-0,235	-0,350	0,224	0,331	0,461	0,525*	0,662**	0,605*	0,184	-0,238	0,469	0,484
PAB (HKU)	-0,044	-0,097	0,068	0,191	0,053	-0,206	-0,038	-0,209	-0,224	-0,185	-0,159	0,047
SOD (U/L)	-0,006	-0,150	-0,053	0,180	-0,195	-0,277	-0,032	-0,345	-0,248	-0,068	-0,106	0,229
PON1 (U/L)	0,153	0,049	0,075	0,168	0,125	-0,177	0,050	-0,137	0,177	0,063	-0,172	-0,125
TAS (μmol/L)	0,221	0,326	-0,697**	-0,206	-0,232	-0,247	-0,353	-0,144	0,109	0,026	-0,544*	-0,106
SHG (mmol/L)	0,006	-0,032	0,100	0,115	-0,032	0,462	0,235	0,459	0,326	0,200	0,309	0,006
OSI (AU)	-0,371	-0,509*	0,499*	0,379	0,359	0,468	0,653**	0,476	-0,035	-0,235	0,535*	0,406
Prooksidativni skor	-0,112	-0,291	0,366	0,347	0,044	0,018	0,226	0,044	-0,224	-0,041	0,303	0,029
Antioksidativni skor	0,209	0,071	-0,056	0,165	-0,082	-0,291	-0,059	-0,321	0,047	0,053	-0,179	-0,038
Oksidativno–stresni skor	-0,144	-0,294	0,511*	0,432	0,141	0,159	0,329	0,262	-0,197	-0,135	0,371	0,221

Vrijednosti predstavljaju Spearman–ove koeficijente korelacije (r).

Statistička značajnost određena je Spearman–ovom korelacionom analizom.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; GGT – gama-glutamilttransferaza; APRI – indeks fibroze zasnovan na odnosu AST i broja trombocita; HSI – eng. *hepatic steatosis index*; AOPP – napredni produkti oksidacije proteina; O₂^{•-} – superoksid anjon-radikal; TOS – ukupni oksidativni status; PAB – prooksidativno–antioksidativni balans; SOD – superoksid-dismutaza; PON1 – paraoksonaza-1; TAS – ukupni antioksidativni status; SHG – ukupan sadržaj sulfhidrilnih grupa; OSI – indeks oksidativnog stresa (odnos TOS/TAS).

4.9.2. Korelaciona analiza između analiziranih redoks i biohemijskih parametara kod radnica

Spearman–ova korelaciona analiza kod profesionalno izloženih radnica ukazala je da su parametri redoks statusa prvenstveno povezani sa pokazateljima bilirubinskog metabolizma, jetrene funkcije i metaboličkog statusa (Tabela 52). Nepovoljniji prooksidativni profil, koji se ogledao u višim vrijednostima $O_2\bullet^-$, prooksidativnog i oksidativno-stresnog skora, bio je povezan sa nižim vrijednostima direktnog bilirubina, dok su antioksidativni parametri, uključujući TAS i antioksidativni skor, pokazivali suprotan obrazac. TOS i OSI bili su pozitivno povezani sa ALT, a OSI i prooksidativni skor sa HSI indeksom, što ukazuje na vezu između redoks disbalansa i nepovoljnijeg hepatometaboličkog profila. Godine radnog staža bile su pozitivno korelirane sa glukozom.

Tabela 52. Spearman–ova korelaciona analiza redoks i biohemijskih parametara kod radnica

	Ukupni bilirubin (μmol/L)	Direktni bilirubin (μmol/L)	Glukoza (mmol/L)	Urea (mmol/L)	Kreatinin (μmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	Z-skor oštećenja jetre	AST/ALT	APRI	HSI
Godine radnog staža u industriji	−0,037	−0,204	0,349**	−0,049	0,006	0,005	0,135	0,032	−0,109	−0,024	−0,065	0,238
AOPP (μmol/L)	−0,070	−0,092	−0,227	−0,123	−0,037	−0,181	0,111	0,157	−0,132	−0,152	−0,182	0,260
O ₂ ^{•−} (mmol NBT/min/L)	−0,231	−0,443*	0,145	−0,066	−0,010	0,167	0,153	−0,004	−0,121	0,091	0,167	0,282*
TOS (μmol/L)	0,069	−0,027	−0,140	0,009	0,003	−0,115	0,292*	0,064	−0,060	−0,339*	0,003	0,286*
PAB (HKU)	−0,216	−0,272*	−0,043	−0,050	−0,211	0,118	0,026	0,085	−0,090	−0,003	0,019	0,222
SOD (U/L)	−0,056	0,058	−0,251	−0,271*	0,002	−0,163	0,057	−0,021	−0,048	−0,227	−0,257	0,260
PON1 (U/L)	0,220	0,178	0,142	0,255	−0,270*	0,083	0,039	−0,245	0,201	−0,006	0,130	−0,069
TAS (μmol/L)	0,247	0,384**	−0,112	−0,033	0,212	−0,186	−0,178	−0,127	0,046	0,011	−0,155	−0,200
SHG (mmol/L)	0,314*	0,354**	−0,203	0,078	0,052	−0,207	−0,029	−0,086	0,100	−0,230	−0,046	−0,150
OSI (AU)	−0,079	−0,250	−0,006	−0,046	−0,132	0,056	0,315*	0,101	−0,022	−0,228	0,143	0,302*
Prooksidativni skor	−0,251	−0,449**	0,114	−0,108	−0,570	0,088	0,153	0,001	−0,165	0,000	0,084	0,327*
Antioksidativni skor	0,213	0,382**	−0,227	−0,167	0,005	−0,245	0,004	−0,199	0,096	−0,296*	−0,185	0,088
Oksidativno–stresni skor	−0,257	−0,485**	0,185	−0,053	−0,094	0,168	0,118	0,089	−0,141	0,115	0,130	0,227

Vrijednosti predstavljaju Spearman–ove koeficijente korelacije (r).

Statistička značajnost određena je Spearman–ovom korelacionom analizom.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; GGT – gama-glutamilttransferaza; APRI – indeks fibroze zasnovan na odnosu AST i broja trombocita; HSI – eng. *hepatic steatosis index*; AOPP – napredni produkti oksidacije proteina; O₂^{•−} – superoksid anjon-radikal; TOS – ukupni oksidativni status; PAB – prooksidativno–antioksidativni balans; SOD – superoksid-dismutaza; PON1 – paraoksonaza-1; TAS – ukupni antioksidativni status; SHG – ukupan sadržaj sulfhidrilnih grupa; OSI – indeks oksidativnog stresa (odnos TOS/TAS).

4.9.3. Korelaciona analiza redoks parametara i koncentracije bioelemenata kod radnika

Spearman-ova korelaciona analiza redoks parametara i koncentracija bioelemenata kod profesionalno izloženih radnika ukazala je na jasnu povezanost između prooksidativnih i antioksidativnih komponenti redoks statusa (Tabela 53). Godine radnog staža pokazale su statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa koncentracijom $O_2^{\bullet-}$, što ukazuje na porast superoksidnog anjon-radikala sa dužinom profesionalne izloženosti. Prooksidativni parametri pokazivali su međusobno pozitivne korelacije, pri čemu je AOPP bio pozitivno povezan sa TOS, OSI, prooksidativnim i oksidativno-stresnim skorom, dok je $O_2^{\bullet-}$ bio pozitivno koreliran sa prooksidativnim i oksidativno-stresnim skorom. TOS je također bio pozitivno povezan sa OSI i oksidativno-stresnim skorom. Nasuprot tome, TAS je pokazao statistički značajne negativne korelacije sa AOPP, OSI, prooksidativnim i oksidativno-stresnim skorom, što ukazuje na suprotan obrazac u odnosu na prooksidativne pokazatelje. SOD i PON1 bili su pozitivno korelirani sa antioksidativnim skorom. Od analiziranih bioelemenata, samo je Mg pokazao statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa TOS, dok Fe, Zn i Cu nisu pokazali značajne povezanosti sa parametrima redoks statusa.

Tabela 53. Spearman–ova korelaciona analiza parametara redoks statusa i koncentracija bioelemenata kod radnika

	Godine radnog staža u industriji	AOPP, $\mu\text{mol/L}$	$\text{O}_2^{\bullet-}$, mmol NBT/min/L	TOS, $\mu\text{mol/L}$	PAB, HKU	SOD, U/L	PON1, U/L	TAS, $\mu\text{mol/L}$	SHG, mmol/L	OSI, AU	Prooksidativni skor	Antioksidativni skor	Oksidativno–stresni skor
Godine radnog staža u industriji		0,152	0,795**	0,187	-0,118	0,163	-0,130	-0,082	-0,334	0,177	0,445	0,019	0,426
AOPP, $\mu\text{mol/L}$	0,157		0,600	0,546*	0,188	0,027	0,260	-0,636**	0,338	0,826**	0,624**	0,015	0,697**
$\text{O}_2^{\bullet-}$, mmol NBT/min/L	0,795**	0,600		0,034	0,187	0,275	0,049	-0,252	-0,121	0,187	0,656**	0,169	0,539*
TOS, $\mu\text{mol/L}$	0,187	0,546*	0,034		-0,297	-0,180	-0,080	-0,336	0,356	0,779**	0,394	-0,156	0,583*
PAB, HKU	-0,118	0,188	0,187	-0,297		0,366	0,241	-0,165	-0,003	0,015	0,329	0,165	0,235
SOD, U/L	0,163	0,027	0,275	-0,108	0,366		0,481	-0,024	-0,254	-0,065	0,319	0,855**	-0,100
PON1, U/L	-0,130	0,260	0,049	-0,080	0,241	0,481		-0,228	0,227	0,087	0,334	0,793**	-0,060
TAS, $\mu\text{mol/L}$	-0,082	-0,653**	-0,252	-0,336	-0,165	-0,024	-0,228		-0,112	-0,771**	-0,785**	-0,009	-0,738**
SHG, mmol/L	-0,334	0,338	-0,121	0,356	-0,003	-0,254	0,227	-0,112		0,397	0,150	-0,015	0,259
OSI, AU	0,177	0,826**	0,187	0,779**	0,015	-0,065	0,087	-0,771**	0,397		0,735**	-0,097	0,829**
Prooksidativni skor	0,445	0,624**	0,656**	0,394	0,329	0,319	0,334	-0,785**	0,150	0,735**		0,235	0,844**
Antioksidativni skor	0,019	0,015	0,169	-0,156	0,165	0,855**	0,793**	-0,009	-0,015	-0,097	0,235		-0,235
Oksidativno–stresni skor	0,426	0,697**	0,539*	0,583*	0,235	-0,100	-0,060	-0,783**	0,259	0,829**	0,844**	-0,235	
Fe, mg/L	0,179	-0,141	0,305	0,179	0,087	-0,059	-0,275	0,296	0,152	0,013	0,102	-0,175	0,203
Mg, mg/L	0,136	0,085	0,273	0,517*	-0,175	0,239	0,075	-0,159	0,090	0,321	0,327	0,268	0,322
Zn, mg/L	0,490	0,021	0,434	0,456	-0,321	-0,038	-0,019	0,074	-0,035	0,121	0,226	0,047	0,294
Cu, mg/L	-0,037	0,086	-0,167	0,140	-0,295	0,109	-0,007	-0,453	-0,466	0,183	0,048	0,104	-0,010

Vrijednosti predstavljaju Spearman–ove koeficijente korelacije (r).

Statistička značajnost određena je Spearman–ovom korelacionom analizom.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

AOPP – napredni produkti oksidacije proteina; $\text{O}_2^{\bullet-}$ – superoksid anjon-radikal; TOS – ukupni oksidativni status; PAB – prooksidativno–antioksidativni balans; SOD – superoksid-dismutaza; PON1 – paraoksonaza-1; TAS – ukupni antioksidativni status; SHG – ukupan sadržaj sulfhidrilnih grupa; OSI – indeks oksidativnog stresa (odnos TOS/TAS); Fe – željezo; Mg – magnezijum; Zn – cink; Cu – bakar.

4.9.4. Korelaciona analiza redoks statusa i koncentracije bioeleminata kod radnica

Spearman–ova korelaciona analiza kod profesionalno izloženih radnica ukazala je da je duži radni staž povezan sa izraženijim prooksidativnim poremećajem, koji se ogledao u višim vrijednostima $O_2\bullet^-$, prooksidativnog i oksidativno-stresnog skora, uz niže vrijednosti antioksidativnog skora i SHG (Tabela 54). $O_2\bullet^-$, PAB i kompozitni prooksidativni indeksi bili su međusobno snažno pozitivno povezani, dok je TAS pokazivao suprotan obrazac, sa negativnim korelacijama prema $O_2\bullet^-$, PAB, OSI, prooksidativnom i oksidativno-stresnom skoru te pozitivnom korelacijom sa antioksidativnim skorom. Od bioeleminata, Fe, Mg i Zn pokazali su selektivne negativne povezanosti sa SOD, pri čemu su Mg i Zn bili negativno povezani i sa antioksidativnim skorom, dok je Cu bio pozitivno koreliran sa PAB.

Tabela 54. Spearman–ova korelaciona analiza parametara redoks statusa i koncentracija bioelemenata kod radnica

	Godine radnog staža u industriji	AOPP (μmol/L)	O ₂ ^{•-} (mmol NBT/min/L)	TOS, μmol/L	PAB (HKU)	SOD (U/L)	PON1 (U/L)	TAS (μmo/L)	SHG (mmol/L)	OSI (AU)	Prooksidativni skor	Antioksidativni skor	Oksidativno–stresni skor
Godine radnog staža u industriji		–0,060	0,332*	–0,032	0,077	–0,287*	0,102	–0,24	–0,403**	0,177	0,330*	–0,337*	0,357**
AOPP (μmol/L)	–0,060		0,133	0,299*	0,223	0,321*	–0,251	–0,142	0,065	0,298*	0,300*	0,069	0,222
O ₂ ^{•-} (mmol NBT/min/L)	0,332*	0,133		0,018	0,357**	–0,124	–0,042	–0,682**	–0,373**	0,527**	0,959**	–0,442**	0,927**
TOS (μmol/L)	–0,032	0,299*	0,018		–0,023	0,123	0,095	–0,113	0,421**	0,631**	0,108	0,155	0,045
PAB (HKU)	0,077	0,223	0,357**	–0,023		0,028	0,015	–0,450**	–0,090	0,292*	0,537**	–0,162	0,505**
SOD (U/L)	–0,287*	0,321*	–0,124	0,123	0,028		–0,246	0,042	0,046	0,047	–0,068	0,724**	–0,282*
PON1 (U/L)	0,102	–0,251	–0,042	0,095	0,015	–0,246		0,039	0,293*	0,039	0,010	0,185	–0,026
TAS (μmol/L)	–0,240	–0,142	–0,682**	–0,113	–0,450**	0,042	0,039		0,207	–0,813**	–0,730**	0,468**	–0,767**
SHG (mmol/L)	–0,403**	0,065	–0,373**	0,421	–0,090	0,046	0,293*	0,207		0,097	–0,271*	0,400**	–0,366**
OSI (AU)	0,177	0,298*	0,527**	0,631**	0,292*	0,047	0,039	–0,813**	0,097		0,623**	–0,239	0,609**
Prooksidativni skor	0,330*	0,300*	0,959**	0,108	0,537**	–0,068	0,010	–0,730**	–0,271*	0,623**		–0,392**	0,943**
Antioksidativni skor	–0,337*	0,069	–0,442**	0,154	–0,162	0,723**	0,184	0,468**	0,400**	–0,243	–0,392**		–0,630**
Oksidativno–stresni skor	0,357**	0,222	0,927**	0,045	0,505**	–0,282*	–0,026	–0,767**	–0,366**	0,609**	0,943**	–0,630**	
Fe (mg/L)	0,106	–0,031	0,119	0,067	–0,092	–0,272*	0,054	–0,051	0,172	0,151	0,122	–0,243	0,132
Mg (mg/L)	0,149	–0,060	0,148	0,078	–0,159	–0,366**	0,017	–0,074	0,095	0,137	0,116	–0,347**	0,188
Zn (mg/L)	0,139	–0,242	0,072	–0,121	–0,103	–0,330*	0,050	–0,112	0,027	0,062	0,022	–0,327*	0,096
Cu (mg/L)	–0,113	0,083	0,088	–0,074	0,492**	0,046	0,047	–0,239	–0,140	0,092	0,140	–0,133	0,150

Vrijednosti predstavljaju Spearman–ove koeficijente korelacije (r).

Statistička značajnost određena je Spearman–ovom korelacionom analizom.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

AOPP – napredni produkti oksidacije proteina; O₂^{•-} – superoksid anjon-radikal; TOS – ukupni oksidativni status; PAB – prooksidativno–antioksidativni balans; SOD – superoksid-dismutaza; PON1 – paraoksonaza-1; TAS – ukupni antioksidativni status; SHG – ukupan sadržaj sulfhidrilnih grupa; OSI – indeks oksidativnog stresa (odnos TOS/TAS); Fe – željezo; Mg – magnezijum; Zn – cink; Cu – bakar.

4.9.5. Korelaciona analiza biohemijjskih parametara i koncentracije bioelemeanta kod radnika

Spearman-ova korelaciona analiza biohemijjskih parametara i koncentracija bioelemeanta kod profesionalno izloženih radnika pokazala je nekoliko statistički značajnih povezanosti (Tabela 55). Koncentracija Mg bila je pozitivno korelirana sa ureom ($r = 0,696$; $p < 0,01$), dok je koncentracija Zn takođe pokazala pozitivnu korelaciju sa ureom ($r = 0,503$; $p < 0,05$). Koncentracija Cu bila je pozitivno korelirana sa glukozom ($r = 0,506$; $p < 0,05$). Koncentracija Fe nije pokazala statistički značajne korelacije sa analiziranim biohemijjskim parametrima i indeksima. Ostale korelacije između bioelemeanta i biohemijjskih pokazatelja nisu dostigle statističku značajnost.

4.9.6. Korelaciona analiza biohemijjskih parametara i koncentracije bioelemeanta kod radnica

Spearman-ova korelaciona analiza biohemijjskih parametara i koncentracija bioelemeanta kod profesionalno izloženih radnica pokazala je nekoliko statistički značajnih povezanosti (Tabela 56). Koncentracija Fe bila je pozitivno korelirana sa ukupnim bilirubinom ($r = 0,366$; $p < 0,01$). Koncentracija Zn je takođe bila pozitivno korelirana sa ukupnim bilirubinom ($r = 0,412$; $p < 0,01$), kao i sa Z-skorom oštećenja jetre ($r = 0,270$; $p < 0,05$). Koncentracije Mg i Cu nisu pokazale statistički značajne korelacije sa analiziranim biohemijjskim parametrima i indeksima. Ostale korelacije između bioelemeanta i biohemijjskih pokazatelja nisu dostigle statističku značajnost.

Tabela 55. Spearman–ova korelaciona analiza biohemijskih parametara i koncentracija bioelemedenata kod radnika

	Ukupni bilirubin, (μmol/L)	Direktni bilirubin, (μmol/L)	Glukoza, (mmol/L)	Urea, (mmol/L)	Kreatinin, (μmol/L)	AST, (U/L)	ALT, (U/L)	GGT, (U/L)	Z-skor oštećenja jetre	AST/ALT	APRI	HSI
Fe (mg/L)	0,141	0,015	-0,336	0,443	-0,066	-0,003	-0,175	-0,012	0,043	0,155	-0,110	-0,088
Mg (mg/L)	0,320	0,047	0,225	0,696**	0,265	0,084	0,153	0,024	0,343	0,104	0,197	0,228
Zn (mg/L)	0,388	0,191	0,010	0,503*	0,194	-0,179	-0,026	-0,021	0,203	0,009	-0,132	0,124
Cu (mg/L)	0,007	-0,036	0,506*	-0,024	0,441	0,079	0,267	-0,085	0,175	-0,153	0,281	0,298

Vrijednosti predstavljaju Spearman–ove koeficijente korelacije (r).

Statistička značajnost određena je Spearman–ovom korelacionom analizom.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; GGT – gama-glutamilttransferaza; APRI – indeks fibroze zasnovan na odnosu AST i broja trombocita; HSI – eng. *hepatic steatosis index*; Fe – željezo; Mg – magnezijum; Zn – cink; Cu – bakar.

Tabela 56. Spearman–ova korelaciona analiza biohemijskih parametara i koncentracija bioelemedenata kod radnika

	Ukupni bilirubin, (μmol/L)	Direktni bilirubin, (μmol/L)	Glukoza, (mmol/L)	Urea, (mmol/L)	Kreatinin, (μmol/L)	AST, (U/L)	ALT, (U/L)	GGT, (U/L)	Z-skor oštećenja jetre	AST/ALT	APRI	HSI
Fe (mg/L)	0,366**	0,096	-0,015	-0,095	-0,010	0,077	0,162	-0,012	0,180	-0,040	0,092	-0,006
Mg (mg/L)	0,201	0,020	-0,153	-0,044	0,012	-0,191	-0,125	0,042	-0,100	0,086	-0,103	-0,104
Zn (mg/L)	0,412**	0,125	0,047	0,006	-0,048	0,174	0,080	-0,110	0,270*	0,099	0,047	-0,091
Cu (mg/L)	-0,189	-0,256	-0,074	0,109	-0,091	0,127	-0,048	0,138	-0,077	0,073	-0,032	-0,041

Vrijednosti predstavljaju Spearman–ove koeficijente korelacije (r).

Statistička značajnost određena je Spearman–ovom korelacionom analizom.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; GGT – gama-glutamilttransferaza; APRI – indeks fibroze zasnovan na odnosu AST i broja trombocita; HSI – eng. *hepatic steatosis index*; Fe – željezo; Mg – magnezijum; Zn – cink; Cu – bakar.

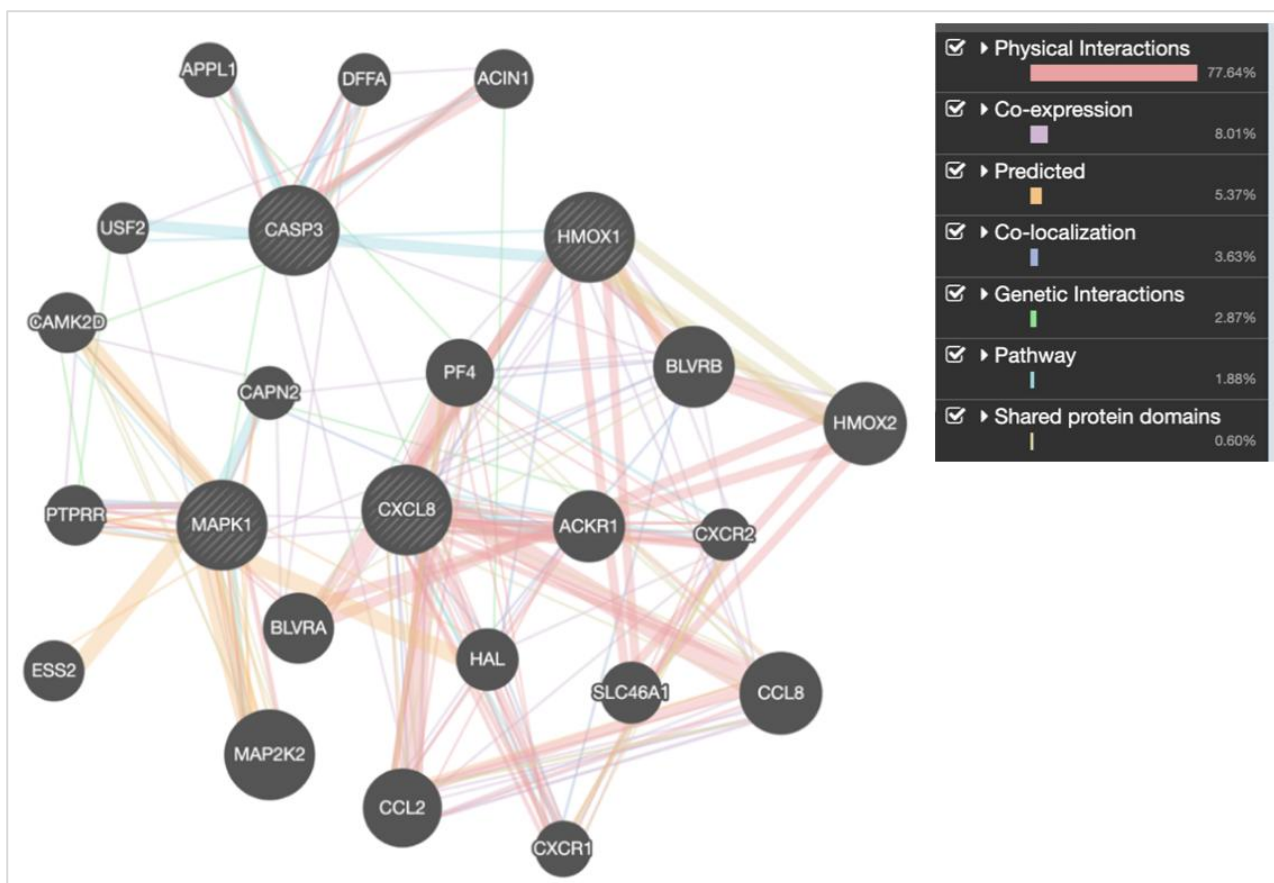
4.10. *In silico* toksikogenomička analiza

4.10.1. Toksikogenomička analiza organskih rastvarača u proizvodnom pogonu A

4.10.1.1. Ekstrakcija gena, analiza presjeka i mreža interakcija zajedničkih gena – pogon A

Ekstrahovani su geni povezani sa ispitivanim organskim rastvaračima u okviru pogona A: cikloheksan (4), toluen (2585), stiren (597), acetaldehid (552), metanska kiselina (18), acetatna kiselina (350), formaldehid (3987), etanol (9504), butanol (721), aceton (31), izopropanol (62), metil etil keton (5) i metil izobutil keton (2).

Organski rastvarači koji su interagovali sa manje od 40 gena isključeni su iz analize presjeka skupova gena, jer bi njihovo uključivanje, zbog malog broja evidentiranih genskih interakcija, dovelo do izrazito restriktivnog ili praznog presjeka, čime bi bila ograničena mogućnost identifikacije stabilnog i biološki relevantnog skupa zajedničkih gena za analiziranu smještu. Zbog toga su u konačnu analizu uključeni samo rastvarači sa dovoljnim brojem genskih asocijacija: toluen, stiren, acetaldehid, acetatna kiselina, formaldehid, etanol, butanol i izopropanol. Među njima su identifikovana četiri zajednička gena — **CASP3**, **CXCL8**, **HMOX1** i **MAPK1**. Analiza mreže interakcija pokazala je da se 77,64% gena nalazilo u fizičkim interakcijama, uključujući četiri zajednička gena i 20 pridruženih funkcionalno povezanih gena (Slika 1). Koekspresija je bila druga po učestalosti i činila je 8,01% interakcija, dok su predviđene interakcije obuhvatale 5,37% ukupnih veza.



Slika 1. Mreža interakcija gena zajedničkih za organske rastvarače unutar pogona A (toluen, stiren, acetaldehid, acetatna kiselina, formaldehid, etanol, butanol i izopropanol), sa 20 pridruženih srodnih gena (*GeneMANIA* (<https://genemania.org>)). Koekspresija – pokazuju slične nivoe ekspresije u studijama genske ekspresije; Fizička interakcija – proteini su identifikovani kao interagujući u studijama protein–protein interakcija; Genetička interakcija – funkcionalno su povezani ako se efekti mutacije jednog gena mijenjaju mutacijom drugog gena; Zajednički proteinski domeni – njihovi proteini sadrže iste domene; Kolokalizacija – izražavaju se u istom tkivu ili su njihovi proteini prisutni na istoj subćelijskoj lokaciji; Putanja – učestvuju u istoj biokemijskoj reakciji unutar puta; Predviđena interakcija – predviđene funkcionalne veze, često putem ortologije, gdje se interakcije iz jednog organizma prenose na drugi.

Funkcionalnom analizom četiri zajednička gena za organske rastvarače unutar pogona A (CASP3, CXCL8, HMOX1 i MAPK1) izdvojene su najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente, molekularni putevi i bolesti (Tabela 57).

Tabela 57. Rezultati funkcionalne analize gena zajedničkih za organske rastvarače unutar pogona A (toluen, stiren, acetaldehid, acetatna kiselina, formaldehid, etanol, butanol i izopropanol) prikazani kroz njihove molekularne funkcije, biološke procese, ćelijske komponente, molekularne puteve i povezane bolesti (*ToppGene Suite* (<https://toppgene.cchmc.org>)).

<i>Kategorija</i>	<i>ID</i>	<i>Naziv</i>	<i>p-vrijednost</i>	<i>Broj gena</i>
<i>Molekularna funkcija</i>	GO:0004392	aktivnost hem-oksigenaze	4.006E-4	1
	GO:0016005	aktivator fosfolipaze A2	4.006E-4	1
	GO:0005153	vezivanje za receptor interleukina-8	6.009E-4	1
	GO:0005126	vezivanje za receptor citokina	1.541E-3	2
	GO:0004630	aktivnost fosfolipaze D	1.602E-3	1
<i>Biološki proces</i>	GO:0035094	odgovor na nikotin	8.424E-8	3
	GO:0000302	odgovor na reaktivne vrste kiseonika	6.645E-6	3
	GO:0002685	regulacija migracije leukocita	8.498E-6	3
	GO:0033993	odgovor na lipide	8.837E-6	4
	GO:0035295	razvoj cjevastih struktura	2.126E-5	4
<i>Ćelijska komponenta</i>	GO:0005901	kaveola	1.665E-4	2
	GO:0044853	raft plazma membrane	2.920E-4	2
	GO:0045121	membranski raft	1.753E-3	2
	GO:0098857	membranski mikrodomen	1.773E-3	2
	GO:0031264	kompleks koji indukuje signalne puteve ćelijske smrti	2.103E-3	1
<i>Molekularni put</i>	M240	signalni put sindekan 2	4.668E-8	3
	M39818	signalizacija IL-18	1.376E-7	4
	M48074	signalizacija IL-26	1.386E-7	3
	M48052	signalizacija posredovana urotensinom II	4.474E-7	3
	M39441	signalni put kortikotropin-oslobađajućeg hormona	1.071E-6	3
<i>Bolesti</i>	DOID:3525	infarkt srednje moždane arterije	1.324E-8	3
	C0035126	reperfuziona povreda	1.059E-7	3
	C0155862	streptokokna upala pluća	2.067E-7	2
	DOID:11394	sindrom akutnog respiratornog distresa	9.093E-7	2

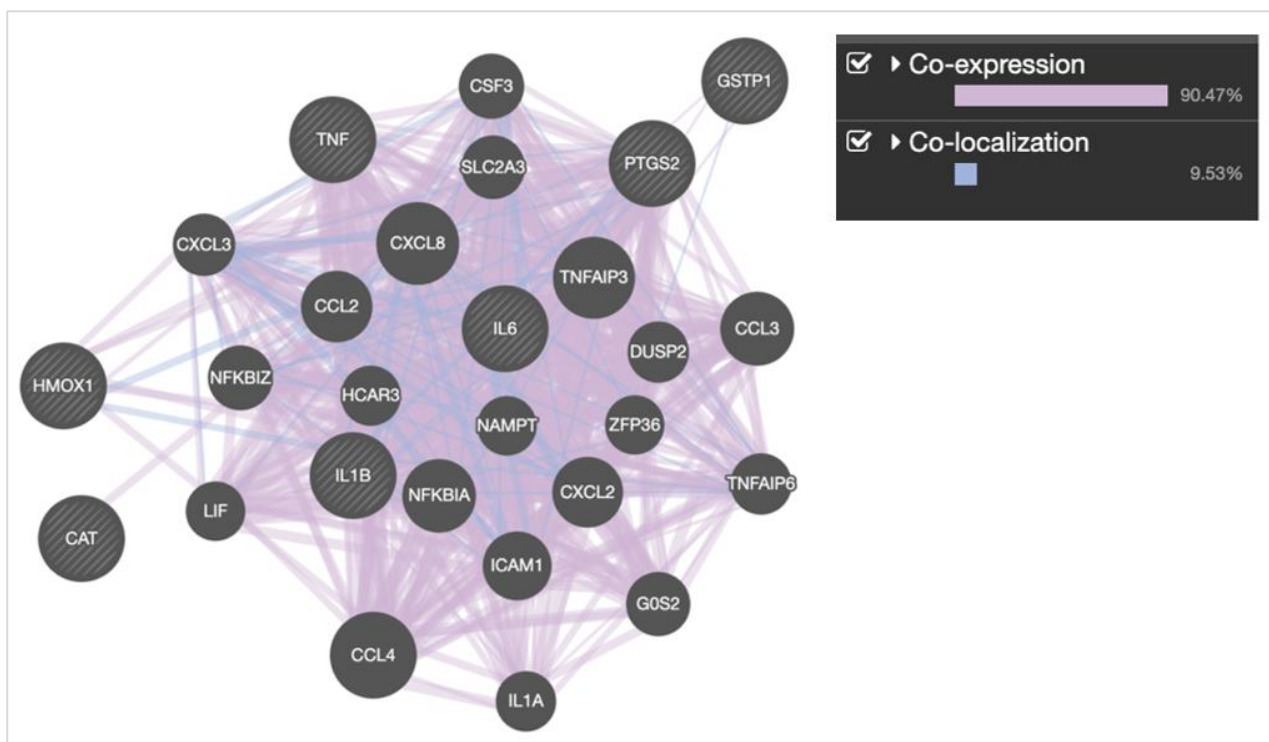
Uzimajući u obzir sve gene sa kojima ispitivani organski rastvarači u pogonu A ostvaruju interakcije, identifikovan je zbirni skup od 13 112 gena. Funkcionalnom analizom ovog zbirnog skupa izdvojene su najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente, molekularni putevi i povezane bolesti (Tabela 58).

Tabela 58. Rezultati funkcionalne analize zbirnog skupa gena sa kojima ispitivani organski rastvarači interaguju: molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente, molekularni putevi i bolesti (*ToppGene Suite* (<https://toppgene.cchmc.org>)).

Kategorija	ID	Naziv	p-vrijednost	Broj gena
Molekularna funkcija	GO:0019900	vezivanje za kinazu	3.593E-41	699
	GO:0030554	vezivanje adenil nukleotida	1.401E-40	1137
	GO:0032553	vezivanje ribonukleotida	2.401E-40	1298
	GO:0032555	vezivanje purinskog ribonukleotida	1.667E-39	1284
	GO:0019904	vezivanje specifično za proteinske domene	2.481E-38	634
Biološki proces	GO:0009719	odgovor na endogeni stimulus	5.790E-105	1422
	GO:0043067	regulacija programirane ćelijske smrti	1.217E-96	1365
	GO:0042981	regulacija apoptotskog procesa	2.832E-92	1323
	GO:0009967	pozitivna regulacija signalne transdukcije	5.234E-91	1310
	GO:0007267	međućelijska signalizacija	8.440E-87	1156
Ćelijska komponenta	GO:0045202	sinapsa	3.080E-147	1507
	GO:0036477	somatodendrijska oblast	1.775E-96	951
	GO:0043005	projekcija neurona	1.780E-93	1229
	GO:0098794	postsinapsa	1.218E-90	807
	GO:0098978	glutamatergička sinapsa	9.458E-88	671
Molekularni put	MM14563	metabolizam	1.634E-42	1335
	M39729	VEGFA-VEGFR2 signalizacija	1.316E-40	373
	M27827	ćelijski odgovori na stimuluse	3.559E-37	644
	M48302	putevi povezani sa karcinogenezom	5.975E-37	422
	M874	signalizacija interleukinima	7.712E-32	389
Bolesti	C0036341	šizofrenija	7.957E-160	689
	C0023893	ciroza jetre	1.015E-155	622
	C0006142	maligni tumor dojke	2.242E-136	762
	C0033578	karcinom prostate	5.645E-120	491
	C0376358	maligni tumor prostate	4.379E-119	490

4.10.1.2. Toksikogenomička analiza hepatotoksičnosti u pogonu A

Utvrđeno je da toluen interaguje sa 67 gena povezanih sa hepatotoksičnošću, stiren sa 26, acetaldehid sa 21, metanska kiselina sa 5, acetatna kiselina sa 29, formaldehid sa 99, etanol sa 253, butanol sa 149, aceton sa 7, metil izobutil keton sa 2 i metil etil keton sa 2 gena, dok za izopropanol nisu bili dostupni podaci povezani sa hepatotoksičnošću. Iz analize presjeka isključeni su organski rastvarači koji su interagovali sa manje od 10 gena (metanska kiselina, aceton i metil izobutil keton), jer bi njihovo uključivanje, usljed malog broja evidentiranih genskih interakcija, dovelo do izrazito restriktivnog presjeka i ograničilo mogućnost identifikacije stabilnog i biološki relevantnog skupa zajedničkih gena. Kao zajednički geni za preostale rastvarače identifikovani su **CAT**, **GSTP1**, **HMOX1**, **IL1B**, **IL6**, **PTGS2** i **TNF**. Ovaj skup gena funkcionalno dominantno upućuje na mehanizme oksidativnog stresa, inflamatornog odgovora i regulacije ćelijskog oštećenja u kontekstu hepatotoksičnosti. Analiza mreže interakcija pokazala je da je većina veza među ovim genima bila zasnovana na koekspresiji (90,47%), dok je manji dio interakcija pripadao kolokalizaciji (9,53%).



Slika 2. Mreža interakcija zajedničkih gena povezanih sa hepatotoksičnošću za ispitivane organske rastvarače u pogonu A, sa 20 pridruženih srodnih gena (*GeneMANIA* (<https://genemania.org>)).

Koekspresija označava gene sa sličnim obrascima ekspresije u studijama genske ekspresije, dok kolokalizacija označava gene čiji se produkti ispoljavaju u istom tkivu ili na istoj subćelijskoj lokaciji.

Funkcionalna analiza zajedničkih gena povezanih sa hepatotoksičnošću za organske rastvarače prisutne u pogonu A izdvojila je najznačajnije molekularne funkcije, biološke procese, ćelijske komponente i signalne puteve (Tabela 59). Među dominantnim biološkim procesima izdvojeni su procesi povezani sa antioksidativnom odbranom, akutnim inflamatornim odgovorom i produkcijom hemokina, dok su među najznačajnijim signalnim putevima identifikovani signalizacija posredovana interleukinom-4 i interleukinom-13, Nrf2-posredovani odgovori i NF- κ B signalizacija.

Tabela 59. Rezultati funkcionalne analize gena zajedničkih za organske rastvarače i povezanih sa hepatotoksičnošću izazvanom izloženošću hemikalijama – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente i molekularni putevi (*ToppGene Suite* (<https://toppgene.cchmc.org>)).

<i>Kategorija</i>	<i>ID</i>	<i>Naziv</i>	<i>p-vrijednost</i>	<i>Broj gena</i>
<i>Molekularna funkcija</i>	GO:0004601	aktivnost peroksidaze	1.142E-6	3
	GO:0016684	aktivnost oksidoreduktaze koja djeluje na peroksid kao akceptor	1.252E-6	3
	GO:0016209	antioksidativna aktivnost	3.835E-6	3
	GO:0020037	vezivanje hema	1.539E-5	3
	GO:0046906	vezivanje tetrapirola	1.858E-5	3
<i>Biološki proces</i>	GO:0002673	regulacija akutnog inflamatornog odgovora	6.490E-12	5
	GO:0032642	regulacija proizvodnje hemokina	1.569E-10	5
	GO:0032602	proizvodnja hemokina	2.317E-10	5
	GO:0002526	akutni inflamatorni odgovor	3.101E-10	5
	GO:0002675	pozitivna regulacija akutnog inflamatornog odgovora	5.173E-10	4
<i>Ćelijska komponenta</i>	GO:0045121	membranski raft	1.712E-4	3
	GO:0030141	sekretorne granule	1.712E-4	4
	GO:0098857	membranski mikrodomen	1.740E-4	3
	GO:0062151	kompleks katalaze	3.349E-4	1
	GO:0099503	sekretorna vezikula	3.801E-4	4
<i>Molekularni put</i>	M39473	Putevi povezani sa efektima nanočestica	8.227E-11	4
	M39385	mreža selenijumskih mikronutrijenata	1.562E-10	5
	M27609	Signalizacija posredovana interleukinom-4 i interleukinom-13	5.733E-10	5
	M42560	Nrf2-posredovani antivirusni i antiinflamatorni odgovori	7.616E-10	4
	M39529	NF-kB signalizacija povezana sa ćelijskim preživljavanjem	1.108E-9	4

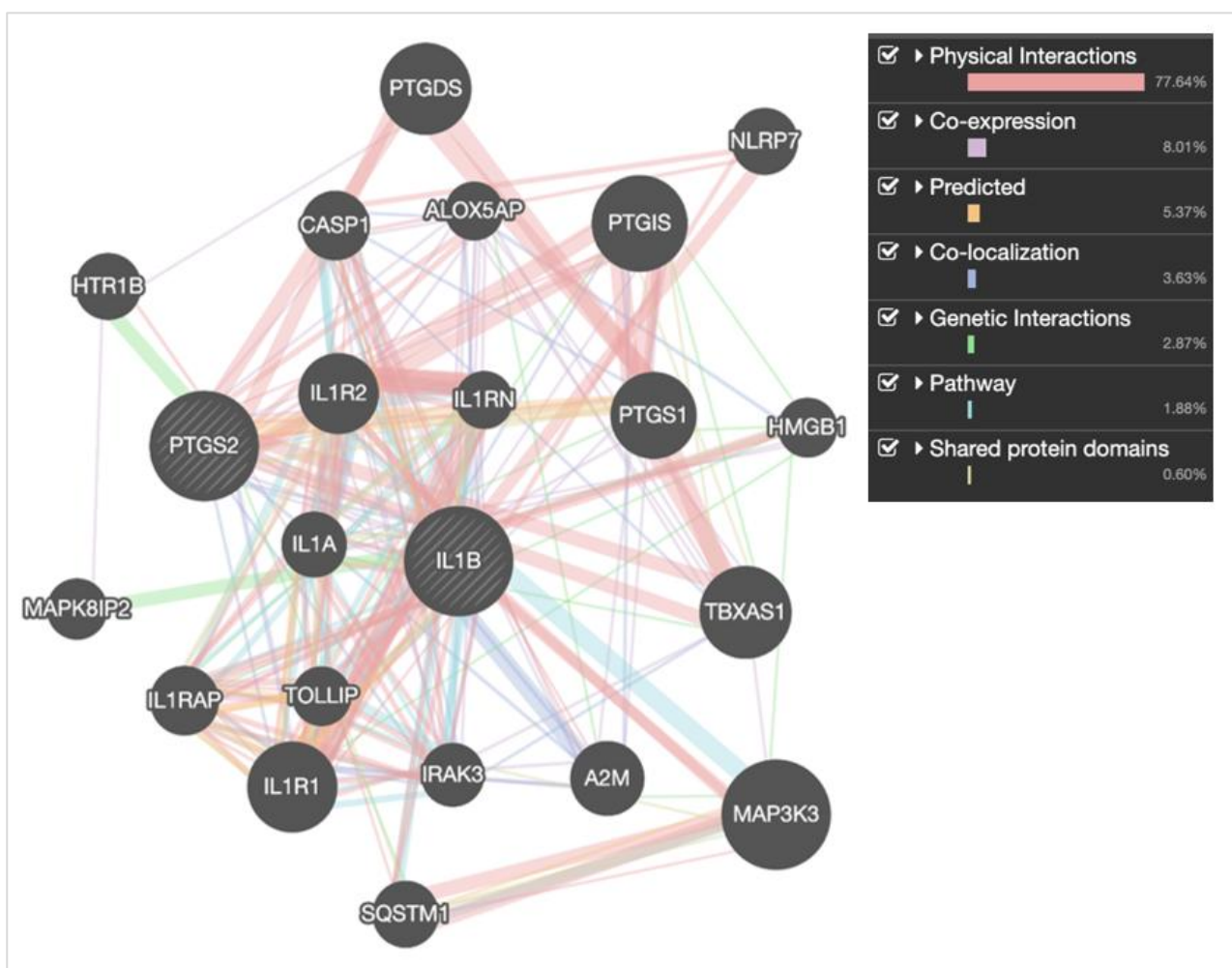
Kada se uzmu u obzir svi geni povezani sa ispitivanim organskim rastvaračima u pogonu A, koji su istovremeno povezani sa hepatotoksičnošću, identifikovan je zbirni skup od 304 gena. Funkcionalna analiza ovog skupa izdvojila je najznačajnije molekularne funkcije, biološke procese, ćelijske komponente i molekularne puteve (Tabela 60). Za razliku od analize zajedničkih gena, analiza zbirnog skupa ukazala je na širi spektar funkcionalnih kategorija, uključujući procese povezane sa oksidoreduktaznom aktivnošću, odgovorom na supstance koje sadrže kiseonik, biološkim oksidacijama i metabolizmom ksenobiotika posredovanim citohromom P450.

Tabela 60. Rezultati funkcionalne analize svih gena povezanih sa hepatotoksičnošću sa kojima ispitivani organski rastvarači ostvaruju interakciju – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente i molekularni putevi (*ToppGene Suite* (<https://toppgene.cchmc.org>)).

Kategorija	ID	Naziv	p-vrijednost	Broj gena
Molekularne funkcije	GO:0030371	aktivnost represora translacije	7.166E-30	44
	GO:1903231	represorska aktivnost posredovana sparivanjem sa iRNK	8.368E-30	42
	GO:0045182	aktivnost regulatora translacije	1.042E-24	44
	GO:0016491	aktivnost oksidoreduktaze	1.162E-20	51
	GO:0003729	vezivanje za iRNK	2.331E-19	47
Biološki procesi	GO:2000145	regulacija motiliteta ćelija	5.013E-33	83
	GO:0040012	regulacija lokomocije	6.669E-32	83
	GO:0030334	regulacija migracije ćelija	1.672E-31	79
	GO:1901701	ćelijski odgovor na supstance koje sadrže kiseonik	1.891E-31	86
	GO:0006082	metabolički proces organskih kiselina	3.464E-31	74
Ćelijske komponente	GO:0016442	RISC kompleks	8.775E-26	44
	GO:0031332	RNAI efektor kompleks	9.679E-26	44
	GO:0034774	lumen sekretorne granule	1.038E-13	27
	GO:0060205	lumen citoplazmatskih vezikula	1.500E-13	27
	GO:0031983	lumen vezikula	1.734E-13	27
Molekularni putevi	M39428	metaput nuklearnih receptora	3.411E-29	47
	M47806	TCDD → AHR signalni put	2.513E-17	13
	M10320	oksidativne biotransformacije	1.022E-16	29
	M16794	metabolizam ksenobiotika posredovan CYP450	4.366E-16	18
	M39617	metabolizam folata	6.396E-15	17

4.10.1.3. Toksikogenomička analiza hematotoksičnosti u pogonu A

Ekstrahovani su geni povezani sa hematotoksičnošću za sljedeće ispitivane organske rastvarače: toluen (83), stiren (40), acetaldehid (47), acetatna kiselina (77), formaldehid (279), etanol (434), butanol (79), aceton (7), izopropanol (13) i metil etil keton (1). Metanska kiselina, za koju su identifikovana svega 4 gena, isključena je iz dalje analize jer njeno uključivanje nije omogućavalo identifikaciju presjeka zajedničkih gena, dok za metil izobutil keton nisu bili dostupni odgovarajući podaci. Analiza zajedničkih gena pokazala je da su samo dva gena povezana sa hematotoksičnošću bila zajednička svim ispitivanim organskim rastvaračima, i to **IL1B** i **PTGS2**. Na Slici 3 prikazana je mreža interakcija ova dva zajednička gena sa 20 pridruženih funkcionalno povezanih gena, pri čemu su dominantan tip veza činile fizičke interakcije (77,64%).



Slika 3. Mreža interakcija gena zajedničkih za ispitivane organske rastvarače i povezanih sa hematotoksičnošću, sa 20 pridruženih srodnih gena (*GeneMANIA* (<https://genemania.org>)). Fizička interakcija – proteini su identifikovani kao međusobno interagujući u studijama protein–protein interakcija; genetička interakcija – geni su funkcionalno povezani ukoliko efekat mutacije jednog gena zavisi od mutacije drugog gena; zajednički proteinski domeni – proteinski produkti sadrže iste strukturne domene; kolokalizacija – geni se ekspimiraju u istom tkivu ili su njihovi proteinski produkti prisutni u istoj subćelijskoj lokalizaciji; putanja – geni učestvuju u istoj biohemijskoj reakciji ili u okviru istog signalnog/metaboličkog puta; predviđena interakcija – funkcionalne veze predviđene na osnovu bioinformatičkih modela, često putem ortologije, pri čemu se poznate interakcije iz jednog organizma prenose na drugi.

Funkcionalna analiza gena zajedničkih za ispitivane organske rastvarače u pogonu A i povezanih sa hematotoksičnošću (IL1B i PTGS2) izdvojila je najznačajnije molekularne funkcije, biološke procese, molekularne puteve i bolesti (Tabela 61). Zbog ograničenog broja zajedničkih gena nisu identifikovane statistički značajne ćelijske komponente. Među najznačajnijim terminima izdvojeni su procesi povezani sa inflamacijom, biosintezom prostaglandina, regulacijom nastanka groznice i oksidoreduktaznom aktivnošću, dok su među molekularnim putevima identifikovani NF- κ B, IL-10 i IL-17A signalizacija.

Tabela 61. Rezultati funkcionalne analize gena zajedničkih za ispitivane organske rastvarače u pogonu A i povezanih sa hematotoksičnošću – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, molekularni putevi i bolesti (*ToppGene Suite* (<https://toppgene.cchmc.org>))

Kategorija	ID	Naziv	p-vrijednost	Broj gena
Molekularna funkcija	GO:0004666	aktivnost prostaglandin–endoperoksid sintaze	2.003E–4	1
	GO:0005149	vezivanje za interleukin–1 receptor	2.102E–3	1
	GO:0016702	oksidoreduktazna aktivnost, djelovanje na pojedinačne donore sa inkorporacijom kiseonika (dva atoma)	2.503E–3	1
	GO:0016701	oksidoreduktazna aktivnost, djelovanje na pojedinačne donore sa inkorporacijom kiseonika	2.603E–3	1
	GO:0004601	aktivnost peroksidaze	6.500E–3	1
Biološki proces	GO:0031622	pozitivna regulacija nastanka groznice	1.692E–7	2
	GO:0031394	pozitivna regulacija biosinteze prostaglandina	1.692E–7	2
	GO:2001280	pozitivna regulacija biosinteze nezasićenih masnih kiselina	2.586E–7	2
	GO:0031620	regulacija nastanka groznice	2.586E–7	2
	GO:0031652	pozitivna regulacija stvaranja toplote	4.278E–7	2
Molekularni put	M39529	fotodinamičkom terapijom indukovana NF–kB signalizacija preživljavanja	5.989E–6	2
	M27605	IL–10 signalizacija	9.964E–6	2
	M39385	selenijumska mikronutritivna mreža	3.679E–5	2
	MM16642	sveobuhvatna IL–17A signalizacija	6.034E–5	2
Bolesti	DOID:10247	pleuritis	2.297E–8	2
	DOID:1679	cistitis	6.432E–8	2
	C0178824	reaktivna hiperemija	1.792E–7	2
	C0042484	venska kongestija	1.792E–7	2

Pored analize zajedničkih gena, razmatran je i zbirni skup svih gena povezanih sa hematotoksičnošću sa kojima ispitivani organski rastvarači u pogonu A ostvaruju interakcije. Na taj način identifikovana su 662 jedinstvena gena. Funkcionalna analiza ovog zbirnog skupa izdvojila je najznačajnije molekularne funkcije, biološke procese, ćelijske komponente i molekularne puteve (Tabela 62). Među najznačajnijim molekularnim funkcijama izdvojeni su termini povezani sa vezivanjem za signalne receptore, koregulatore transkripcije i transkripcione faktore. Na nivou bioloških procesa dominirali su termini povezani sa aktivacijom ćelija, hematopoezom, regulacijom programirane ćelijske smrti, regulacijom imunskog odgovora i apoptozom. Među ćelijskim komponentama izdvajale su se površina ćelije, membranske strukture i sekretorni granuli, uključujući alfa granule trombocita. Najznačajniji molekularni putevi obuhvatali su puteve u kanceru, IL-4/IL-13 signalizaciju, citokinsku signalizaciju u imunskom sistemu i PI3K/AKT signalizaciju.

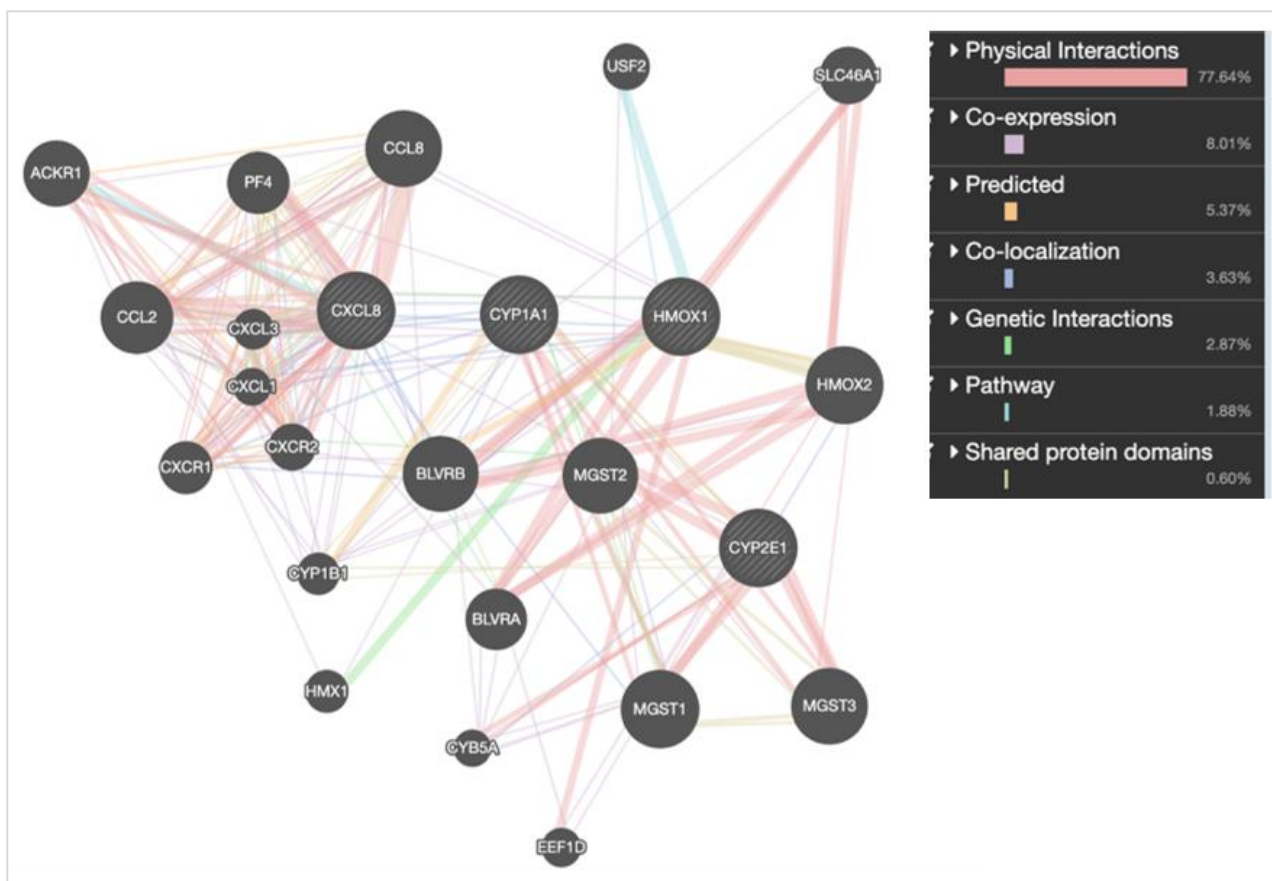
Tabela 62. Rezultati funkcionalne analize zbirnog skupa gena za organske rastvarače i povezanih sa hematotoksičnošću – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente i molekularni putevi (*TopGene Suite* (<https://toppgene.cchmc.org>)).

<i>Kategorija</i>	<i>ID</i>	<i>Naziv</i>	<i>p-vrijednost</i>	<i>Broj gena</i>
<i>Molekularna funkcija</i>	GO:0005102	vezivanje za receptor za signalizaciju	1.052E-23	121
	GO:0001221	vezivanje za koregulator transkripcije	4.676E-18	29
	GO:0008134	vezivanje za transkripcioni faktor	1.268E-16	64
	GO:0140677	aktivatorska aktivnost molekulske funkcije	8.736E-16	84
	GO:0140297	vezivanje za DNK–transkripcioni faktor	9.462E-16	54
<i>Biološki proces</i>	GO:0001775	aktivacija ćelija	7.075E-74	171
	GO:0030097	hematopoeza	1.206E-73	163
	GO:0043067	regulacija programirane ćelijske smrti	3.320E-66	190
	GO:0002682	regulacija imunskog odgovora	9.379E-64	184
	GO:0042981	regulacija apoptoze	8.642E-63	183
<i>Ćelijska komponenta</i>	GO:0009986	površina ćelije	4.371E-28	98
	GO:0098552	membranska strana	7.207E-24	80
	GO:0009897	spoljašnja strana plazma membrane	4.190E-23	60
	GO:0030141	sekretorni granulum	9.925E-19	78
	GO:0031091	alfa granula trombocita	5.855E-18	24
<i>Molekularni put</i>	M12868	skup signalnih puteva uključenih u nastanak i progresiju kancera	9.317E-42	77
	M27609	IL-4 i IL-13 signalizacija	1.868E-33	43
	M39736	PI3K/AKT signalizacija	9.810E-28	63
	M1060	citokinska signalizacija u imunskom sistemu	1.521E-31	103

4.10.2. Toksikogenomička analiza organskih rastvarača u proizvodnom pogonu B

4.10.2.1. Ekstrakcija gena, analiza presjeka i mreža interakcija zajedničkih gena – pogon B

Ekstrahovani su geni za sve ispitivane organske rastvarače prisutne u pogonu B: m-ksilen (36), o-ksilen (52), n-heksan (140), n-heptan (0), cikloheksan (4), toluen (2585), acetaldehid (552), metanska kiselina (18), acetatna kiselina (350), etanol (9504), aceton (31), izopropanol (62), metil etil keton (5), metil izobutil keton (2), dimetil sulfid (0) i dimetil disulfid (0). Iz analize presjeka isključeni su organski rastvarači koji su interagovali sa manje od 40 gena, jer njihovo uključivanje nije omogućavalo identifikaciju zajedničkih gena, kao i oni za koje u CTD bazi nisu bili dostupni odgovarajući podaci. Analizom presjeka izdvojena su 4 zajednička gena za rastvarače u pogonu B: **CXCL8, CYP1A1, CYP2E1 i HMOX1**. Mreža interakcija ovih gena i 20 pridruženih srodnih gena pokazala je dominantnu zastupljenost fizičkih interakcija (77,64%), dok su rjeđe bile zastupljene koekspresija (8,01%) i predviđene interakcije (5,37%) (Slika 4).



Slika 4. Mreža interakcija gena zajedničkih za organske rastvarače iz pogona B (o-ksilen, n-heksan, toluen, acetaldehid, acetatna kiselina, etanol i izopropanol), sa 20 pridruženih srodnih gena (*GeneMANIA* (<https://genemania.org>)). Fizička interakcija – proteini su identifikovani kao međusobno interagujući u studijama protein–protein interakcija; koekspresija – geni pokazuju slične nivoe ekspresije u studijama genske ekspresije; predviđena interakcija – funkcionalne veze predviđene na osnovu bioinformatičkih modela, često putem ortologije, pri čemu se poznate interakcije iz jednog organizma prenose na drugi; kolokalizacija – geni se ekspimiraju u istom tkivu ili su njihovi proteinski produkti prisutni u istoj subćelijskoj lokalizaciji; genetička interakcija – geni su funkcionalno povezani ukoliko efekat mutacije jednog gena zavisi od mutacije drugog gena; putanja – geni učestvuju u istoj biohemijskoj reakciji ili u okviru istog signalnog/metaboličkog puta; zajednički proteinski domeni – proteinski produkti sadrže iste strukturne domene.

Funkcionalnom analizom 4 zajednička gena za organske rastvarače (CXCL8, CYP1A1, CYP2E1 i HMOX1) izdvojene su najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente, molekularni putevi i bolesti (Tabela 63).

Tabela 63. Rezultati funkcionalne analize gena zajedničkih za organske rastvarače (o–ksilen, n–heksan, toluen, acetaldehid, acetatna kiselina, etanol, izopropanol) prikazani kroz njihove molekularne funkcije, biološke procese, ćelijske komponente, molekularne puteve i povezane bolesti (*ToppGene Suite* (<https://toppgene.cchmc.org>)).

Kategorija	ID	Naziv	p-vrijednost	Broj gena
Molekularna funkcija	GO:0016712	oksidoreduktazna aktivnost koja djeluje na uparene donore uz inkorporaciju ili redukciju molekulskog kiseonika	5.545E–8	3
	GO:0120502	omega–1 hidroksilaza aktivnost masnih kiselina	3.009E–7	2
	GO:0120319	omega–1 hidroksilaza aktivnost dugolančanih masnih kiselina	3.009E–7	2
	GO:0004497	monoooksigenaza aktivnost	7.413E–7	3
	GO:0020037	vezivanje za hem	1.789E–6	3
Biološki proces	GO:0120252	metabolizam ugljovodonika	7.895E–7	2
	GO:0002933	hidroksilacija lipida	1.015E–6	2
	GO:0019373	P450 epoksigenazni put	6.508E–6	2
	GO:0042759	biosinteza dugolančanih masnih kiselina	1.143E–5	2
	GO:0046685	odgovor na supstancu koja sadrži arsen	1.874E–5	2
Ćelijska komponenta	GO:0031966	mitohondrijska membrana	2.747E–4	3
	GO:0005740	mitohondrijski omotač	3.203E–4	3
	GO:0005789	membrana endoplazmatskog retikuluma	9.008E–4	3
	GO:0098827	pododjeljak endoplazmatskog retikuluma	9.132E–4	3
	GO:0042175	membrana jedra i membrana endoplazmatskog retikuluma	9.726E–4	3
Molekularni put	MM15833	omega-oksidacija masnih kiselina	2.715E–6	2
	M39717	omega-oksidacija masnih kiselina	6.333E–6	2
	M39473	pregled efekata nanočestica	1.031E–5	2
	M27889	biosinteza specijalizovanih prorezolutivnih medijatora	1.031E–5	2
	M39631	metabolizam tamoksifena	1.266E–5	2
Bolesti	DOID:552	pneumonija	5.230E–10	3
	C0024117	hronična opstruktivna bolest pluća COPD	5.094E–9	3
	C1527303	hronična opstrukcija protoka vazduha	5.094E–9	3
	DOID:3083	hronična opstruktivna bolest pluća COPD	3.704E–8	3
	C1383860	hipertrofija srca	8.257E–8	3

Najznačajnije molekularne funkcije zajedničkih gena odnosile su se na oksidoreduktaznu i monoooksigenaznu aktivnost, kao i na vezivanje za hem. Na nivou bioloških procesa dominirali su termini povezani sa metabolizmom ugljovodonika, hidroksilacijom lipida, P450 epoksigenaznim putem i biosintezom dugolančanih masnih kiselina. Među ćelijskim komponentama izdvajale su se mitohondrijska membrana, mitohondrijski omotač i membrana endoplazmatskog retikuluma. Najznačajniji molekularni putevi uključivali su omega-oksidaciju masnih kiselina, biosintezu specijalizovanih prorezolutivnih medijatora i metabolizam tamoksifena, dok su među povezanim bolestima izdvojeni pneumonija i hronična opstruktivna bolest pluća.

Pored analize zajedničkih gena, razmatran je i zbirni skup svih gena sa kojima ispitivani organski rastvarači u pogonu B ostvaruju interakcije, pri čemu je identifikovano ukupno 8575 gena. Funkcionalna analiza ovog skupa izdvojila je najznačajnije molekularne funkcije, biološke procese, ćelijske komponente, molekularne puteve i povezane bolesti (Tabela 64). Među najznačajnijim molekularnim funkcijama izdvojeni su termini povezani sa vezivanjem za kinaze, proteinske domene, adenil-nukleotide, proteinske kinaze i ribonukleotide. Na nivou bioloških procesa dominirali su termini povezani sa odgovorom na endogene stimuluse, međućelijskom signalizacijom, regulacijom programirane ćelijske smrti, ćelijskim odgovorom na endogene stimuluse i regulacijom apoptotskog procesa. Među ćelijskim komponentama izdvajale su se sinapsa, somatodendritička oblast, postsinapsa, neuronska projekcija i glutamatergička sinapsa. Najznačajniji molekularni putevi uključivali su metabolizam, VEGFA–VEGFR2 signalizaciju, signalne puteve povezane sa nastankom i progresijom kancera, razvoj nervnog sistema i ćelijske odgovore na stimuluse. Među povezanim bolestima izdvojeni su šizofrenija, eksperimentalna ciroza jetre, maligni tumor dojke, maligni tumor prostate i neoplazme prostate.

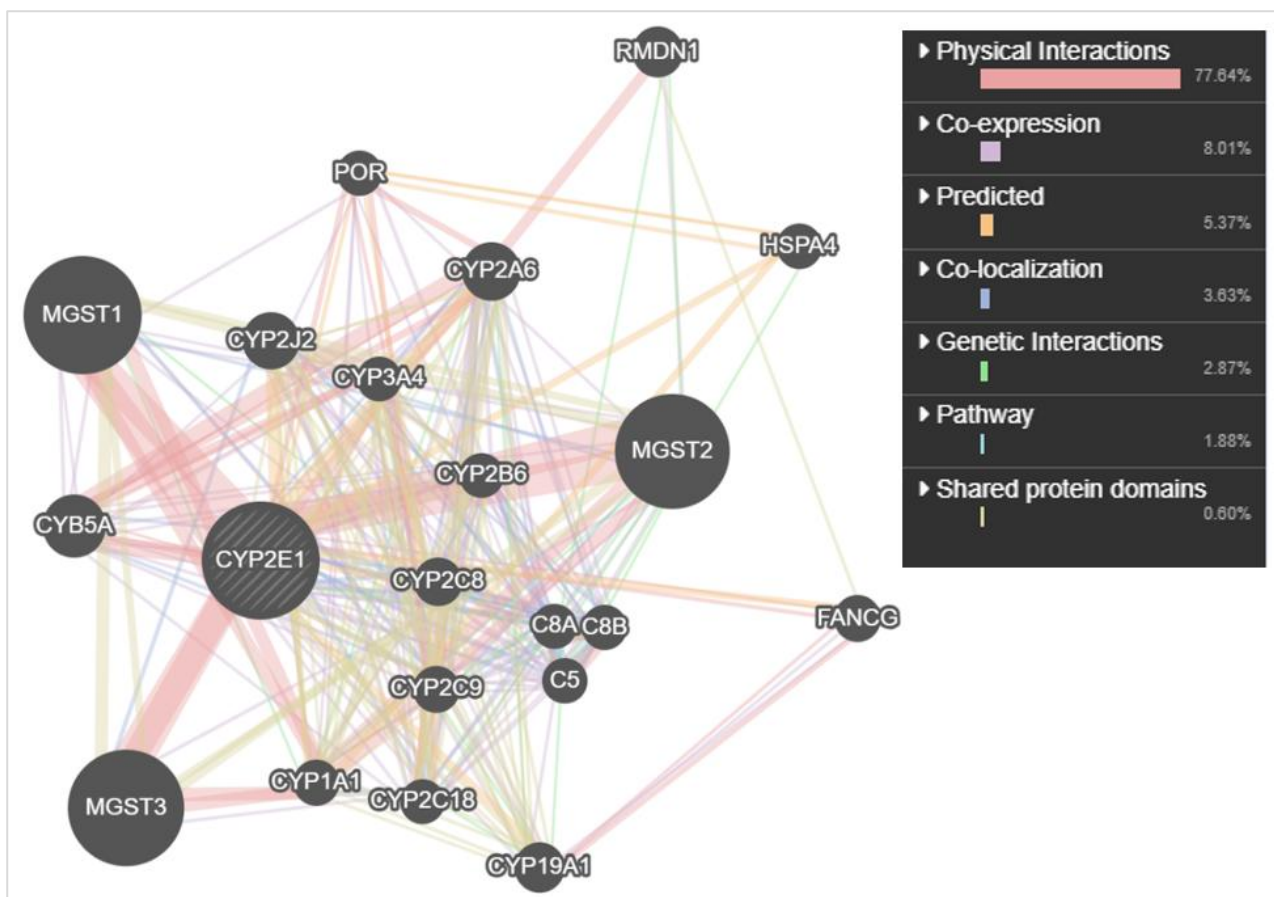
Tabela 64. Rezultati funkcionalne analize zbirnog skupa gena sa kojima ispitivani organski rastvarači ostvaruju interakciju – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente, molekularni putevi i povezane bolesti (*ToppGene Suite* (<https://toppgene.cchmc.org>)).

Kategorija	ID	Naziv	p-vrijednost	Broj gena
Molekularna funkcija	GO:0019900	vezivanje za kinazu	1.178E-47	627
	GO:0019904	vezivanje specifično za proteinske domene	8.916E-44	568
	GO:0030554	vezivanje adenil nukleotida	4.950E-42	984
	GO:0019901	vezivanje za proteinsku kinazu	6.980E-41	560
	GO:0032553	vezivanje ribonukleotida	7.135E-40	1112
Biološki proces	GO:0009719	odgovor na endogeni stimulans	4.749E-127	1295
	GO:0007267	međućelijska signalizacija	1.124E-116	1077
	GO:0043067	regulacija programirane ćelijske smrti	1.362E-104	1215
	GO:0071495	ćelijski odgovor na endogeni stimulans	5.386E-104	1096
	GO:0042981	regulacija apoptotskog procesa	6.520E-99	1175
Ćelijska komponenta	GO:0045202	sinapsa	4.125E-194	1416
	GO:0036477	somatodendritička oblast	4.727E-121	888
	GO:0098794	postsinapsa	2.004E-120	768
	GO:0043005	neuronska projekcija	6.127E-114	1123
	GO:0098978	glutamatergička sinapsa	1.480E-111	638
Molekularni put	MM14563	metabolizam	2.269E-53	1206
	M39729	VEGFA-VEGFR2 signalizacija	6.995E-43	344
	M48302	put povezan sa karcinogenezom	7.198E-41	389
	M29853	razvoj nervnog sistema	3.275E-40	430
	M27827	ćelijski odgovori na stimuluse	1.560E-38	578
Bolest	C0036341	šizofrenija	5.396E-160	628
	C0023893	eksperimentalna ciroza jetre	3.783E-152	565
	C0006142	maligni tumor dojke	1.296E-122	665
	C0376358	maligni tumor prostate	3.164E-114	442
	C0033578	neoplazme prostate	3.164E-114	442

4.10.2.2. Toksikogenomička analiza hepatotoksičnosti u pogonu B

Ekstrahovani su geni povezani sa hepatotoksičnošću za sljedeće ispitivane organske rastvarače: m-ksilen (12), o-ksilen (18), n-heksan (8), n-heptan (0), cikloheksan (0), toluen (67), acetaldehid (21), metanska kiselina (5), acetatna kiselina (29), etanol (253), aceton (7), izopropanol (10), metil etil keton (2), metil izobutil keton (2), dimetil sulfid (0) i dimetil disulfid (0). Analizom hepatotoksičnosti utvrđeno je da je jedini zajednički gen za organske rastvarače koji su interagovali sa 10 ili više gena povezanih sa oštećenjem jetre bio **CYP2E1**.

Funkcionalna analiza gena CYP2E1 pokazala je povezanost sa molekularnim funkcijama i biološkim procesima relevantnim za oksidativni metabolizam, biotransformaciju ksenobiotika i metabolizam lipidnih medijatora, kao i sa putevima uključenim u metabolizam acetaminofena i benzena. Zbog unosa samo jednog gena nije bilo moguće identifikovati statistički značajne ćelijske komponente. Na Slici 5 prikazana je mreža interakcija gena CYP2E1 sa 20 srodnih gena, pri čemu su dominantan tip interakcija bile fizičke interakcije (77,64%).



Slika 5. Mreža interakcija zajedničkog gena za organske rastvarače iz pogona B (**CYP2E1**) sa 20 pridruženih srodnih gena (*GeneMANIA* (<https://genemania.org>)). Fizička interakcija – proteini su identifikovani kao međusobno interagujući u studijama protein–protein interakcija; koekspresija – geni pokazuju slične obrasce ekspresije u studijama genske ekspresije; predviđena interakcija – funkcionalne veze predviđene na osnovu bioinformatičkih modela, često putem ortologije, pri čemu se poznate interakcije iz jednog organizma prenose na drugi; kolokalizacija – geni se ekspimiraju u istom tkivu ili su njihovi proteinski produkti prisutni u istoj subćelijskoj lokalizaciji; genetička interakcija – geni su funkcionalno povezani ukoliko efekat mutacije jednog gena zavisi od mutacije drugog gena; putanja – geni učestvuju u istoj biohemijskoj reakciji ili u okviru istog signalnog/metaboličkog puta; zajednički proteinski domeni – proteinski produkti sadrže iste strukturne domene.

Pored analize zajedničkih gena, razmatran je i zbirni skup svih gena povezanih sa hepatotoksičnošću sa kojima ispitivani organski rastvarači u pogonu B ostvaruju interakcije. Na taj način identifikovan je zbirni skup od 276 jedinstvenih gena. Funkcionalna analiza ovog skupa izdvojila je najznačajnije molekularne funkcije, biološke procese, ćelijske komponente i molekularne puteve (Tabela 65). Među najznačajnijim terminima izdvojene su oksidoreduktazna i antioksidativna aktivnost, metabolički procesi povezani sa organskim kiselinama i jedinjenjima koja sadrže kiseonik, kao i molekularni putevi posredovani nuklearnim receptorima, AHR signalizacijom i metabolizmom ksenobiotika putem CYP450.

Tabela 65. Rezultati funkcionalne analize zbirnog skupa gena za organske rastvarače unutar pogona B i povezanih sa hepatotoksičnošću – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente i molekularni putevi (*TopGene Suite* (<https://toppgene.cchmc.org>)).

Kategorija	ID	Naziv	p-vrijednost	Broj gena
Molekularna funkcija	GO:0016491	oksidoreduktazna aktivnost	1.177E-21	50
	GO:0030371	aktivnost represora translacije	7.331E-19	32
	GO:1903231	represorska aktivnost posredovana sparivanjem sa iRNK	2.199E-18	30
	GO:0045182	aktivnost regulatora translacije	2.693E-15	32
	GO:0016209	antioksidativna aktivnost	1.112E-13	16
Biološki proces	GO:0006082	metabolizam organskih kiselina	1.346E-32	72
	GO:0043436	metabolizam okso-kiselina	6.874E-32	71
	GO:0019752	metabolizam karboksilnih kiselina	1.262E-31	70
	GO:1901701	ćelijski odgovor na jedinjenja koja sadrže kiseonik	4.635E-31	81
	GO:2000145	regulacija ćelijske pokretljivosti	9.974E-31	76
Ćelijska komponenta	GO:0016442	RISC kompleks	1.122E-13	29
	GO:0031332	RNKi efektorski kompleks	1.192E-13	29
	GO:0034774	lumen sekretorne granule	5.054E-13	25
	GO:0060205	lumen citoplazmatskih vezikula	7.108E-13	25
	GO:0031983	lumen vezikula	8.133E-13	25
Molekularni put	M39428	metaput nuklearnih receptora	5.709E-30	46
	M47806	TCDD →AHR signalni put	7.579E-18	13
	M10320	oksidativne biotransformacije	8.212E-17	28
	M16794	metabolizam ksenobiotika posredovan citohromom P450	8.667E-17	18
	M39617	metabolizam folata	1.400E-15	17

4.10.2.3. Toksikogenomička analiza hematotoksičnosti u pogonu B

Ekstrahovani su geni povezani sa hematotoksičnošću za sljedeće organske rastvarače prisutne u pogonu B: m-ksilen (12), o-ksilen (7), n-heksan (20), n-heptan (0), cikloheksan (1), toluen (83), acetaldehid (47), metanska kiselina (4), acetatna kiselina (77), etanol (434), aceton (7), izopropanol (13), metil etil keton (1), metil izobutil keton (0), dimetil sulfid (0) i dimetil disulfid (0). Organski rastvarači koji su interagovali sa manje od 10 gena isključeni su iz analize presjeka gena, jer njihovo uključivanje nije omogućavalo identifikaciju zajedničkih gena, kao ni rastvarači za koje u CTD bazi nisu bili dostupni odgovarajući podaci. Kao i u slučaju hepatotoksičnosti, **CYP2E1** je bio jedini zajednički gen identifikovan za ispitivane organske rastvarače.

Pored analize zajedničkog gena, razmatran je i zbirni skup svih gena povezanih sa hematotoksičnošću sa kojima ispitivani organski rastvarači ostvaruju interakcije, pri čemu su identifikovana 472 jedinstvena gena. Funkcionalna analiza ovog zbirnog skupa izdvojila je najznačajnije molekularne funkcije, biološke procese, ćelijske komponente i signalne puteve (Tabela 66). Među najznačajnijim molekularnim funkcijama izdvojeni su termini povezani sa vezivanjem za signalne receptore, koregulatore transkripcije i transkripcione faktore. Na nivou bioloških procesa dominirali su termini povezani sa regulacijom programirane ćelijske smrti, aktivacijom ćelija, hematopoezom, regulacijom apoptotskog procesa i regulacijom razvoja višećelijskog organizma. Među ćelijskim komponentama izdvajale su se ćelijska površina, membranske strukture, sekretorne granule, spoljašnja strana plazma membrane i sekretorni vezikuli. Najznačajniji signalni putevi uključivali su puteve povezane sa karcinogenezom, IL-4 i IL-13 signalizaciju, citokinsku signalizaciju u imunskom sistemu i signalizaciju putem interleukina.

Tabela 66. Rezultati funkcionalne analize zbirnog skupa gena za organske rastvarače u pogonu B i povezanih sa hematotoksičnošću – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente i signalni putevi (*ToppGene Suite* (<https://toppgene.cchmc.org>)).

<i>Kategorija</i>	<i>ID</i>	<i>Naziv</i>	<i>p-vrijednost</i>	<i>Broj gena</i>
<i>Molekularna funkcija</i>	GO:0005102	vezivanje za receptor za signalizaciju	5.117E-24	113
	GO:0001221	vezivanje za koregulator transkripcije	2.276E-18	28
	GO:0008134	vezivanje za transkripcioni faktor	4.177E-16	59
	GO:0140677	aktivator molekulske funkcije	8.999E-16	78
	GO:0140297	vezivanje za DNK-vezujući transkripcioni faktor	2.423E-15	50
<i>Biološki proces</i>	GO:0043067	regulacija programirane ćelijske smrti	5.600E-66	178
	GO:0001775	aktivacija ćelija	1.920E-65	152
	GO:0030097	hematopoeza	1.541E-63	143
	GO:0042981	regulacija apoptotskog procesa	3.141E-62	171
	GO:2000026	regulacija razvoja višećelijskog organizma	2.901E-58	165
<i>Ćelijska komponenta</i>	GO:0009986	ćelijska površina	2.679E-24	86
	GO:0098552	membranske strukture	3.643E-23	74
	GO:0030141	sekretorna granula	1.275E-20	76
	GO:0009897	spoljašnja strana plazma membrane	2.419E-20	53
	GO:0099503	sekretorne vezikule	7.523E-20	84
<i>Signalni put</i>	M48302	put povezan sa karcinogenezom	3.382E-54	103
	M12868	skup signalnih puteva uključenih u nastanak i progresiju kancera	3.438E-42	74
	M27609	IL-4 i IL-13 signalizacija	3.824E-34	42
	M1060	Citokinska signalizacija u imunskom sistemu	5.142E-28	92
	M874	Signalizacija putem interleukina	1.149E-26	69

5. DISKUSIJA

U okviru ovog istraživanja analizirani su biomarkeri efekata istovremene izloženosti niskim koncentracijama organskih rastvarača kod zaposlenih u industriji obuće, sa ciljem bolje procjene ranih bioloških efekata hronične profesionalne ekspozicije. Dobijeni rezultati omogućavaju detaljniji uvid u mehanizme toksičnosti smješa organskih rastvarača, kao i procjenu parametara koji mogu imati najveći prediktivni značaj za razvoj toksičnih efekata.

5.1. Procjena profesionalne izloženosti smješi organskih rastvarača

Profesionalna izloženost organskim rastvaračima u ovom istraživanju odvijala se u dva tehnološki i organizaciono različita proizvodna pogona, pri čemu su radnici bili zaposleni u pogonu A, dok su radnice bile angažovane u pogonu B. Razlike u tehnološkim procesima uslovile su i različit kvalitativni i kvantitativni sastav organskih rastvarača u radnoj atmosferi, zbog čega je procjena profesionalne izloženosti zahtijevala odvojeno tumačenje nalaza za ova dva radna okruženja. U oblasti industrijske higijene, procjena rizika pri istovremenoj izloženosti većem broju hemikalija najčešće se zasniva na modelu aditivnog djelovanja, prema kojem zbir odnosa izmjerenih koncentracija pojedinačnih komponenti i njihovih odgovarajućih graničnih vrijednosti profesionalne izloženosti predstavlja ekvivalent ekspozicije smješi (E_m). Kada je $E_m \geq 1$, smatra se da kombinovana izloženost može imati potencijalni zdravstveni rizik, čak i onda kada koncentracije pojedinačnih komponenti ne prelaze dozvoljene granice (Meek i sar., 2011; ACGIH, 2021; ACGIH, 2024).

U ovom istraživanju koncentracije svih pojedinačnih organskih rastvarača u radnoj atmosferi bile su unutar dozvoljenih graničnih vrijednosti profesionalne izloženosti prema NIOSH, OSHA, ACGIH, njemačkom MAK sistemu i nacionalnim Pravilnicima Republike Srbije i Republike Srpske. Međutim, uprkos odsustvu pojedinačnih prekoračenja u proizvodnom pogonu A, izračunate vrijednosti ekvivalenta ekspozicije prema ACGIH, NIOSH, njemačkom MAK sistemu i Pravilniku Republike Srbije bile su veće od 1, što ukazuje da kombinovana izloženost smješi može predstavljati povećan zdravstveni rizik čak i u uslovima kada nijedna pojedinačna supstanca ne prelazi granične vrijednosti (ACGIH, 2024). Posebno izraženo kumulativno opterećenje registrovano u proizvodnom pogonu A, gdje je vrijednost E_m prema NIOSH referentnim kriterijumima iznosila približno 9, ukazuje na profesionalnu izloženost kompleksnoj VOC-smješi i povećan potencijal za nastanak štetnih bioloških efekata. Nasuprot tome, u proizvodnom pogonu B vrijednosti E_m bile su niže, ali su i dalje prelazile 1 prema NIOSH i ACGIH kriterijumima, dok su prema OSHA, MAK i nacionalnim pravilnicima ostale ispod referentne vrijednosti. Ovi nalazi ukazuju da odsustvo pojedinačnih prekoračenja ne isključuje mogućnost značajne kombinovane profesionalne izloženosti kada se rastvarači razmatraju u smješi. Vrijednosti E_m pokazivale su značajne razlike u zavisnosti od primijenjenih referentnih graničnih vrijednosti. Takva varijabilnost ne odražava promjenu stvarne izloženosti, već različit konceptualni pristup pojedinih regulatornih sistema. Zbog toga nalaz o kombinovanoj izloženosti u ovom istraživanju treba tumačiti prvenstveno kao pokazatelj da procjena rizika zasnovana samo na pojedinačnim koncentracijama može potcijeniti biološki značaj realne profesionalne izloženosti smješi organskih rastvarača.

Pored poređenja izmjerenih koncentracija sa graničnim vrijednostima profesionalne izloženosti, u procjeni dugoročnog zdravstvenog rizika važno je razmotriti i regulatorne klasifikacije karcinogenosti i genotoksičnosti pojedinih komponenti smješe. Među supstancama prisutnim u radnoj sredini formaldehid se dosljedno izdvaja kao dokazani humani karcinogen (IARC Grupa 1), sa potvrđenom povezanošću sa karcinomom nazofarinksa i epidemiološkim indikacijama za leukemije, te je u relevantnim klasifikacionim sistemima prepoznat kao supstanca visokog regulatornog značaja (IARC, 2012a; NTP, 2021; DFG, 2023). Stiren je svrstan u vjerovatne

karcinogene za ljude (IARC Grupa 2A), uz dovoljne dokaze kod eksperimentalnih životinja i ograničene dokaze kod ljudi, dok je metil izobutil keton klasifikovan kao mogući karcinogen za ljude (IARC Grupa 2B), uz ograničene dokaze kod ljudi i nalaze tumorskih promjena u eksperimentalnim studijama pri visokim dozama. Za acetaldehid povezan sa metabolizmom etanola karcinogeni potencijal je jasno definisan, dok su za druge puteve izloženosti dokazi ograničeniji (IARC, 2012b; IARC, 2019). Ove klasifikacije ukazuju da prisustvo supstanci sa različitim stepenom dokaza o karcinogenosti može imati značaj u procjeni dugoročnog zdravstvenog rizika, naročito u uslovima hronične profesionalne izloženosti kompleksnim smješama. Iako se regulatorna procjena najčešće zasniva na graničnim vrijednostima za pojedinačne supstance, takav pristup ne obuhvata u potpunosti ukupan sastav smješe, trajanje ekspozicije i moguće dugoročne biološke efekte kombinovane izloženosti.

Važno je naglasiti da Em indeks predstavlja regulatornu aproksimaciju zasnovanu na aditivnom modelu i ne uključuje eksplicitno toksikokinetičke i toksikodinamičke interakcije između komponenti smješe, iako su one za organske rastvarače biološki vrlo vjerovatne (ACGIH, 2024). Upravo ova činjenica predstavlja jedno od ključnih ograničenja regulatornog pristupa, jer međusobno djelovanje komponenti može značajno modifikovati metabolizam, bioaktivaciju i detoksikaciju hemikalija.

Za veliki broj organskih rastvarača poznato je da dijele zajedničke metaboličke puteve, dominantno posredovane CYP450 enzimskim sistemom, posebno izoenzimom CYP2E1, što može dovesti do kompeticije, inhibicije ili indukcije metabolizma i posljedičnih promjena u formiranju reaktivnih metabolita (Kim i sar., 1997; Dennison i sar., 2004). Klasičan primjer toksikokinetičke interakcije predstavlja odnos između n-heksana i aromatičnih rastvarača poput toluena i ksilena, gdje kompeticija za metabolizam može modifikovati nastanak 2,5-heksandiona, glavnog neurotoksičnog metabolita n-heksana (Yu i sar., 1998; ATSDR, 2025). Nasuprot tome, pojedini ketoni mogu djelovati kao induktori CYP sistema i time potencirati toksičnost drugih komponenti smješe. Najbolje dokumentovan primjer predstavlja potenciranje n-heksan-indukovane neurotoksičnosti pri ko-ekspoziciji sa metil-etil-ketonom i metil-izobutil-ketonom, povezano sa indukcijom mikrosomalnih CYP450 izoenzima jetre i povećanom metaboličkom aktivacijom n-heksana ka 2,5-heksandionu (Ralston i sar., 1985; Abou-Donia i sar., 1991; Yu i sar., 2002). Dodatno, ksilen može modulirati metabolizam drugih rastvarača putem indukcije endoplazmatskog retikuluma i CYP sistema, što može rezultirati sinergističkim toksičnim efektima (Zhuang i sar., 2024). Slično tome, stiren se metabolički aktivira u reaktivni stiren-7,8-oksidi putem CYP450 sistema, dijeleći metaboličke puteve sa brojnim VOC komponentama i omogućavajući kompetitivne i interaktivne efekte unutar smješe (Vodicka i sar., 2006; Sati i sar., 2011; Wongvijitsuk i sar., 2011; Costa i sar., 2012). Šire posmatrano, više komponenti analizirane smješe, uključujući etanol, aceton, izopropanol, toluen i stiren, dijele CYP-posredovane metaboličke puteve, čime se stvara čvrsta mehanistička osnova za postojanje interakcija u realnim uslovima profesionalne izloženosti (Kim i sar., 1997; Dennison i sar., 2004). Ko-ekspozicija aromatičnim rastvaračima može dovesti do međusobne inhibicije metabolizma i promjene biotransformacije pojedinačnih komponenti (Brauner i sar., 2020), dok etanol može indukovati metaboličke enzime i potencirati bioaktivaciju drugih rastvarača (Joshi i Adhikari, 2019).

U skladu sa tim, savremena literatura ukazuje da izloženost VOC i njihovim smješama može biti povezana sa promjenama biomarkera oštećenja jetre čak i pri relativno niskim ili pojedinačno dozvoljenim nivoima izloženosti (Chang i sar., 2013; Wahlang i sar., 2022; Liu i sar., 2023). Kao ključni mehanizmi najčešće se izdvajaju oksidativni stres, metabolička bioaktivacija i interakcije između komponenti smješe, koje mogu modifikovati ukupni toksični efekat (Wahlang i sar., 2019). Iako takvi nalazi ne mogu direktno potvrditi isti obrazac djelovanja u svakom konkretnom radnom okruženju, oni predstavljaju važan biološki okvir za tumačenje dobijenih rezultata.

5.2. Hematotoksični efekti profesionalne izloženosti smješi

5.2.1. Biomarkeri hematotoksičnosti kod radnika

Radnici u ovoj studiji bili su hronično izloženi kompleksnoj smješi organskih rastvarača karakterističnoj za savremene industrijske procese, koja je uključivala aromatične, alifatične, aldehidne i ketonske komponente sa različitim putevima biotransformacije i mehanizmima toksičnosti. Takve smješe mogu djelovati putem oksidativnog stresa, inflamatornog odgovora i drugih adaptivno-toksičnih puteva, pri čemu obim hematoloških promjena zavisi od sastava smješe, kao i intenziteta i trajanja profesionalne izloženosti (Wahlang i sar., 2019; Ogbodo i sar., 2024). U našem istraživanju nisu zabilježene statistički značajne razlike u vrijednostima WBC, RBC, HGB, HCT i PLT između izloženih radnika i kontrola, što je u skladu sa studijama koje pokazuju da hronična izloženost VOC-smješama pri niskim ili dozvoljenim koncentracijama češće dovodi do diskretnih i linijski-specifičnih promjena nego do manifestnih citopenija (Swaen i sar., 2010; Doherty i sar., 2017; Zhuang i sar., 2024). Ovakav nalaz ukazuje da kombinovana izloženost organskim rastvaračima u realnim industrijskim uslovima češće rezultira selektivnim nego globalnim hematološkim odgovorom.

Najizraženija leukocitna promjena bila je redukcija apsolutnog broja neutrofila (NEUT#) uz očuvan ukupan broj leukocita, što ukazuje na selektivnu osjetljivost granulocitne linije. Slične selektivne hematološke promjene opisane su i u uslovima profesionalne izloženosti pojedinim hemijskim agensima, pri čemu razlike u leukocitnom odgovoru ukazuju da sastav hemijske smješe može imati važnu ulogu u oblikovanju hematološkog profila (Checkoway i Williams, 1982; Sancini i sar., 2014). Istovremeno, sniženje MCV i povećanje MCHC uz očuvane vrijednosti RBC, HGB i HCT odstupaju od klasične slike hematotoksičnosti, ali su u skladu sa studijama koje pri dugotrajnoj izloženosti niskim koncentracijama VOC opisuju adaptivne promjene eritrocitnih indeksa (Doherty i sar., 2017; Parsarad i sar., 2025). Ovakav obrazac može biti povezan sa oksidativnim stresom i inflamatornim procesima koji utiču na membransku stabilnost eritrocita, ćelijski volumen i raspoloživost gvožđa tokom eritropoeze (Keel i Abkowitz, 2009; Becatti i sar., 2016; Maruyama i sar., 2022; Orrico i sar., 2023).

Nalazi u literaturi nisu u potpunosti uniformni. Studija o dugotrajnoj ko-ekspoziciji organskim rastvaračima u petrohemijskoj industriji pokazala je značajne hematološke promjene, naročito u eritrocitnoj liniji i hemoglobinskim parametrima, dok su u štamparskoj industriji opisani izraženiji pomaci eritrocitnih indeksa i trombocitne linije, ponekad tumačeni kao mogući znak inhibicije hematopoetske funkcije (Zhang i sar., 2022; Akpan i sar., 2023). Ipak, dostupna literatura u cjelini pokazuje da hematološki odgovor na profesionalnu izloženost kompleksnim VOC-smješama najčešće ima subklinički i linijski-specifičan karakter, pri čemu su selektivne promjene pojedinih eritrocitnih i leukocitnih parametara, uz odsustvo izražene hematološke supresije, češći obrazac nego generalizovana hematotoksičnost (Lee i Ryu, 1997; Salem i sar., 2024; Akpan i sar., 2023; Giardini i sar., 2023). To je u skladu i sa našim rezultatima i sugerise da intenzitet izloženosti, specifičan sastav hemijske smješe i trajanje profesionalne ekspozicije mogu značajno modifikovati hematološki odgovor.

Binarna logistička regresiona analiza dodatno je pokazala da pojedini eritrocitni indeksi imaju veću prediktivnu vrijednost za profesionalnu izloženost. Niže vrijednosti MCV i više vrijednosti MCHC u univarijantnom modelu, uz zadržavanje nezavisne povezanosti MCHC u multivarijantnoj analizi, ukazuju da hronična izloženost smješi organskih rastvarača prije dovodi do suptilnih promjena morfoloških osobina eritrocita nego do manifestne hematološke supresije. Ovakav obrazac u skladu je sa navodima da profesionalna izloženost VOC-smješama pri nižim koncentracijama češće uzrokuje diskretne, linijski-specifične hematološke promjene nego globalne citopenije (Doherty i sar., 2017; Zhuang i sar., 2024). Povišen MCHC uz sniženi MCV može ukazivati na promjene

volumena i membranske stabilnosti eritrocita pod uticajem oksidativnog stresa i poremećene redoks homeostaze (Becatti i sar., 2016; Maruyama i sar., 2022; Orrico i sar., 2023). Nalaz da je MCHC zadržao nezavisnu povezanost sa profesionalnom izloženošću ukazuje da ovaj parametar može predstavljati osjetljiv biomarker ranog biološkog odgovora na hroničnu izloženost smješi organskih rastvarača. Inverzna povezanost apsolutnog broja neutrofila sa profesionalnom izloženošću, iako nije dostigla statističku značajnost, dodatno podržava pretpostavku o selektivnoj osjetljivosti granulocitne loze na dugotrajnu hemijsku ekspoziciju (Checkoway i Williams, 1982; Sancini i sar., 2014). Ukupno posmatrano, ovi nalazi potvrđuju da hematološki odgovor u ispitivanoj grupi ima pretežno subklinički i adaptivni karakter.

5.2.2. Biomarkeri hematotoksičnosti kod radnica

Radnice u ovoj studiji bile su izložene kompleksnoj industrijskoj smješi organskih rastvarača sa različitim metaboličkim putevima, ali zajedničkom sposobnošću indukcije oksidativnog stresa i inflamacije (Wahlang i sar., 2019; Ogbodo i sar., 2024). U grupi radnica nisu zabilježene statistički značajne razlike u WBC, RBC, HGB ni PLT u poređenju sa kontrolama, što je u skladu sa studijama koje pokazuju da hronična izloženost VOC pri niskim ili dozvoljenim koncentracijama češće dovodi do diskretnih nego manifestnih hematoloških promjena (Swaen i sar., 2010; Doherty i sar., 2017). Ipak, odsustvo globalnih promjena u broju krvnih ćelija ne isključuje prisustvo selektivnih i subkliničkih poremećaja hematološkog odgovora.

U našem istraživanju zabilježen je statistički značajno niži HCT uz očuvane vrijednosti RBC i HGB, kao i povišen MCHC, uz granične promjene MCV i RDW. Ovakav obrazac sugerira da promjene prvenstveno zahvataju zapreminu i strukturne osobine eritrocita. Hronični oksidativni stres i inflamacija mogu dovesti do stvaranja eritrocita manjeg volumena i relativno veće koncentracije hemoglobina usljed promjena membrane i ćelijske hidratacije (Becatti i sar., 2016; Maruyama i sar., 2022; Orrico i sar., 2023). Slične promjene eritrocitnih i hemoglobinskih parametara opisane su u kohortama sa dugotrajnom ko-ekspozicijom u petrohemijskoj industriji i kod radnica profesionalno izloženih industrijskim hemikalijama, uključujući organske rastvarače, što podržava tumačenje da ovakvi nalazi mogu odražavati rani i subklinički hematološki odgovor na hroničnu ekspoziciju (Kamal i Malik, 2012; Zhang i sar., 2022; Parsarad i sar., 2025).

Nalazi u literaturi nisu u potpunosti konzistentni. Dok pojedine studije opisuju izraženije promjene HGB, HCT i drugih hematoloških parametara, druge uglavnom registruju selektivne i subkliničke poremećaje bez razvoja globalne citopenije, što ukazuje da sastav smješe, intenzitet i trajanje ekspozicije mogu značajno modifikovati hematološki odgovor (Maksoud i sar., 2018; Getu i sar., 2020; Teklu i sar., 2021). Takođe, u kohortama sa višom kumulativnom izloženošću aromatičnim rastvaračima opisane su izraženije promjene eritrocitnih i pojedinih leukocitnih parametara, koje su interpretirane kao mogući znak ranog nepovoljnog djelovanja na hematološki sistem (Zhang i sar., 2022). Ovi nalazi odstupaju od naših rezultata očuvanih osnovnih hematoloških parametara i potvrđuju da intenzitet ekspozicije, sastav hemijske smješe i trajanje profesionalne izloženosti mogu značajno modifikovati hematološki odgovor kod žena.

U leukocitnoj liniji nisu utvrđene statistički značajne razlike u ukupnom broju WBC niti u apsolutnom broju neutrofila, iako je zabilježen trend ka nižim vrijednostima NEUT#, što je u skladu sa studijama koje pokazuju da efekti VOC pri niskim i umjerenim ekspozicijama mogu biti blagi ili varijabilni (Swaen i sar., 2010; Doherty i sar., 2017). U trombocitnoj liniji jedina značajna promjena bio je povišen PCT, koji predstavlja pokazatelj ukupne trombocitne mase i može ukazivati na suptilne funkcionalne i inflamatorne pomake i pri očuvanom broju trombocita (Budak i sar., 2016; Verma i sar., 2025). Ukupno posmatrano, očuvani osnovni hematološki parametri uz selektivne promjene HCT, MCHC i PCT ukazuju na subklinički, adaptivno-stresni odgovor hematološkog

sistema na hroničnu izloženost kompleksnim VOC-smješama, a ne na izraženu hematotoksičnost (Swaen i sar., 2010; ATSDR, 2017; Doherty i sar., 2017; Parsarad i sar., 2025).

Binarna logistička regresiona analiza dodatno je potvrdila prediktivni značaj pojedinih eritrocitnih parametara, pri čemu se HCT izdvojio kao najstabilniji pokazatelj profesionalne izloženosti kod radnica. Niže vrijednosti HCT i MCV u univarijantnom modelu, uz zadržavanje nezavisne povezanosti HCT u multivarijantnoj analizi, ukazuju da hronična izloženost smješi organskih rastvarača kod radnica prije dovodi do promjena eritrocitne mase i raspodjele ćelijskog volumena nego do manifestne hematološke supresije. Nalaz da je HCT zadržao nezavisnu povezanost sa profesionalnom izloženošću sugerira da ovaj parametar može predstavljati osjetljiv marker ranog hematološkog odgovora kod radnica. Ovakav rezultat dodatno podržava tumačenje da hematološki odgovor kod radnica, kao i kod radnika, ima pretežno subklinički i adaptivni karakter (Doherty i sar., 2017; Zhuang i sar., 2024).

5.3. Hepatotoksični efekti profesionalne izloženosti smješi

5.3.1. Biomarkeri hepatotoksičnosti kod radnika

Jetra je jedan od glavnih ciljnih organa pri profesionalnoj izloženosti industrijskim hemikalijama zbog svoje centralne uloge u biotransformaciji ksenobiotika, pa je posebno osjetljiva na djelovanje organskih rastvarača koji mogu indukovati inflamaciju, disfunkciju citohroma P450, mitohondrijsku disfunkciju i oksidativni stres (Malaguarnera i sar., 2012; Ekpenyong i Asuquo, 2017; Lang i Beier, 2018). Eksperimentalne i *in vitro* studije pokazuju da organski rastvarači podstiču stvaranje ROS, lipidnu peroksidaciju i destabilizaciju membrana hepatocita, što predstavlja rani mehanizam toksičnog oštećenja jetre, koje se klinički može manifestovati steatozom, inflamacijom, nekrozom i fibrozom (Brautbar i Williams, 2002; Revilla i sar., 2007; Cave i sar., 2011; Wahlang i sar., 2013; Muriel i Gordillo, 2016; Lang i Beier, 2018).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je profesionalna izloženost kompleksnim VOC-smješama, čak i pri koncentracijama ispod regulatornih granica, bila praćena mjerljivim promjenama biomarkera funkcije jetre kod radnika. Najizraženije promjene odnosile su se na značajno povišene vrijednosti ukupnog i direktnog bilirubina, što ukazuje na poremećaj hepatobilijarnog transporta i prisustvo intrahepatične holestatske komponente. Povišene vrijednosti ukupnog i direktnog bilirubina registrovane su kod 50% i 63% ispitanika, dok su povišeni AST, ALT i GGT zabilježeni kod 44%, 37% i 19% radnika. Logistička regresiona analiza pokazala je da su GGT, ALT, AST i direktni bilirubin značajni prediktori profesionalne izloženosti, pri čemu je direktni bilirubin ostao jedini nezavisni prediktor u multivarijantnom modelu, što ukazuje na njegovu visoku osjetljivost kao biomarkera VOC-ekspozicije.

Obrazac značajno povišenog AST uz izostanak statistički značajnog porasta ALT može ukazivati na rani i blagi hepatocelularni odgovor na hroničnu hemijsku ekspoziciju, dok povećanje GGT može odražavati mikrosomalnu enzimsku indukciju i adaptivni odgovor jetre (Koenig i Seneff, 2015; Mihajlovic i Vinken, 2022). Istovremeno, poremećaj hepatobilijarnog transporta, uključujući disfunkciju transportera bilirubina, može predstavljati važan mehanizam holestatskog oštećenja jetre i porasta direktnog bilirubina u cirkulaciji (Cai i Boyer, 2021; Kipp i sar., 2025). Zbog toga izdvajanje direktnog bilirubina kao jedinog nezavisnog prediktora profesionalne izloženosti sugerira da ovaj parametar može predstavljati osjetljiv biomarker ranog, subkliničkog poremećaja hepatobilijarnog sistema kod radnika hronično izloženih smješi organskih rastvarača.

Slični obrasci promjena AST, ALT i GGT opisani su kod radnika izloženih VOC-smješama u štamparskoj, drvnoj i obučarskoj industriji (Tomei i sar., 1999; Mohammadi i sar., 2010; Caciari i sar., 2013; Sancini i sar., 2014; Hasani i sar., 2015). Ipak, epidemiološki nalazi nisu u potpunosti

konzistentni, jer pojedine studije nisu registrovale značajne promjene jetrenih enzima uprkos dugotrajnoj ekspoziciji organskim rastvaračima. Takvi nalazi opisani su kod radnika izloženih niskim koncentracijama organskih rastvarača, u obučarskoj industriji, kao i kod petrohemijskih radnika izloženih VOC (Ukai i sar., 1994; Fernández-D'Pool i Oroño-Osorio, 2001; Tualeka i sar., 2025). Ova heterogenost se vjerovatno može objasniti razlikama u intenzitetu i sastavu smješe, trajanju ekspozicije, individualnim metaboličkim karakteristikama i adaptivnim odgovorima jetre, koji pri nižim nivoima izloženosti mogu maskirati rane funkcionalne poremećaje (Malaguarnera i sar., 2012; Ekpenyong i Asuquo, 2017; Lang i Beier, 2018).

Integrirani obrazac uočenih promjena dodatno je podržan značajno povišenim Z-skorom i APRI indeksom, koji ukazuju na kumulativno pomjeranje funkcionalnih markera jetre u pravcu hepatotoksičnosti i mogućeg povećanog fibrotičnog rizika (Loaeza-del-Castillo i sar., 2008; Lin i sar., 2011; Tagliaferro i sar., 2024). Binarna logistička regresiona analiza pokazala je da integrativni jetreni indeksi imaju veću prediktivnu vrijednost za profesionalnu izloženost od pojedinačnih parametara, pri čemu je Z-skor oštećenja jetre ostao jedini nezavisni prediktor u multivarijantnom modelu. To ukazuje da ovaj kompozitni indeks može predstavljati osjetljiv biomarker hepatotoksičnog odgovora na hroničnu izloženost smješi organskih rastvarača, što dodatno podržava stav da integrativni indeksi mogu biti korisniji od pojedinačnih pokazatelja u prepoznavanju subkliničke hepatotoksičnosti (Loaeza-del-Castillo i sar., 2008; Lin i sar., 2011; EASL, 2019; Tagliaferro i sar., 2024). Istovremeno, odsustvo značajne razlike u HSI indeksu sugerše da još nije razvijena izražena steatoza, što ukazuje na ranu fazu toksičnog oštećenja prije morfoloških promjena jetre. Ukupno posmatrano, kombinacija povišenih vrijednosti bilirubina, AST, GGT, APRI i Z-skora ukazuje na subklinički, ali biološki relevantan hepatotoksični efekat kod radnika hronično izloženih smješama organskih rastvarača, pri čemu bilirubin i GGT mogu predstavljati osjetljivije pokazatelje ranih funkcionalnih poremećaja jetre od ALT, naročito u uslovima ekspozicije niskim koncentracijama (Malaguarnera i sar., 2012; Chang i sar., 2013; EASL, 2019).

5.3.2. Biomarkeri hepatotoksičnosti kod radnica

Kod radnica izloženih smješama organskih rastvarača zabilježen je obrazac kompatibilan sa ranim funkcionalnim hepatobilijarnim opterećenjem. Značajno povišeni ukupni i direktni bilirubin, AST i GGT, uz relativno stabilan ALT, ukazuju na poremećaj hepatobilijarnog transporta i narušen funkcionalni integritet hepatocita. Takav nalaz je biološki očekivan, jer VOC-indukovana hepatotoksičnost uključuje oksidativni stres, mitohondrijsku disfunkciju i poremećaje transportnih sistema, a slični nalazi opisani su i u profesionalno izloženim populacijama, gdje pri hroničnoj ekspoziciji niskim nivoima organskih rastvarača bilirubin i GGT mogu pokazivati izraženije promjene od ALT (Caciari i sar., 2013; Sancini i sar., 2014; Hasani i sar., 2015; Grešner i sar., 2021; Beier i sar., 2025).

Biološki značaj ovih nalaza potvrđen je i povećanim udjelom radnica sa vrijednostima biomarkera iznad referentnog opsega, što ukazuje da se ne radi samo o statističkom pomjeranju distribucije, već o stvarnim biohemijskim odstupanjima. Slična promjena jetrenih testova opisana je i u drugim VOC-izloženim kohortama i zato se procjena profesionalne hepatotoksičnosti smatra pouzdanijom kada se istovremeno analiziraju promjene biohemijskih parametara i učestalost patoloških nalaza (Caciari i sar., 2013; Chang i sar., 2013; Sancini i sar., 2014; EASL, 2019; Grešner i sar., 2021).

Iako brojna istraživanja potvrđuju povezanost profesionalne izloženosti organskim rastvaračima sa promjenama jetrenih biomarkera, nalazi nisu u potpunosti konzistentni (Beier i sar., 2025). U pojedinim studijama radnika izloženih niskim koncentracijama organskih rastvarača, uključujući i radnike u obučarskoj industriji, nisu registrovane jasne abnormalnosti jetrenih funkcija (Ukai i sar., 1994; Tualeka i sar., 2025). Ovakva heterogenost vjerovatno odražava razlike u intenzitetu

izloženosti, sastavu smješa, trajanju ekspozicije, kao i polno-specifičnim i metaboličkim karakteristikama ispitanika, zbog čega odsustvo promjena u pojedinim studijama ne isključuje postojanje ranih subkliničkih efekata (EASL, 2019; Wahlang i sar., 2023; Beier i sar., 2025).

Povišeni APRI indeks kod izloženih radnica ukazuje na potencijalno nepovoljniji fibrotični profil, dok odsustvo značajne razlike u HSI indeksu sugerira da još nije razvijena izražena steatoza, što govori u prilog ranim promjenama biomarkera funkcije jetre povezanih sa profesionalnom izloženošću (Wai i sar., 2003; Lee i sar., 2010). Značajno povišen Z-skor potvrđuje koordinisano pomjeranje više biomarkera jetrene funkcije u pravcu hepatotoksičnosti, pri čemu kompozitni pristup može biti osjetljiviji od pojedinačnih enzima u detekciji subkliničkih promjena (Kazi i sar., 2024; Thakur i sar., 2024). To potvrđuje i binarna logistička regresiona analiza, u kojoj su Z-skor oštećenja jetre, AST/ALT odnos i APRI bili povezani sa profesionalnom izloženošću kod radnica, dok je nakon multivarijantnog prilagođavanja samo Z-skor zadržao nezavisni prediktivni značaj. Ovakav nalaz ukazuje da Z-skor može predstavljati osjetljiv integrativni biomarker ranog, subkliničkog i kumulativnog hepatotoksičnog odgovora na hroničnu izloženost smješi organskih rastvarača, dok povišeni AST/ALT odnos upućuje na promijenjen obrazac hepatocelularnog odgovora, koji treba tumačiti u kontekstu drugih biohemijskih pokazatelja (Loeza-del-Castillo i sar., 2008; Lee i sar., 2010; Lin i sar., 2011; Botros i Sikaris, 2013; EASL, 2019; Tagliaferro i sar., 2024).

Pored promjena jetrenih biomarkera, kod izloženih radnica uočene su i statistički značajne razlike u koncentracijama glukoze, uree i kreatinina, što ukazuje da efekti profesionalne izloženosti VOC-smješama nisu ograničeni isključivo na jetru, već mogu uključivati i šire metaboličke i renalne adaptivne odgovore. Blago povišene vrijednosti glukoze mogu odražavati poremećaj glukozne homeostaze povezan sa oksidativnim stresom i metaboličkom disfunkcijom, dok povećane vrijednosti uree uz snižene koncentracije kreatinina prije ukazuju na rane funkcionalne ili metaboličke promjene nego na manifestno renalno oštećenje (Jakubowski, 2005; Chang i sar., 2013; Grešner i sar., 2021; Lim i Oh, 2023).

Dodatnu potvrdu biološkog značaja uočenih promjena daju regresioni modeli, u kojima su AST i direktni bilirubin identifikovani kao nezavisni prediktori profesionalne izloženosti kod radnica. To ukazuje da kombinacija blagog hepatocelularnog odgovora i poremećaja hepatobilijarnog transporta može predstavljati osjetljiv i rani biološki signal hronične VOC-ekspozicije. Ukupno posmatrano, kombinacija povišenih vrijednosti bilirubina, AST i GGT, zajedno sa integrativnim indeksima APRI, Z-skor i AST/ALT, odražava kumulativno pomjeranje biomarkera jetrene funkcije u pravcu hepatotoksičnosti pri dugotrajnoj profesionalnoj izloženosti smješama organskih rastvarača (Chang i sar., 2013; EASL, 2019; Tagliaferro i sar., 2024).

5.4. Poremećaji redoks homeostaze pri profesionalnoj izloženosti smješi organskih rastvarača

5.4.1. Parametri redoks statusa kod radnika

Naši rezultati ukazuju da je kod radnika profesionalno izloženih smješi organskih rastvarača prisutan izražen pomak redoks homeostaze u pravcu sistemskog oksidativnog stresa. Iako su pojedinačne koncentracije rastvarača u radnom okruženju bile ispod dozvoljenih graničnih vrijednosti, dostupni podaci pokazuju da hronična izloženost kompleksnim VOC-smješama može biti povezana sa značajnim biološkim efektima posredovanim oksidativnim stresom, poremećajem redoks signalizacije i oštećenjem ciljnih ćelijskih sistema (Malaguarnera i sar., 2012; Shen i sar., 2024). Takav koncept potvrđen je i u profesionalnim populacijama sa mješovitim VOC-ekspozicijama, gdje su opisani porast oksidativnog opterećenja, promjene antioksidativnih enzima i drugi biomarkeri toksičnog efekta na kompleksne hemijske smješe (Cavallo i sar., 2021; Ogbodo i sar., 2024; Ćirić i sar., 2025).

Najizraženiji nalaz u našem istraživanju bilo je višestruko povećanje koncentracije $O_2^{\bullet-}$, primarnog reaktivnog kiseoničnog metabolita koji nastaje u mitohondrijama, tokom biotransformacije ksenobiotika i aktivacije enzimskih izvora ROS. Hronična izloženost kompleksnim VOC-smješama može dovesti do pojačane produkcije $O_2^{\bullet-}$ i drugih ROS, čime se pokreće kaskada oksidativnog oštećenja lipida, proteina i nukleinskih kiselina (Sies i Jones, 2020; Cavallo i sar., 2021; Ogbodo i sar., 2024). Značajno povišene vrijednosti $O_2^{\bullet-}$ u našem uzorku zato podržavaju tumačenje da i izloženost VOC-smješama pri koncentracijama ispod regulatornih granica može biti praćena perzistentnim redoks disbalansom.

Porast $O_2^{\bullet-}$ bio je praćen značajnim povećanjem TOS i PAB, što ukazuje na integrativni porast oksidativnog opterećenja i dominaciju prooksidativnih procesa. TOS predstavlja zbirni pokazatelj ukupnog oksidacionog opterećenja u plazmi, dok PAB odražava dinamički odnos prooksidativnih i antioksidativnih komponenti u jednom mjeranju (Erel, 2005; Avval i sar., 2018; Parvizi i sar., 2023; Ptaszyńska-Sarosiek i sar., 2025). Slični nalazi povišenog TOS i OSI opisani su i kod radnika profesionalno izloženih rastvaračima, gdje su ovi parametri potvrđeni kao osjetljivi pokazatelji poremećaja redoks ravnoteže u uslovima hronične izloženosti organskim rastvaračima (Ömür i sar., 2016; Abdulameer i Hussein, 2023). Značajno povećan OSI u našem istraživanju dodatno podržava nalaz neto pomaka redoks ravnoteže ka oksidativnom stresu i njegovu integrativnu vrijednost u odnosu na pojedinačne biomarkere (Erel, 2005; Ptaszyńska-Sarosiek i sar., 2025).

Istovremeno je uočen kompenzatorni odgovor antioksidativnog sistema. Višestruko povišena aktivnost SOD kod izloženih radnika može se tumačiti kao adaptivna reakcija na hronično povećanu produkciju $O_2^{\bullet-}$, što je u skladu sa opštim konceptom oksidativnog stresa i nalazima iz profesionalno izloženih VOC-populacija (Sies i Jones, 2020; Cavallo i sar., 2021). Literatura, međutim, pokazuje da se smjer i intenzitet promjena pojedinačnih antioksidativnih enzima mogu razlikovati među kohortama u zavisnosti od intenziteta i trajanja ekspozicije, sastava smješe i individualnih karakteristika ispitanika, a pri dugotrajnoj izloženosti može doći i do smanjenja ukupne antioksidativne sposobnosti (Xiong i sar., 2016; Shen i sar., 2024). Naši rezultati zato ukazuju da se kod ispitivanih radnika redoks sistem nalazi u fazi aktivirane, još uvijek funkcionalno kompenzovane adaptacije.

Značajno povišena koncentracija ukupnih SH-grupa dodatno potvrđuje aktivaciju neenzimske antioksidativne zaštite. Tiolne grupe plazmatskih proteina, naročito albumina, predstavljaju važan redoks-pufer u plazmi i centralnu komponentu ekstracelularne tiolne antioksidativne zaštite (Turell i sar., 2013). U skladu s tim, TAS nije pokazao značajnu razliku između grupa, što ukazuje da globalni antioksidativni kapacitet još nije iscrpljen (Erel, 2004; Turell i sar., 2013; Sies i Jones, 2020).

AOPP i PON1 nisu pokazali značajne razlike između grupa. To sugerise da se oksidativni stres u ovoj populaciji manifestuje prvenstveno kroz dinamičku ROS-posredovanu komponentu, bez izraženog porasta proteinske oksidacije mjerene AOPP-om, dok odsustvo promjene aktivnosti PON1 može ukazivati da nije došlo do izraženijeg poremećaja ovog segmenta antioksidativne zaštite (Ceron i sar., 2014; Costa i sar., 2016; Lewoń-Mrozek i sar., 2024; Assani i sar., 2025). Iako se promjene pojedinačnih biomarkera razlikuju među studijama, dostupni podaci dosljedno ukazuju da hronična profesionalna izloženost VOC-smješama aktivira mehanizme oksidativnog stresa i inflamatornog odgovora, što je u saglasnosti sa nalazima naše studije (Shen i sar., 2024).

Binarna logistička regresiona analiza dodatno je potvrdila da poremećaj redoks homeostaze ima izražen prediktivni značaj za profesionalnu izloženost kod radnika. $O_2^{\bullet-}$, TOS, PAB, SOD i SHG bili su značajni u univarijantnim modelima, što ukazuje da hronična izloženost smješi organskih rastvarača zahvata više nivoa oksidativnog odgovora, uključujući pojačanu produkciju ROS, porast ukupnog oksidativnog opterećenja i aktivaciju kompenzatornih antioksidativnih mehanizama (Ogbodo i sar., 2024; Shen i sar., 2024). Posebno je značajno da su se u multivarijantnom modelu

PAB i SOD izdvojili kao nezavisni prediktori profesionalne izloženosti. Takav nalaz ukazuje da narušena ravnoteža između prooksidativnih i antioksidativnih procesa, zajedno sa pojačanom enzimskom antioksidativnom aktivnošću, može dobro odražavati biološki odgovor na dugotrajnu VOC-ekspoziciju, što je u skladu sa poznatim mehanizmima oksidativnog stresa i adaptivnog antioksidativnog odgovora (Alamdari i sar., 2007; Valko i sar., 2007; Rahal i sar., 2014). Ovakav obrazac sugerira da PAB i SOD mogu predstavljati osjetljive pokazatelje ranog i subkliničkog oksidativnog odgovora kod profesionalno izloženih radnika.

Pored pojedinačnih redoks biomarkera, i integrisani indeksi redoks statusa bili su značajno povišeni kod izloženih radnika, što dodatno potvrđuje pomak ukupne redoks ravnoteže ka prooksidativnom obrascu. Dodatno, regresiona analiza integrisanih indeksa redoks statusa pokazala je da su OSI i antioksidativni skor nezavisni prediktori profesionalne izloženosti, dok prooksidativni skor nije zadržao statističku značajnost. To ukazuje da ukupni oksidativni stres kod izloženih radnika nije određen samo intenzitetom prooksidativnih procesa, već prije odnosom između oksidativnog opterećenja i kapaciteta antioksidativne odbrane (Rahal i sar., 2014; Sies i sar., 2017). Zbog toga OSI i antioksidativni skor mogu imati veću prediktivnu vrijednost od pojedinačnih parametara i predstavljati osjetljive integrativne biomarkere ranog, subkliničkog oksidativnog stresa pri hroničnoj izloženosti smješi organskih rastvarača. Ukupno posmatrano, kompozitni indeksi potvrđuju da, uprkos aktivaciji antioksidativnih mehanizama, neto oksidativno opterećenje ostaje dominantno, što ukazuje na stanje izraženog sistemskog oksidativnog stresa sa djelimično kompenzovanom antioksidativnom odbranom, u skladu sa obrascem koji se može očekivati pri hroničnoj profesionalnoj izloženosti kompleksnim VOC-smješama.

5.4.2. Parametri redoks statusa kod radnica

Rezultati redoks parametara ukazuju da su radnice profesionalno izložene smješi organskih rastvarača u stanju izraženog sistemskog oksidativnog stresa u odnosu na kontrole. Ovaj obrazac obuhvata povećanu produkciju ROS, porast integrativnih prooksidativnih biomarkera i snažnu, ali djelimično kompromitovanu antioksidativnu odbranu (Sies i Jones, 2020; Ogbodo i sar., 2024; Shen i sar., 2024).

Najizraženija promjena bila je izrazito povećanje koncentracije $O_2^{\bullet-}$, što ukazuje na intenzivnu ROS produkciju i snažno aktiviran prooksidativni odgovor (Sies i Jones, 2020; Cavallo i sar., 2021; Shen i sar., 2024). Porast $O_2^{\bullet-}$ bio je praćen značajnim povećanjem TOS, PAB i OSI, što potvrđuje neto pomak redoks ravnoteže ka prooksidativnoj strani i ukazuje da oksidativno opterećenje prevazilazi bazalne fiziološke varijacije (Erel, 2004, 2005; Avval i sar., 2018).

Istovremeno je zabilježena snažna, ali nedovoljno efikasna antioksidativna aktivacija. SOD, TAS i ukupne SH-grupe bile su značajno povišene, što ukazuje na adaptivnu indukciju enzimske i neenzimske zaštite, dok se porast SOD može tumačiti kao kompenzatorni odgovor na povećanu produkciju $O_2^{\bullet-}$ (Turell i sar., 2013; Sies i Jones, 2020; Watanabe i sar., 2025). Nasuprot tome, značajan pad PON1 aktivnosti ukazuje na poremećaj HDL-vezanog lipidnog antioksidativnog sistema, što je u skladu sa poznatom osjetljivošću PON1 na genetske i spoljne faktore, strukturne modifikacije, lipidni status i inflamatorno okruženje (Ceron i sar., 2014; Lewoń-Mrozek i sar., 2024). Dodatno, značajan porast AOPP ukazuje na izraženiju proteinsku oksidaciju i početno strukturno oštećenje plazmatskih proteina (Costa i sar., 2016; Assani i sar., 2025).

Kompozitni indeksi dodatno integrišu ove promjene. Iako su i prooksidativni i antioksidativni skorovi bili izrazito povišeni, oksidativno-stresni skor bio je višestruko povećan, što ukazuje da adaptivna antioksidativna aktivacija nije dovoljna da u potpunosti kompenzuje intenzivnu ROS produkciju. Takav profil odgovara modelu hronične VOC-izloženosti sa izraženim, djelimično dekompenzovanim oksidativnim stresom i u skladu je sa nalazima profesionalno izloženih

populacija u industriji boja i srodnim radnim okruženjima (Xiong i sar., 2016; Sisto i sar., 2020; Cavallo i sar., 2021; Ghahri i sar., 2024).

Binarna logistička regresiona analiza dodatno je potvrdila da poremećaj redoks homeostaze ima izražen prediktivni značaj i kod radnica. AOPP, TOS, TAS, SOD i PON1 bili su značajni u univarijantnim modelima, što pokazuje da hronična izloženost smješi organskih rastvarača zahvata više nivoa oksidativnog odgovora, uključujući proteinsku oksidaciju, porast ukupnog oksidativnog opterećenja i aktivaciju antioksidativnih mehanizama. Posebno je značajno da su se u multivarijantnom modelu AOPP i SOD izdvojili kao nezavisni prediktori profesionalne izloženosti, što ukazuje da kombinacija pojačane proteinske oksidacije i aktiviranog enzimskog antioksidativnog odgovora najbolje odražava biološki odgovor na dugotrajnu VOC-ekspoziciju kod radnica. Ovakav nalaz sugerira da AOPP i SOD mogu predstavljati osjetljive biomarkere ranog oksidativnog odgovora u ovoj populaciji (Valko i sar., 2007; Rahal i sar., 2014; Sies i Jones, 2020).

Regresiona analiza integrisanih indeksa redoks statusa pokazala je da su OSI i antioksidativni skor nezavisni prediktori profesionalne izloženosti kod radnica. To ukazuje da ukupni oksidativni stres u ovoj grupi nije određen samo intenzitetom prooksidativnih procesa, već prvenstveno odnosom između oksidativnog opterećenja i kapaciteta antioksidativne odbrane. Zbog toga OSI i antioksidativni skor mogu imati veću prediktivnu vrijednost od pojedinačnih parametara i predstavljati osjetljive integrativne biomarkere ranog oksidativnog stresa pri hroničnoj izloženosti smješi organskih rastvarača (Rahal i sar., 2014; Sies i sar., 2017).

Iako među profesionalno izloženim populacijama postoji varijabilnost u obrascu redoks odgovora, savremene biomonitoring i pregledne studije dosljedno potvrđuju da hronična izloženost VOC-smješama aktivira oksidativni stres, pri čemu se smjer i intenzitet promjena pojedinačnih biomarkera razlikuju u zavisnosti od sastava smješe, trajanja ekspozicije i individualnih karakteristika ispitanika (Xiong i sar., 2016; Ogbodo i sar., 2024; Shen i sar., 2024). Ukupno posmatrano, redoks profil radnica ukazuje na izraženu prooksidativnu stimulaciju uz aktiviranu, ali djelimično kompromitovanu antioksidativnu zaštitu, što ukazuje da je oksidativni stres jedan od centralnih mehanizama biološkog odgovora na hroničnu profesionalnu izloženost smješi organskih rastvarača.

5.5. Poremećaji homeostaze bioeleminata pri profesionalnoj izloženosti smješama organskih rastvarača

5.5.1. Promjene koncentracija bioeleminata kod radnika

U ovoj studiji kod radnika izloženih smješi organskih rastvarača uočen je prepoznatljiv obrazac promjena homeostaze esencijalnih bioeleminata: koncentracije Mg i Zn bile su značajno povišene, Cu značajno snižen, dok Fe nije pokazao statistički značajnu razliku. Ovakav profil odgovara biološkom odgovoru na hroničnu VOC-izloženost, budući da profesionalna izloženost organskim rastvaračima može biti praćena poremećajem homeostaze bioeleminata (Shamy i sar., 1994), dok Fe, Cu i Zn imaju važnu ulogu u antioksidativnoj odbrani, redoks homeostazi i funkciji brojnih ćelijskih enzima (Wołonciej i sar., 2016; Jomova i sar., 2025).

Povišene koncentracije Mg mogu odražavati adaptivni odgovor organizma, imajući u vidu njegovu ulogu u stabilnosti ćelijskih membrana, ATP-zavisnim enzimskim procesima i održavanju mitohondrijske funkcije (Barbagallo i Dominguez, 2010; Pilchova i sar., 2017). U uslovima hroničnog oksidativnog stresa povećana potreba za energetskim i membranskim stabilizacionim mehanizmima može doprinijeti promjenama njegove systemske koncentracije (Cazzola i sar., 2024; Fatima i sar., 2024). Povišen Zn je takođe u skladu sa njegovom ulogom u stabilizaciji biomembrana i antioksidativnoj zaštiti, naročito kroz Cu/Zn-superoksid-dismutazu, te može

predstavljati dio kompenzatornog odgovora na pojačanu produkciju ROS (Lee, 2018; Prasad i Bao, 2019).

Nasuprot tome, značajno snižen Cu može ukazivati na poremećaj homeostaze bakra u uslovima hroničnog VOC-indukovanog oksidativnog stresa, uključujući moguću povećanu potrošnju i redistribuciju, s obzirom na njegovu ključnu ulogu u mitohondrijskoj respiraciji i antioksidativnim enzimima (Yang i sar., 2024). Budući da Fe nije pokazao statistički značajnu razliku, nalazi ne podržavaju izraženu hemolizu kao dominantan mehanizam povišenog bilirubina, već su prije u skladu sa prethodno diskutovanim hepatogenim porijeklom ove promjene (Fevery, 2008; Kipp i sar., 2025). Nalaz nemjerljivog Mn zahtijeva oprezno tumačenje. Iako je mangan funkcionalno povezan sa Mn-zavisnim mitohondrijskim antioksidativnim sistemima, posebno MnSOD, njegove vrijednosti bile su ispod granice kvantifikacije, što ograničava precizniju interpretaciju njegove moguće biološke uloge u ovoj kohorti (Li i Yang, 2018; Grujicic i Allen, 2025).

Slična, ali heterogena odstupanja u homeostazi bioelemenata opisana su i u studijama radnika profesionalno izloženih realnim smješama isparenja goriva i organskih rastvarača. Kod radnika zaposlenih na benzinskim pumpama zabilježeni su povišeni nivoi Zn i Cu uz snižen Fe (Mahmood, 2012), dok su u drugim kohortama profesionalno izloženim isparenjima registrovani sniženi nivoi Cu, Zn i Fe uz istovremeno smanjenje antioksidativnog kapaciteta (Maksoud i sar., 2019). U industrijama sa mješovitom izloženosti rastvaračima, promjene Zn često su izraženije, dok su promjene Cu i Fe varijabilne, što dodatno naglašava značaj ko-ekspozicija i tehnoloških procesa (Abdulateef i Talib, 2016). Ova heterogenost nalaza podržava tumačenje da uočeni profil, povišeni Zn i Mg uz sniženi Cu i stabilan Fe, predstavlja integrisani odgovor na hroničnu izloženost kompleksnoj VOC-smješi, a ne izolovanu promjenu pojedinačnog bioelementa.

Binarna logistička regresiona analiza pokazala je da je Mg jedini nezavisni prediktor profesionalne izloženosti kod radnika, što ukazuje da poremećaj njegove homeostaze može predstavljati specifičan odgovor na hroničnu izloženost smješi organskih rastvarača. Ovaj nalaz sugerise da Mg može biti osjetljiv biomarker ranih poremećaja redoks i metaboličke homeostaze u uslovima dugotrajne VOC-ekspozicije, što je u skladu sa njegovom ulogom u regulaciji oksidativnog stresa, ćelijske energetske ravnoteže i antioksidativne odbrane (Kolisek i sar., 2017; Liu i Dudley, 2020; Cazzola i sar., 2024).

5.5.2. Promjene koncentracija bioelemenata kod radnica

Kod radnica izloženih smješi organskih rastvarača uočen je izražen pomak u homeostazi bioelemenata u poređenju sa kontrolama. Najizraženiji nalaz bilo je značajno povišeno Fe, uz istovremeno snižene vrijednosti Mg, Zn i Cu. Ovakav obrazac upućuje na poremećaj redoks ravnoteže i metabolizma bioelemenata, što je u skladu sa poznatim mehanizmima toksičnosti smješa organskih rastvarača (Valko i sar., 2005; Jomova i Valko, 2011; Iritaş i sar., 2025).

Značajno povišene koncentracije Fe imaju mogući patofiziološki značaj, jer višak slobodnog ili slabo vezanog gvožđa može katalizovati Fentonove reakcije i pojačati formiranje visoko reaktivnih hidroksilnih radikala, čime se intenzivira lipidna peroksidacija i oštećenje biomolekula (Papanikolaou i Pantopoulos, 2005; Ru i sar., 2024). S obzirom na to da je homeostaza Fe pod ključnom regulatornom kontrolom hepcidina, a hronična izloženost organskim rastvaračima može biti praćena hepatocelularnim oštećenjem i oksidativnim stresom, povišene vrijednosti Fe mogu se posmatrati i u kontekstu poremećene hepaticne i sistemske regulacije metabolizma gvožđa (Papanikolaou i Pantopoulos, 2005; Malaguarnera i sar., 2012). Sličan porast Fe opisan je i u nekim profesionalnim populacijama izloženim isparenjima goriva i srodnim hemijskim smješama (Mahmood, 2012).

Istovremeno, snižene vrijednosti Mg, Zn i Cu mogu dodatno pomjeriti ravnotežu ka prooksidativnom stanju. Mg je važan kofaktor mitohondrijskih enzima i stabilnosti ATP-a, a njegov deficit povezuje se sa pojačanom produkcijom ROS i inflamatornim odgovorom (Nielsen, 2018). Zn je esencijalan za stabilnost ćelijskih membrana i antioksidativnu zaštitu putem Cu/Zn-SOD, i njegovo sniženje može povećati osjetljivost hepatocita na oksidativno oštećenje (Marreiro i sar., 2017; Rizk i sar., 2020). Cu ima centralnu ulogu u mitohondrijskoj respiraciji i antioksidativnim enzimima, te njegovo sniženje može ukazivati na poremećaj homeostaze bakra u uslovima hronične hemijske izloženosti i oksidativnog stresa, što je opisano i kod radnika izloženih isparenjima (Maksoud i sar., 2019). Mn je kod izloženih radnica bio ispod granice kvantifikacije, što zahtijeva oprez u interpretaciji, iako ovaj nalaz može imati biološki značaj s obzirom na ulogu Mn kao kofaktora mitohondrijske Mn-SOD (Li i Yang, 2018).

Studije radnika profesionalno izloženih realnim smješama isparenja goriva i organskih rastvarača potvrđuju da takva izloženost može biti praćena poremećajima homeostaze bioeleminata, ali je smjer promjena heterogen i zavisi od sastava smješe i individualnog metaboličkog odgovora. Dok su u nekim kohortama radnika opisani sniženi Cu, Zn i Fe (Maksoud i sar., 2019), druge studije iz sličnog radnog okruženja bilježe povišenje Zn i Cu uz snižen Fe (Mahmood, 2012). Takođe, pri kombinovanoj izloženosti VOC registrovane su promjene serumskog Cu i Fe (Shamy i sar., 1994). Ova varijabilnost ukazuje da promjene bioeleminata predstavljaju integrisani odgovor na specifičan profil ko-ekspozicija i metaboličku adaptaciju, a ne uniforman obrazac karakterističan za sve VOC-smješe.

Iako su Fe, Mg, Zn i Cu u univarijantnim modelima pokazali značajnu povezanost sa profesionalnom izloženošću kod radnica, nijedan od ovih bioeleminata nije zadržao nezavisni prediktivni značaj u multivarijantnom modelu. Nestabilne procjene koeficijenata i vrlo velike standardne greške ukazuju da se njihov efekat vjerovatno ne ispoljava izolovano, već kao dio međusobno povezanog obrasca poremećaja homeostaze bioeleminata. Sa aspekta biomarkera efekta, to sugerise da kod radnica promjene bioeleminata prije odražavaju integrisani odgovor na hroničnu VOC-ekspoziciju nego djelovanje pojedinačnog dominantnog bioelementa (Wołonciej i sar., 2016; Liu i Dudley, 2020; Jomova i sar., 2025).

5.6. Uticaj pušačkog statusa na ispitivane parametre

U ovom poglavlju pušački status je razmatran kao mogući faktor koji modifikuje biološki odgovor na profesionalnu izloženost organskim rastvaračima. Dobijeni nalazi ukazuju da pušački status može uticati na obrazac biološkog odgovora, prvenstveno preko promjena vrijednosti hematoloških, biohemijskih, redoks biomarkera i koncentracije bioeleminata. Na taj način pušenje može djelimično maskirati, pojačati ili promijeniti obrazac registrovanih promjena, zbog čega ga treba uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata. Ograničenje ove analize je to što su ispitanici podijeljeni samo na pušače i nepušače, dok podaci o pušačkom stažu, broju cigareta dnevno i intenzitetu pušenja nisu bili dostupni.

5.6.1. Promjene hematoloških parametara u odnosu na pušački status

Stratifikacija prema pušačkom statusu omogućila je dodatni uvid u raspodjelu hematoloških parametara kod ispitanika profesionalno izloženih smješi organskih rastvarača. Duvanski dim se povezuje sa oksidativnim i inflamatornim stresom, kao i sa dodatnom izloženošću isparljivim organskim jedinjenjima, zbog čega pušački status može biti relevantan faktor pri interpretaciji biomarkera efekta (Messner i Bernhard, 2014; Wu i sar., 2023; Zhuang i sar., 2024).

Kod radnika nepušača zabilježene su niže vrijednosti MCV, kao i sniženi NEUT# i MXD# u poređenju sa odgovarajućim kontrolama, dok se kod radnika pušača ove razlike nisu jasno ispoljile. Ovi nalazi ukazuju na određenu varijabilnost hematoloških parametara nakon stratifikacije prema pušačkom statusu, bez jasnog izdvajanja pušenja kao samostalnog faktora. Takav pristup je u skladu sa biomonitring studijama koje ukazuju da odnosi između VOC-biomarkera, izloženosti duvanskom dimu i hematoloških parametara mogu biti složeni i zavisiti od više faktora (Doherty i sar., 2017; Watson i sar., 2021; Wu i sar., 2023; Zhuang i sar., 2024).

U našoj studiji nisu uočene razlike u RBC, HGB i HCT između radnika i kontrola nezavisno od pušačkog statusa. Ovaj nalaz se razlikuje od pojedinih populacionih studija u kojima se pušenje povezuje sa višim vrijednostima HGB i HCT, najčešće zbog izloženosti ugljen-monoksidu i kompenzatornih promjena u eritrocitnoj liniji (Malenica i sar., 2017; Pedersen i sar., 2019; Zhang i sar., 2022; Parsarad i sar., 2025). Međutim, u kontekstu profesionalne izloženosti smješi organskih rastvarača, ove nalaze treba posmatrati kao dio šireg i kompleksnog obrasca hematološkog odgovora, uz razmatranje mogućeg doprinosa pušačkog statusa i drugih individualnih faktora.

Snižene vrijednosti MCV kod nepušača mogu ukazivati na promjene eritrocitnih indeksa u kontekstu profesionalne izloženosti, ali se ne mogu pripisati jednom izolovanom faktoru. U literaturi se promjene MCV i drugih eritrocitnih parametara razmatraju u vezi sa hematološkim efektima organskih rastvarača, ali i sa pušačkim statusom u opštoj populaciji, što podržava tumačenje ovih nalaza u širem biološkom i epidemiološkom kontekstu (Khuder i sar., 1999; Snyder, 2012; Ibrahim i sar., 2014; Messner i Bernhard, 2014; Malenica i sar., 2017). Slično tome, promjene u apsolutnom broju NEUT i MXD ćelija kod nepušača treba posmatrati kao dio šireg hematološkog obrasca, u kojem se mogu preplitati efekti profesionalne izloženosti, pušačkog statusa i individualne varijabilnosti (Snyder, 2012; Malenica i sar., 2017).

Kod radnica pušača registrovane su niže vrijednosti RBC, HGB i HCT u odnosu na kontrolne pušače, što se razlikuje od pojedinih populacionih nalaza u kojima se pušenje češće povezuje sa višim vrijednostima eritrocitnih parametara, najčešće zbog izloženosti ugljen-monoksidu i kompenzatornih promjena u eritrocitnoj liniji (Snyder, 2012; Malenica i sar., 2017; Eisenga i sar., 2018; Zhang i sar., 2020). Ovakav nalaz treba posmatrati u kontekstu složenog hematološkog odgovora, u kojem se mogu preplitati profesionalna izloženost, pušački status i individualne karakteristike ispitanica.

Kod radnica nepušača uočene su niže vrijednosti MCV i više vrijednosti MCHC, što ukazuje na promjene eritrocitnih indeksa u okviru registrovanog hematološkog obrasca. Slične promjene se u literaturi razmatraju u vezi sa hematološkim efektima organskih rastvarača, ali i drugim faktorima koji mogu uticati na eritrocitne parametre (Kamal i Malik, 2012; Snyder, 2012; Zhang i sar., 2020).

U leukocitnoj liniji, kod radnica pušača zabilježen je viši LYM% uz niži NEUT% u odnosu na kontrolne pušače, što ukazuje na promjene u relativnoj zastupljenosti leukocitnih frakcija. S obzirom na to da se pušenje u populacionim studijama povezuje sa inflamatornim promjenama i izmjenama leukocitnog profila, ove rezultate treba tumačiti u širem kontekstu odnosa između pušačkog statusa, profesionalne izloženosti i hematološkog odgovora (Doherty i sar., 2017; Malenica i sar., 2017; Alkhedaide, 2020; Watson i sar., 2021).

Trombocitni parametri u našem istraživanju nisu pokazali značajne razlike nakon stratifikacije prema pušačkom statusu, iako je pušenje u populacionim studijama povezivano sa pojačanom trombocitnom reaktivnošću i aktivacijom (Inoue, 2004). Ovaj nalaz može ukazivati da promjene trombocitne linije u ispitivanoj populaciji nisu bile jasno izražene ili su se ispoljavale u okviru šireg hematološkog odgovora (Snyder, 2012; Vazzana i sar., 2012; Teklu i sar., 2021).

5.6.2. Promjene biohemijskih parametara u odnosu na pušački status

Stratifikacija prema pušačkom statusu omogućila je dodatni uvid u raspodjelu biohemijskih parametara kod ispitanika profesionalno izloženih organskim rastvaračima. Duvanski dim se povezuje sa oksidativnim i metaboličkim stresom, dok se metabolizam brojnih isparljivih organskih jedinjenja odvija putem CYP450-zavisne biotransformacije, uz mogućnost stvaranja reaktivnih metabolita, zbog čega pušački status može biti relevantan faktor pri interpretaciji biohemijskih pokazatelja (Sies, 2020; Liu i sar., 2023). Epidemiološke i biomonitoring studije ukazuju da odnosi između VOC-ekspozicije, pušačkog statusa i jetrenih ili metaboličkih parametara mogu biti složeni i zavisiti od više faktora (Doherty i sar., 2017; Watson i sar., 2021; Liu i sar., 2023).

Kod radnika se osnovni obrazac biohemijskih promjena uglavnom održao i nakon stratifikacije prema pušačkom statusu. Direktni bilirubin, AST, ukupni proteini i Z-skor bili su povišeni i kod pušača i kod nepušača, dok su se ukupni bilirubin, glukoza, GGT i APRI statistički izdvojili samo u grupi nepušača. Ipak, kod radnika pušača je za pojedine parametre, naročito GGT i APRI, uočen sličan pravac promjena, ali bez dostizanja statističke značajnosti. Ovakav nalaz može se posmatrati kao pokazatelj da se nakon stratifikacije prema pušačkom statusu ne izdvaja jednostavan obrazac razlika između pušača i nepušača, već se uočava varijabilnost pojedinih biohemijskih parametara u okviru analiziranih podgrupa. Bilirubin, pored hepatobilijarnog značaja, ima i ulogu endogenog antioksidansa, a u literaturi se pušenje povezuje sa nižim vrijednostima serumskog bilirubina, vjerovatno usljed njegove povećane potrošnje u uslovima oksidativnog stresa (Schwertner, 1998; Jo i sar., 2012; Vítek, 2012; O'Malley i sar., 2014). Zbog toga razlike u vrijednostima bilirubina nakon stratifikacije prema pušačkom statusu treba posmatrati u kontekstu složenog odnosa između hepatobilijarnog odgovora, redoks statusa i izloženosti.

Promjene AST i GGT doprinose ukupnom obrascu biohemijskog odgovora i mogu se razmatrati u vezi sa jetrenim i oksidativnim opterećenjem, bez izdvajanja jednog faktora kao dominantnog objašnjenja (Whitfield, 2001; Lee i sar., 2004; Malaguarnera i sar., 2012; Chang i sar., 2013; Koenig i Seneff, 2015). Povišene vrijednosti glukoze i APRI kod nepušača mogu upućivati na metaboličke i jetrene promjene subkliničkog karaktera, dok odsustvo razlike u HSI ukazuje da indeks steatoze nije bio izdvojen kao dominantna promjena u ovom dijelu analize (Wai i sar., 2003; Lee i sar., 2010; Papadopoulos i sar., 2019; Wang i sar., 2023; Li i sar., 2024; Wang i sar., 2025).

Ukupno posmatrano, stratifikacija prema pušačkom statusu ne izdvaja jednostavan obrazac razlika između pušača i nepušača, već ukazuje na heterogen biohemijski odgovor u okviru profesionalne izloženosti smješi organskih rastvarača. Ovakav obrazac podržava tumačenje biohemijskih promjena u širem kontekstu profesionalne izloženosti, pušačkog statusa i individualne varijabilnosti ispitanika (Ann i sar., 2001; Watson i sar., 2021; Wang i sar., 2025).

Kod radnica su ukupni i direktni bilirubin, ukupni proteini i Z-skor bili povišeni i kod pušača i kod nepušača, što pokazuje da se osnovni obrazac biohemijskih promjena održao i nakon stratifikacije prema pušačkom statusu. S obzirom na to da se pušenje u opštoj populaciji povezuje sa nižim vrijednostima bilirubina, vjerovatno usljed povećane potrošnje antioksidativnog kapaciteta, povišene vrijednosti bilirubina u obe podgrupe mogu se posmatrati u kontekstu hepatobilijarnog odgovora i promjena redoks ravnoteže kod izloženih radnica (Schwertner, 1998; Jo i sar., 2012; O'Malley i sar., 2014).

AST je takođe bio povišen i kod radnica pušača i kod radnica nepušača u odnosu na odgovarajuće kontrole, dok su se GGT, AST/ALT odnos, APRI indeks, glukoza, urea i kreatinin statistički izdvojili samo kod radnica nepušača. Ove razlike prije ukazuju na varijabilnost pojedinih biohemijskih parametara nakon stratifikacije prema pušačkom statusu, nego na jednostavan obrazac razlika između pušača i nepušača (Cakmak i sar., 2020; Wahlang i sar., 2023; Wang i sar., 2023; Li i sar., 2024).

Povišen Z-skor registrovan je i kod radnica pušača i kod radnica nepušača u odnosu na odgovarajuće kontrolne grupe, dok se APRI indeks statistički izdvojio samo kod radnica nepušača. Ovakav nalaz može se posmatrati kao dio šireg obrasca biohemijskih promjena povezanih sa jetrenim odgovorom. Budući da HSI nije pokazao statistički značajne razlike ni u jednoj pušačkoj grupi, ovaj nalaz može se povezati sa činjenicom da navedeni indeks prvenstveno odražava steatozu, a ne nužno rane biohemijske promjene povezane sa toksičnim i oksidativnim opterećenjem jetre (Wai i sar., 2003; Lee i sar., 2010; Neghab i sar., 2015).

Slične promjene jetrenih i drugih biohemijskih parametara opisane su i u profesionalno izloženim kohortama, pri čemu se u literaturi naglašava heterogenost nalaza u zavisnosti od intenziteta ekspozicije, karakteristika smješe i dodatnih faktora rizika, uključujući pušenje (Hakim i sar., 2012; Brunelli i sar., 2014; Rahimi Moghadam i sar., 2020; Hosseininejad i sar., 2021; Salem i sar., 2024).

Ukupno posmatrano, stratifikacija prema pušačkom statusu ukazuje na određenu varijabilnost biohemijskih parametara kod profesionalno izloženih ispitanika, bez izdvajanja jednostavnog obrasca razlika između pušača i nepušača. Dobijene nalaze treba posmatrati u širem kontekstu profesionalne izloženosti smješi organskih rastvarača, pušačkog statusa i individualnih karakteristika ispitanika.

5.6.3. Promjene redoks parametara u odnosu na pušački status

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se osnovni obrazac poremećaja redoks ravnoteže kod profesionalno izloženih radnika održava i nakon stratifikacije prema pušačkom statusu. Kod izloženih radnika pušača, kao i kod izloženih radnika nepušača, u odnosu na odgovarajuće kontrolne grupe zabilježen je pomak ka prooksidativnom stanju, praćen promjenama antioksidativnih mehanizama. Takav obrazac je u skladu sa nalazima prethodnih istraživanja u kojima se hronična izloženost VOC-smješama povezuje sa poremećajem redoks ravnoteže i aktivacijom antioksidativnog odgovora (Kim i Choi, 2010; Sies, 2020; Cavallo i sar., 2021; Cetintepe i sar., 2023).

Koncentracija $O_2^{\bullet-}$ bila je značajno povišena i kod izloženih radnika pušača i kod izloženih radnika nepušača u poređenju sa kontrolama istog pušačkog statusa. Ovaj parametar ukazuje na povećanu produkciju reaktivnih kiseoničnih vrsta kao važan dio redoks odgovora kod radnika izloženih smješi organskih rastvarača (Lushchak, 2014; Sies, 2020). Sličan obrazac zabilježen je i za PAB, koji je bio značajno viši u obe izložene podgrupe u odnosu na odgovarajuće kontrole. Pri poređenju izloženih radnika pušača i izloženih radnika nepušača, PAB je bio jedini redoks parametar koji se statistički značajno razlikovao, što ukazuje na varijabilnost prooksidativno–antioksidativne ravnoteže nakon stratifikacije prema pušačkom statusu (Bizoń i sar., 2016; Cakmak i sar., 2020; Cavallo i sar., 2021).

TOS i OSI su kod izloženih radnika pušača i nepušača imali isti pravac promjena u odnosu na odgovarajuće kontrole, ali su statističku značajnost dostigli samo u podgrupi izloženih radnika nepušača. Takva raspodjela rezultata ne ukazuje na jednostavnu razliku između pušača i nepušača, već na različitu statističku izraženost pojedinih integrativnih redoks pokazatelja u analiziranim podgrupama. Odnose između profesionalne izloženosti, pušačkog statusa i integrativnih redoks indeksa treba posmatrati u širem kontekstu, jer se pušenje u literaturi povezuje sa bazalnim oksidativnim opterećenjem i promjenama antioksidativnog kapaciteta (Cakmak i sar., 2020; Caliri i sar., 2021; Vlasceanu i sar., 2023).

Aktivnost SOD-a bila je značajno povišena i kod izloženih radnika pušača i kod izloženih radnika nepušača u odnosu na odgovarajuće kontrole, što može ukazivati na aktivaciju antioksidativne odbrane kao odgovor na povećanu produkciju $O_2^{\bullet-}$. Istovremeno, povišene vrijednosti SH grupa u

obe izložene podgrupe mogu odražavati uključivanje tiolnog antioksidativnog pufera kao jednog od mehanizama redoks adaptacije (Lushchak, 2014; Cortese-Krott i sar., 2015; Sies, 2020).

AOPP, PON1 i TAS nisu pokazali statistički značajne razlike ni kod izloženih radnika pušača ni kod izloženih radnika nepušača u odnosu na odgovarajuće kontrole. To ukazuje da se u ovoj analizi redoks promjene prvenstveno ispoljavaju kroz porast $O_2^{\bullet-}$, promjene PAB-a, SOD-a i SH grupa, dok se stabilniji produkti proteinske oksidacije i PON1 aktivnost nisu jasno izdvojili nakon stratifikacije prema pušačkom statusu.

Ukupno posmatrano, povišene vrijednosti $O_2^{\bullet-}$, PAB, SOD i SH grupa i kod izloženih radnika pušača i kod izloženih radnika nepušača pokazuju da se osnovni obrazac redoks promjena održava nakon stratifikacije prema pušačkom statusu. Razlike u statističkom izdvajanju pojedinih parametara, kao što su TOS, OSI i PAB, treba posmatrati kao dio varijabilnosti redoks odgovora u okviru profesionalne izloženosti smješi organskih rastvarača, pušačkog statusa i individualnog antioksidativnog kapaciteta.

Kod radnica se osnovni obrazac redoks promjena održao i nakon stratifikacije prema pušačkom statusu. Izložene radnice pušači i izložene radnice nepušači imale su izražen prooksidativni i oksidativno-stresni profil u odnosu na odgovarajuće kontrolne grupe. Ključni prooksidativni markeri, $O_2^{\bullet-}$ i PAB, bili su značajno povišeni u obe izložene podgrupe, što je u skladu sa literaturom u kojoj se profesionalna izloženost VOC-smješama povezuje sa povećanim oksidativnim opterećenjem i promjenama biomarkera oksidativnog stresa u profesionalno izloženim kohortama (Cavallo i sar., 2021; Cetintepe i sar., 2023).

TOS i OSI su takođe bili povišeni i kod izloženih radnica pušača i kod izloženih radnica nepušača u odnosu na odgovarajuće kontrole, što pokazuje da se integrativni pokazatelji oksidativnog statusa izdvajaju u obe pušačke podgrupe. AOPP se statistički izdvojio kod izloženih radnica nepušača u odnosu na kontrolne nepušače, dok kod izloženih radnica pušača u odnosu na kontrolne pušače nije dostigao statističku značajnost. Ipak, ovaj nalaz treba posmatrati u okviru ukupnog redoks profila izloženih radnica, a ne kao izolovanu promjenu povezanu isključivo sa pušačkim statusom, posebno imajući u vidu da se pušenje u literaturi povezuje sa promjenama sistemskih biomarkera oksidativnog stresa i proteinske oksidacije (Witko-Sarsat i sar., 1996; Messner i Bernhard, 2014; Carnevale i sar., 2016; Vlasceanu i sar., 2023).

PAB je bio značajno povišen u obe izložene podgrupe radnica, što potvrđuje da ovaj parametar osjetljivo odražava pomjeranje prooksidativno–antioksidativne ravnoteže kod ispitanica profesionalno izloženih smješi organskih rastvarača (Kosecik i sar., 2005; Arjmand i sar., 2016; Ighodaro i Akinloye, 2018). Antioksidativni odgovor kod radnica bio je obilježen povišenim vrijednostima SOD-a, SH grupa i TAS-a i kod radnica pušača i kod nepušača, što može ukazivati na aktivaciju antioksidativnih mehanizama u uslovima povećanog redoks opterećenja (Sies, 2020; Forman i Zhang, 2021; Ngo i Duennwald, 2022).

Aktivnost PON1 bila je snižena kod izloženih radnica pušača i izloženih radnica nepušača u odnosu na odgovarajuće kontrolne grupe. S obzirom na to da PON1 predstavlja važnu komponentu HDL-povezane antioksidativne odbrane, ovakav nalaz može se posmatrati u kontekstu promjena lipidno-antioksidativnog sistema kod profesionalno izloženih ispitanica, uz mogući doprinos pušačkog statusa i individualne varijabilnosti (Camps i sar., 2009; Kunachowicz i sar., 2023).

Ukupno posmatrano, nalazi kod radnica pokazuju da se osnovni obrazac redoks promjena održava nakon stratifikacije prema pušačkom statusu. Povišeni $O_2^{\bullet-}$, PAB, TOS, OSI, SOD, TAS i SH grupe, uz sniženu aktivnost PON1 u obe izložene podgrupe, ukazuju na izražen redoks odgovor kod profesionalno izloženih radnica. Razlike u statističkom izdvajanju pojedinih parametara, poput AOPP, treba posmatrati kao dio varijabilnosti odgovora u okviru profesionalne izloženosti smješi

organskih rastvarača, pušačkog statusa i individualnih karakteristika ispitanica (Grešner i sar., 2016; Vlasceanu i sar., 2023).

5.6.4. Promjene koncentracija bioelemenata u odnosu na pušački status

Pušački status može biti relevantan faktor pri interpretaciji koncentracija bioelemenata kod radnika izloženih smješi organskih rastvarača, jer se duvanski dim povezuje sa oksidativnim i inflamatornim stresom, kao i sa promjenama u metabolizmu i distribuciji pojedinih elemenata (van der Vaart i sar., 2004; Caliri i sar., 2021; Mohammed i sar., 2023).

Kod radnika, snižene vrijednosti Cu zabilježene su i kod izloženih pušača i kod izloženih nepušača u odnosu na odgovarajuće kontrolne grupe, dok su se Mg i Zn statistički izdvojili kod izloženih nepušača. Koncentracije Fe bile su numerički više u obe izložene podgrupe, ali bez statističke značajnosti, što je u skladu sa heterogenim nalazima u profesionalno izloženim populacijama (Maksoud i sar., 2019; Cakmak i sar., 2020). Ovakva raspodjela ukazuje na varijabilnost koncentracija bioelemenata nakon stratifikacije prema pušačkom statusu, što je u skladu sa podacima da pušenje može uticati na oksidativno-inflamatorni status, kao i na metabolizam i distribuciju pojedinih elemenata (Cakmak i sar., 2020; Mohammed i sar., 2023).

Povišene vrijednosti Mg i Zn kod izloženih nepušača mogu se posmatrati u kontekstu redoks i metaboličkog odgovora, ali bez izdvajanja pušačkog statusa kao samostalnog objašnjenja za uočeni obrazac (Briassoulis i sar., 2023; Mohammed i sar., 2023; Wahlang i sar., 2023; Fatima i sar., 2024). Snižene vrijednosti Cu u obe izložene podgrupe pokazuju da se ova promjena održava nezavisno od pušačkog statusa. Imajući u vidu ulogu Cu u antioksidativnim enzimima i redoks procesima, ovaj nalaz se može povezati sa širim obrascem promjena bioelemenata kod profesionalno izloženih radnika (Maksoud i sar., 2019; Ajeel i sar., 2021).

Nemjerljive vrijednosti Mn kod izloženih radnika, nezavisno od pušačkog statusa, mogu se razmatrati u kontekstu izmijenjene raspodjele bioelemenata i redoks odgovora, uz oprezno tumačenje zbog analitičkog ograničenja vezanog za granicu kvantifikacije (Grujicic i Allen, 2025).

Ukupno posmatrano, nalazi kod radnika pokazuju da se pojedine promjene bioelemenata, posebno snižene vrijednosti Cu i nemjerljiv Mn, održavaju nakon stratifikacije prema pušačkom statusu. Statističko izdvajanje Mg i Zn kod izloženih nepušača ukazuje na varijabilnost koncentracija bioelemenata u analiziranim podgrupama, koju treba posmatrati u širem kontekstu profesionalne izloženosti smješi organskih rastvarača, pušačkog statusa i individualnog redoks-metaboličkog odgovora (Al-Fartosy i sar., 2017; Cakmak i sar., 2020; Ajeel i sar., 2021; Wahlang i sar., 2023).

Kod radnica su povišene koncentracije Fe i snižene vrijednosti Cu bile prisutne i kod pušačica i kod nepušačica u odnosu na odgovarajuće kontrolne grupe, što pokazuje da se ove promjene održavaju nakon stratifikacije prema pušačkom statusu. Povišeno Fe može se posmatrati u kontekstu promjena homeostaze i redistribucije gvožđa, dok sniženi Cu može biti povezan sa ulogom ovog elementa u antioksidativnim enzimima i redoks procesima (Iakovidis i sar., 2011; Guo i sar., 2015; Maksoud i sar., 2019; Camaschella i sar., 2020; Ajeel i sar., 2021; Lopez i sar., 2025).

Iako su vrijednosti Zn i Mg bile niže u obe izložene podgrupe radnica, statistička značajnost je dostignuta samo kod radnica nepušačica. Ovaj obrazac može se posmatrati kao dio varijabilnosti koncentracija bioelemenata nakon stratifikacije prema pušačkom statusu, s obzirom na to da pušenje može uticati na oksidativno-inflamatorni status i metabolizam pojedinih elemenata (Okuonghae i sar., 2011; Marreiro i sar., 2017; Azize, 2018; Prasad i Bao, 2019; Liu i Dudley, 2020; Rizk i sar., 2020; Ajeel i sar., 2021; Caliri i sar., 2021; Mohammed i sar., 2023).

Nemjerljive vrijednosti Mn kod izloženih radnica, nezavisno od pušačkog statusa, mogu se razmatrati u okviru šireg obrasca promjena bioelemenata i redoks odgovora, uzimajući u obzir i analitičko ograničenje vezano za granicu kvantifikacije (Okuonghae i sar., 2011; Rizk i sar., 2020; Ajeel i sar., 2021).

Ukupno posmatrano, obrazac bioelemenata kod radnica — povišen Fe, snižene vrijednosti Cu, Zn i Mg, kao i nemjerljiv Mn — ukazuje na promjene homeostaze bioelemenata u kontekstu profesionalne izloženosti smješi organskih rastvarača. Razlike u statističkom izdvajanju pojedinih elemenata nakon stratifikacije prema pušačkom statusu treba posmatrati kao dio varijabilnosti biološkog odgovora, a ne kao jednostavan obrazac razlika između pušačica i nepušačica (Rizk i sar., 2020; Ajeel i sar., 2021).

5.7. Promjene parametara u odnosu na dužinu profesionalne izloženosti

U ovoj analizi dužina profesionalne izloženosti procijenjena je na osnovu radnog staža u fabrici obuće, pri čemu su ispitanici razvrstani u dvije grupe: radnici sa izloženošću kraćom od 5 godina i radnici sa izloženošću od 5 godina i više.

5.7.1. Hematološki parametri u odnosu na dužinu profesionalne izloženosti

Kod radnika dužina profesionalne izloženosti nije bila praćena statistički značajnim promjenama hematoloških parametara, ali su pojedini parametri pokazivali pravac promjena koji može biti koristan za tumačenje mogućih ranih efekata dužeg radnog staža. Vrijednosti eritrocitnih parametara bile su uglavnom očuvane, pri čemu su blago više vrijednosti RBC i HGB kod radnika sa dužim radnim stažom ukazivale na relativno očuvanu eritropoezu, bez jasnih znakova citopenije. Ovakav nalaz je u skladu sa studijama koje u profesionalno izloženim populacijama opisuju heterogen hematološki obrazac, od očuvanih do diskretno izmijenjenih eritrocitnih parametara, bez razvoja izraženih citopenija u svim kohortama (Lan i sar., 2004; Tsai i sar., 2004; Snyder, 2012; Binsaleh i sar., 2024; Zhuang i sar., 2024).

Iako razlike nisu dostigle statističku značajnost, kod radnika sa dužim radnim stažom uočen je pravac promjena u leukocitnoj formuli koji se ogledao u nešto višim vrijednostima NEUT% i NLR, uz niže vrijednosti LYM%. Ovakav obrazac može se razmatrati kao mogući pokazatelj postepenog pomjeranja hematološkog profila u pravcu blage inflamatorne aktivacije, naročito imajući u vidu da se hronična izloženost VOC-smješama u literaturi povezuje sa oksidativnim stresom, inflamatornim putevima i promjenama imunološko-hematološke ravnoteže (Tunsaringkarn i sar., 2013; Xiong i sar., 2016; Chaiklieng i sar., 2024; Zhuang i sar., 2024). U tom kontekstu, porast NLR kod radnika sa dužim stažom, iako bez statističke značajnosti, može imati interpretativni značaj, jer se NLR smatra jednostavnim pokazateljem sistemskog inflamatornog i stresnog odgovora (Zahorec, 2001; Imtiaz i sar., 2012; Forget i sar., 2017).

U trombocitnoj liniji, kod radnika sa dužim radnim stažom zabilježene su niže vrijednosti PLT i PCT. Iako ove razlike nisu dostigle statističku značajnost, njihov pravac može biti relevantan u kontekstu mogućeg kumulativnog uticaja profesionalne izloženosti, budući da su trombociti i megakariopoeza osjetljivi na oksidativno i toksično opterećenje, a promjene trombocitnih parametara opisane su i kod radnika profesionalno izloženih smješama organskih rastvarača (Kyvik i sar., 1992; Lee i Ryu, 1997; Lan i sar., 2004; Huang i sar., 2014).

Ukupno posmatrano, duži radni staž kod radnika nije bio povezan sa statistički značajnim hematološkim promjenama, ali su uočeni diskretni pomaci u leukocitnoj i trombocitnoj liniji. Ovi nalazi mogu se posmatrati kao mogući rani pokazatelji postepenog hematološkog odgovora na

produženu profesionalnu izloženost smješi organskih rastvarača, posebno u uslovima u kojima promjene još ne dostižu nivo jasnog statističkog ili kliničkog odstupanja.

Kod radnica dužina radnog staža nije bila praćena statistički značajnim promjenama većine hematoloških parametara, što ukazuje da u ispitivanim uslovima nije došlo do jasno izraženog progresivnog hematološkog poremećaja. Ipak, kod radnica sa dužim radnim stažom uočen je pravac promjena ka višem procentu neutrofila i višem neutrofilno-limfocitnom odnosu, pri čemu je za NEUT% zabilježena granična statistička značajnost. Ovakav obrazac može se razmatrati kao mogući pokazatelj diskretnog pomjeranja leukocitne formule u pravcu sistemskog inflamatornog odgovora, budući da porast neutrofila odražava aktivaciju imunskog odgovora, dok se NLR u literaturi navodi kao osjetljiv pokazatelj subkliničke inflamacije (Zahorec, 2001; Imtiaz i sar., 2012; Forget i sar., 2017; Meng i sar., 2021).

Ovakav pravac promjena je biološki kompatibilan sa mehanizmima oksidativnog i inflamatornog odgovora pri izloženosti VOC-smješama, prema kojima dugotrajnija ekspozicija može biti praćena diskretnim promjenama leukocitne formule i prije pojave jasnih promjena ukupnog broja leukocita (Xiong i sar., 2016). U trombocitnoj liniji nisu utvrđene statistički značajne razlike, ali su zabilježene blage promjene koje se mogu posmatrati u kontekstu inflamatorne trombocitne reaktivnosti, budući da inflamacija i oksidativni stres mogu uticati na megakariopoezu, trombopoezu i perifernu aktivaciju trombocita (Chen i sar., 2013; Noh, 2021).

Literatura ukazuje da hematološki odgovor na profesionalnu izloženost rastvaračima može zavistiti od intenziteta i trajanja izloženosti, kao i od sastava smješe, pri čemu pri nižim koncentracijama i u uslovima izloženosti kompleksnoj VOC-smješi može izostati jasna supresija hematopoeze (Lan i sar., 2004; Tsai i sar., 2004; Chaiklieng i sar., 2024).

Ukupno posmatrano, dužina radnog staža kod radnica nije bila praćena statistički značajnim promjenama ukupnog hematološkog profila. Međutim, uočeni pravac promjena u leukocitnoj liniji, posebno granično viši NEUT%, može se posmatrati kao diskretan pokazatelj mogućeg hematološkog odgovora na dužu profesionalnu izloženost smješi organskih rastvarača.

5.7.2. Biohemijski parametri u odnosu na dužinu profesionalne izloženosti

Kod radnika nisu utvrđene statistički značajne razlike u biohemijskim parametrima i integrativnim indeksima jetre u odnosu na dužinu radnog staža. Ipak, kod radnika sa dužim stažom uočen je pravac promjena ka nižim vrijednostima AST, uz sličan trend za ALT i GGT. Ovakav nalaz je djelimično u skladu sa studijama sprovedenim u uslovima niske do umjerene profesionalne izloženosti organskim rastvaračima, u kojima nisu uvijek registrovane jasne ili progresivne promjene klasičnih jetrenih enzima u odnosu na trajanje izloženosti (Fernández-D'Pool i Oroño-Osorio, 2001; Kaukiainen i sar., 2004).

Savremeni pregledi ukazuju da rutinski enzimi jetre često imaju ograničenu osjetljivost za otkrivanje ranih i subkliničkih promjena jetre pri dugotrajnoj izloženosti niskim koncentracijama hemikalija (Yurt, 2023; Beier i sar., 2025). Istovremeno, literatura nije potpuno jednoznačna, jer pojedine studije opisuju povezanost AST, ALT, bilirubina i GGT sa kumulativnom ili aktuelnom izloženošću rastvaračima (Kaukiainen i sar., 2004; Chang i sar., 2013; He i sar., 2025; Parsarad i sar., 2025). Zbog toga izostanak progresivnog porasta klasičnih biohemijskih pokazatelja u ovoj analizi ne mora nužno značiti odsustvo biološkog efekta, već može odražavati specifičan intenzitet i sastav VOC-smješe, trajanje izloženosti i osjetljivost korištenih biomarkera.

Trend nižih vrijednosti AST kod radnika sa dužim stažom ne upućuje na jasan hepatotoksični obrazac, posebno imajući u vidu da na vrijednosti ovog enzima, pored jetre, mogu uticati skeletna muskulatura, fizičko opterećenje, alkohol i drugi vanprofesionalni faktori (Botros i Sikaris, 2013).

Izostanak promjena u AST/ALT, APRI, HSI i Z-skoru takođe ukazuje da dužina radnog staža u ovoj grupi nije bila praćena jasnim promjenama integrativnih pokazatelja jetrenog oštećenja ili steatoze. Pri tome treba imati u vidu da su ovi indeksi prvenstveno razvijeni za procjenu fibroze i steatoze u kliničkim populacijama, te mogu imati ograničenu osjetljivost za detekciju suptilnih promjena u profesionalno izloženim, inače zdravim kohortama (Shaheen i Myers, 2007; Lee i sar., 2010; EASL, 2019).

Ukupno posmatrano, kod muških ispitanika nije uočen jasan obrazac progresivnog pogoršanja ispitivanih biohemijskih pokazatelja sa porastom dužine radnog staža. Ipak, ovakav nalaz treba posmatrati u kontekstu kompleksnog obrasca profesionalne izloženosti smješi organskih rastvarača.

Kod radnica dužina radnog staža nije bila povezana sa statistički značajnim promjenama većine biohemijskih parametara i jetrenih indeksa, izuzev glukoze, koja je bila značajno viša kod radnica sa dužim radnim stažom. Stabilnost bilirubina, enzima i indeksa jetre u skladu je sa studijama sprovedenim u uslovima izloženosti VOC-smješama niskih koncentracija, u kojima biohemijski pokazatelji funkcije jetre često ostaju u referentnim granicama ili pokazuju blage i nekonzistentne promjene (Fernández-D'Pool i Oroño-Osorio, 2001; Kaukiainen i sar., 2004).

Istovremeno, noviji podaci ukazuju da jetreni i metabolički efekti profesionalne izloženosti mogu zavistiti od intenziteta ekspozicije, sastava smješe i dužine praćenja, pri čemu se ALT i GGT razmatraju kao mogući rani pokazatelji hepatotoksičnosti i kod mješovitih profesionalnih ekspozicija (Chang i sar., 2013; Beier i sar., 2025; Parsarad i sar., 2025). U ovoj analizi, međutim, klasični hepatocelularni pokazatelji nisu pokazali značajne razlike u odnosu na dužinu radnog staža, dok se glukoza izdvojila kao jedini statistički značajan biohemijski parametar.

Sve veći broj studija povezuje hroničnu izloženost VOC jedinjenjima sa promjenama glukoregulacije i insulinske osjetljivosti, vjerovatno preko oksidativnog stresa, inflamacije i metaboličke disfunkcije (Hosseininejad i sar., 2021; Wang i sar., 2023; Duan i sar., 2024; Li i sar., 2024). U tom kontekstu, značajno viša glukoza kod radnica sa dužim stažom može se posmatrati kao mogući metabolički pokazatelj povezan sa dužinom profesionalne izloženosti, ali bez istovremenog izdvajanja klasičnih jetrenih enzima i indeksa.

Stabilnost HSI, APRI, AST/ALT i Z-skora ukazuje da dužina radnog staža nije bila praćena jasnim promjenama integrativnih pokazatelja jetrenog oštećenja ili steatoze. Ovakav nalaz je očekivan imajući u vidu da ovi indeksi imaju najveću dijagnostičku vrijednost u populacijama sa već izmijenjenom funkcijom jetre, a manju osjetljivost za detekciju suptilnih promjena u profesionalno izloženim grupama (Shaheen i Myers, 2007; Lee i sar., 2010; Botros i Sikaris, 2013).

Ukupno posmatrano, kod radnica se dužina radnog staža nije odrazila na većinu klasičnih biohemijskih pokazatelja funkcije jetre, ali je viša vrijednost glukoze kod radnica sa dužim stažom izdvojena kao nalaz koji može imati značaj u tumačenju mogućih metaboličkih aspekata dugotrajnije profesionalne izloženosti VOC-smješama.

5.7.3. Parametri redoks statusa u odnosu na dužinu profesionalne izloženosti

Kod radnika dužina profesionalne izloženosti nije bila povezana sa statistički značajnim promjenama većine redoks parametara, ali je kod radnika sa dužim radnim stažom zabilježen značajan porast $O_2^{\bullet-}$. Ovaj nalaz može ukazivati na pojačanu produkciju reaktivnih kiseoničnih vrsta kao jedan od ranih redoks odgovora na dugotrajniju izloženost VOC-smješama, što je u skladu sa poznatim mehanizmima oksidativnog stresa izazvanog organskim rastvaračima (Caro i Cederbaum, 2004; Halliwell i Gutteridge, 2015; Grešner i sar., 2016).

Iako SOD nije pokazao statistički značajnu razliku, viša vrijednost kod radnika sa dužim stažom može se posmatrati kao mogući kompenzatorni odgovor antioksidativne odbrane, budući da SOD predstavlja enzim prve linije zaštite od superoksidnog anjona (Fridovich, 1995; Ighodaro i Akinloye, 2018). Istovremeno, odsustvo značajnih razlika u AOPP, TOS, PAB i OSI ukazuje da porast $O_2^{\bullet-}$ nije bio praćen jasnim promjenama stabilnijih produkata oksidativnog oštećenja ili integrativnih pokazatelja oksidativnog stresa, što može odgovarati ranijoj ili djelimično kompenzovanoj fazi redoks disbalansa (Halliwell i Gutteridge, 2015; Grešner i sar., 2016).

Kompozitni redoks skorovi bili su numerički viši kod radnika sa dužim stažom, ali bez statističke značajnosti. Ovakav pravac promjena može se razmatrati kao diskretan prooksidativni pomak, naročito imajući u vidu da kompozitni indeksi objedinjuju više biomarkera redoks statusa i mogu doprinijeti sagledavanju ukupnog oksidativnog opterećenja (Alamdari i sar., 2007).

Ukupno posmatrano, porast $O_2^{\bullet-}$, uz trend viših vrijednosti SOD i kompozitnih redoks skorova, podržava tumačenje da se kod radnika sa dužim radnim stažom najprije izdvajaju raniji i osjetljiviji pokazatelji redoks disbalansa, dok ostali biomarkeri ne pokazuju jasnu progresiju u odnosu na trajanje izloženosti. Ovakav nalaz može imati širi biološki značaj, jer ROS ne djeluju samo kao pokazatelji oksidativnog stresa, već učestvuju i u regulaciji ćelijskih odgovora na stres, pa diskretne redoks promjene mogu prethoditi izraženijim promjenama u drugim biološkim sistemima (Noh, 2021).

Kod radnica je dužina profesionalne izloženosti bila praćena izraženijim promjenama redoks statusa nego kod radnika. Radnice sa dužim radnim stažom imale su značajno više vrijednosti $O_2^{\bullet-}$, niže vrijednosti SOD, kao i više vrijednosti prooksidativnog i oksidativno-stresnog skora, uz niže vrijednosti antioksidativnog skora. Ovakav obrazac ukazuje na pomjeranje redoks ravnoteže ka prooksidativnom profilu sa porastom trajanja izloženosti, što je u skladu sa poznatim mehanizmima metabolizma organskih rastvarača, pri kojima CYP2E1 i mitohondrijski procesi mogu predstavljati važne izvore ROS u uslovima hronične hemijske ekspozicije (Caro i Cederbaum, 2004; Cederbaum, 2008; Halliwell i Gutteridge, 2015).

Profesionalne studije takođe ukazuju da se prooksidativni odgovor može održavati i pri dugotrajnoj izloženosti VOC-smješama koje ne prelaze dozvoljene koncentracije (Grešner i sar., 2015; Grešner i sar., 2016; Cetintepe i sar., 2023). Za razliku od radnika, kod radnica je uz porast $O_2^{\bullet-}$ zabilježeno sniženje SOD, što može ukazivati na drugačiji obrazac antioksidativnog odgovora pri dužem trajanju izloženosti. Iako AOPP, TOS, PAB i OSI nisu pokazali statistički značajne razlike, kompozitni skorovi ukazuju da se promjene povezane sa dužim radnim stažom kod radnica jasnije uočavaju kroz integrativne pokazatelje nego kroz pojedinačne biomarkere.

U tom smislu, viši prooksidativni i oksidativno-stresni skor, uz niži antioksidativni skor, podržavaju tumačenje o postepenom pomjeranju ravnoteže između prooksidativnih i antioksidativnih mehanizama kod radnica sa dužim radnim stažom (Alamdari i sar., 2007; Ayala i sar., 2014; Hernández-Ruiz i sar., 2019). Ovakvi nalazi su u skladu sa mehanističkim i profesionalnim studijama koje povezuju hroničnu VOC-izloženost sa oksidativnim opterećenjem i sistemskim biološkim efektima (Rahal i sar., 2014; Grešner i sar., 2016; Noh, 2021; Cetintepe i sar., 2023).

5.7.4. Koncentracije bioelemenata u odnosu na dužinu profesionalne izloženosti

Kod radnika dužina profesionalne izloženosti nije bila povezana sa statistički značajnim promjenama koncentracija bioelemenata, ali su Fe, Mg i posebno Zn pokazivali više vrijednosti kod radnika sa dužim radnim stažom. Porast Zn, iako bez dostizanja statističke značajnosti, može se razmatrati u kontekstu njegove uloge u održavanju redoks homeostaze i funkcionalne povezanosti sa Cu/Zn-SOD, pri čemu literatura ukazuje da smjer promjene Zn može zavisiti od intenziteta

izloženosti, faze adaptacije i nutritivnog statusa (Prasad, 2014; Marreiro i sar., 2017; Hübner i Haase, 2021).

Sličan pravac promjene Fe može imati interpretativni značaj, budući da poremećaji homeostaze ovog elementa mogu doprinijeti oksidativnom oštećenju u uslovima narušenog redoks balansa (Papanikolaou i Pantopoulos, 2005; Pantopoulos i sar., 2012). Blago više vrijednosti Mg kod radnika sa dužim stažom mogu se posmatrati u okviru redoks-metaboličkog odgovora, imajući u vidu njegovu ulogu u energetsom metabolizmu, stabilizaciji membrana i ćelijskoj signalizaciji (Barbagallo i Dominguez, 2010).

Nasuprot tome, vrijednosti Cu bile su uporedive između podgrupa, što ukazuje da se ovaj bioelement nije izdvojio u odnosu na dužinu radnog staža. Koncentracije Mn u obe podgrupe bile su ispod granice kvantifikacije primijenjene metode, što može biti posljedica njegovih fiziološki niskih koncentracija u krvi i stroge homeostatske regulacije metabolizma Mn (Aschner i sar., 2005; Valentine i sar., 2005; Roth, 2006; ATSDR, 2012).

Iako nisu utvrđene statistički značajne razlike u koncentracijama bioelemenata kod radnika, pravac promjena Fe, Mg i naročito Zn može se posmatrati kao dio šireg obrasca redoks-metaboličkog odgovora pri dužoj profesionalnoj izloženosti VOC-smješama.

Kod radnica koncentracije bioelemenata nisu pokazale statistički značajne promjene u odnosu na dužinu radnog staža. Vrijednosti Zn bile su uporedive između podgrupa, što je značajno imajući u vidu njegovu ulogu u antioksidativnoj odbrani i funkcionalnu povezanost sa Cu/Zn-SOD (Prasad, 2014; Marreiro i sar., 2017). Budući da literatura opisuje različite pravce promjena Zn u uslovima oksidativnog opterećenja, stabilne vrijednosti ovog elementa mogu se posmatrati kao pokazatelj relativno očuvane regulacije antioksidativnog sistema kod radnica sa dužim radnim stažom (Prasad, 2014; Marreiro i sar., 2017; Hübner i Haase, 2021).

Sličan obrazac zabilježen je i za Fe, Mg i Cu, koji se nisu značajno razlikovali u odnosu na dužinu radnog staža. Ovakvi nalazi ukazuju da koncentracije pojedinačnih bioelemenata kod radnica ostaju relativno stabilne, što je u skladu sa podacima da pri nižim koncentracijama VOC-smješa promjene statusa bioelemenata mogu izostati ili ostati blage (Papanikolaou i Pantopoulos, 2005; Barbagallo i Dominguez, 2010; Nielsen, 2010; de Baaij i sar., 2015; Grešner i sar., 2015; Hübner i Haase, 2021).

Stabilne vrijednosti Cu dodatno su važne zbog njegove uloge u antioksidativnim enzimima, posebno u okviru Cu/Zn-SOD sistema (Prasad, 2014; Marreiro i sar., 2017). Moguće je da polno-specifične razlike u antioksidativnoj odbrani, hormonskoj regulaciji i metaboličkom odgovoru doprinose drugačijem obrascu promjena bioelemenata kod žena u uslovima hronične profesionalne izloženosti (Viña i sar., 2005; Tiberi i sar., 2023).

Ukupno posmatrano, za razliku od redoks parametara, koncentracije bioelemenata kod radnica nisu se jasno izdvojile u odnosu na dužinu radnog staža. Ovakav nalaz može ukazivati da se efekti duže izloženosti u ovoj grupi prije odražavaju kroz funkcionalne redoks pokazatelje nego kroz koncentracije pojedinačnih bioelemenata.

5.8. Korelacione analize između analiziranih parametara i koncentracije bioelemenata

5.8.1. Korelaciona analiza između analiziranih redoks i biohemijskih parametara

Korelaciona analiza kod profesionalno izloženih radnika ukazuje da je oksidativni stres važan mehanizam koji može povezivati VOC-ekspoziciju sa promjenama jetrenih i metaboličkih pokazatelja. Pozitivne korelacije TOS i OSI sa AST, ALT i GGT, kao i povezanost AOPP sa ALT i glukozom, ukazuju da porast sistemskog oksidativnog opterećenja prati izraženiji hepatocelularni

odgovor i nepovoljniji metabolički profil. Ovakav obrazac je u skladu sa poznatim mehanizmima biotransformacije organskih rastvarača, naročito putem CYP2E1, pri čemu nastaju ROS koje doprinose lipidnoj peroksidaciji, mitohondrijskoj disfunkciji i oštećenju hepatocita (Caro i Cederbaum, 2004; Lu i Cederbaum, 2008; Malaguarnera i sar., 2012; Chang i sar., 2013; Xiong i sar., 2016; Brauner i sar., 2020). Ovi nalazi podržavaju tumačenje da oksidativni stres u ovoj kohorti može imati značajnu ulogu u povezivanju profesionalne izloženosti sa mjerljivim biohemijskim promjenama.

Posebno je značajna pozitivna korelacija OSI sa APRI indeksom, jer ukazuje da redoks-disbalans može biti povezan i sa pokazateljima ranog fibroinflatarnog opterećenja jetre. Iako je APRI primarno validiran u kliničkim populacijama, njegova povezanost sa OSI u ovoj grupi ukazuje da bi oksidativni stres mogao imati ulogu u ranim procesima inflamacije i fibrotičnog remodelovanja jetre, što je u skladu sa dostupnim mehanističkim i kliničkim podacima (Parola i Robino, 2001; Wai i sar., 2003; EASL, 2019; Tan i sar., 2021). Istovremeno, negativne korelacije TAS sa glukozom i APRI ukazuju da niži ukupni antioksidativni kapacitet prati nepovoljniji metabolički profil i veće jetreno opterećenje, što je u skladu sa modelima koji oksidativni stres povezuju sa insulinskom rezistencijom, inflamacijom i progresijom hroničnog oštećenja jetre (Furukawa i sar., 2004; Hotamisligil, 2006; Allameh i sar., 2023).

Negativna povezanost OSI sa direktnim bilirubinom može se tumačiti u okviru moguće potrošnje bilirubina kao endogenog antioksidansa pri povišenom oksidativnom opterećenju (Stocker i sar., 1987; Sedlak i Snyder, 2004; Bellarosa i Tiribelli, 2022; Schoissengeier i sar., 2024). Ukupno posmatrano, korelacioni obrazac kod muškaraca ukazuje na koordinisan redoks-disbalans tijesno povezan sa jetrenim i metaboličkim opterećenjem.

Kod profesionalno izloženih radnica korelacioni obrazac bio je drugačiji i ukazivao je na jaču povezanost parametara oksidativnog stresa sa bilirubinskim metabolizmom, glukoznom homeostazom i steatotskim obrascem jetrenog odgovora. Negativne korelacije $O_2^{\bullet-}$, PAB, prooksidativnog i oksidativno-stresnog skora sa direktnim bilirubinom, uz pozitivne korelacije direktnog bilirubina sa TAS, SHG i antioksidativnim skorom, ukazuju da bilirubin u ovoj kohorti vjerovatno djeluje kao dio endogenog antioksidativnog sistema, što je u skladu sa njegovom poznatom antioksidativnom i citoprotektivnom ulogom (Stocker i sar., 1987; Vitek, 2012; Bellarosa i Tiribelli, 2022; Schoissengeier i sar., 2024).

Istovremeno, pozitivne korelacije TOS i OSI sa ALT, kao i povezanost $O_2^{\bullet-}$, TOS, OSI i prooksidativnog skora sa HSI, ukazuju da porast oksidativnog opterećenja prati nepovoljniji hepatometabolički i steatotski obrazac. To sugerise da se kod žena korelacioni obrazac u ovoj fazi prije vezuje za metaboličko-funkcionalne promjene jetre nego za izraženije fibrotične pokazatelje, što dodatno podržava izostanak značajnih korelacija sa APRI, kao i odsustvo dosljednijih veza sa AST i GGT (Lee i sar., 2010; Arora i Sharma, 2012; Begriche i sar., 2013; Nassir i Ibdah, 2014; Eslam i sar., 2020; Mantovani i Dalbeni, 2021; Younossi i sar., 2023).

Pozitivna korelacija godina radnog staža sa glukozom dodatno podržava tumačenje da dugotrajna VOC-ekspozicija kod žena može doprinosti metaboličkoj disfunkciji i poremećaju glukozne homeostaze, što je biološki uvjerljivo s obzirom na dvosmjernu povezanost oksidativnog stresa i hiperglikemije preko mitohondrijske disfunkcije, inflamacije i insulinske rezistencije (Brownlee, 2001; Furukawa i sar., 2004; Tilg i Moschen, 2010; Rochette i sar., 2014).

Ukupno posmatrano, korelacioni obrazac kod radnika ukazuje na povezanost redoks statusa, jetrenih enzima, APRI indeksa i glukoze, dok je kod radnica izraženija povezanost redoks parametara sa bilirubinskim metabolizmom, glukozom i HSI indeksom. Ovi nalazi podržavaju tumačenje da oksidativni stres može imati važnu ulogu u ranim biohemijskim promjenama kod profesionalno izloženih ispitanika.

5.8.2. Korelaciona analiza redoks parametara i koncentracije bioelemenata

Rezultati kod profesionalno izloženih radnika ukazuju na koherentan obrazac oksidativnog stresa, u skladu sa savremenim konceptima redoks-disbalansa pri hroničnoj izloženosti VOC-smješama (Kim i sar., 2011; Shen i sar., 2024). Pozitivna korelacija radnog staža sa $O_2^{\bullet-}$ sugerise da je duža profesionalna izloženost povezana sa pojačanom produkcijom ROS, što je biološki utemeljeno s obzirom na ulogu CYP2E1 u metabolizmu ksenobiotika i njegovu povezanost sa mitohondrijskom disfunkcijom i oksidativnim stresom (Muriel i Gordillo, 2016; Abdelmegeed i sar., 2017). Slične veze između profesionalne izloženosti organskim rastvaračima i biomarkera oksidativnog stresa opisane su i u drugim profesionalnim kohortama, uključujući radnike izložene organskim rastvaračima (Xiong i sar., 2016; Brauner i sar., 2020; Dehghan Haghghi i sar., 2022).

Statistički značajne korelacije AOPP sa TOS, a naročito sa OSI, ukazuju na povezanost proteinske oksidacije i ukupnog oksidativnog opterećenja. Budući da je AOPP etablirani marker oksidativnog oštećenja proteina, a TOS, TAS i OSI integrativni pokazatelji redoks statusa, negativne korelacije TAS sa AOPP, OSI, prooksidativnim i oksidativno-stresnim skorom ukazuju da porast oksidativnog opterećenja prati slabljenje ukupnog antioksidativnog kapaciteta (Witko-Sarsat i sar., 1996; Erel, 2004; Erel, 2005). Istovremeno, pozitivna povezanost SOD i PON1 sa antioksidativnim skorom vjerovatnije odražava aktivaciju preostalih zaštitnih mehanizama nego očuvanu antioksidativnu ravnotežu, što je u skladu sa savremenim modelima oksidativnog oštećenja jetre (Cichoż-Lach i Michalak, 2014; Allameh i sar., 2023).

Povezanost bioelemenata sa redoks parametrima bila je ograničena. Statistički značajna pozitivna korelacija utvrđena je samo između Mg i TOS, dok Fe, Zn i Cu nisu pokazali značajne korelacije sa parametrima redoks statusa. Ovi nalazi ukazuju da se koncentracije bioelemenata u ovoj analizi nisu izdvojile kao dosljedno povezane sa redoks statusom, već je registrovana samo selektivna povezanost Mg sa ukupnim oksidativnim statusom.

Kod profesionalno izloženih radnica uočen je izražen sistemski redoks-disbalans, pri čemu je dužina profesionalne izloženosti povezana sa porastom prooksidativnih i slabljenjem antioksidativnih pokazatelja. Pozitivne korelacije radnog staža sa $O_2^{\bullet-}$, prooksidativnim i oksidativno-stresnim skorom, uz negativne korelacije sa SHG i antioksidativnim skorom, ukazuju da duža profesionalna izloženost prati pojačanu produkciju ROS i postepeno slabljenje antioksidativne odbrane. Ovakav obrazac je u skladu sa poznatim mehanizmima hronične VOC-ekspozicije, uključujući CYP2E1-zavisnu biotransformaciju i sekundarnu mitohondrijsku disfunkciju (Muriel i Gordillo, 2016; Abdelmegeed i sar., 2017). Snažne korelacije $O_2^{\bullet-}$ sa prooksidativnim i oksidativno-stresnim skorom podržavaju značaj superoksida u formiranju redoks-disbalansa, dok negativne korelacije TAS i SHG sa $O_2^{\bullet-}$, PAB, OSI, prooksidativnim i oksidativno-stresnim skorom ukazuju na postepeno iscrpljivanje neenzimske antioksidativne zaštite tokom hronične izloženosti. Takvi nalazi su u skladu sa profesionalnim kohortama izloženim niskim koncentracijama organskih rastvarača, u kojima je takođe opisan pomak ka prooksidativnom statusu uz slabljenje antioksidativnih rezervi (Brauner i sar., 2020; Dehghan Haghghi i sar., 2022).

Negativna povezanost SOD sa radnim stažom i oksidativno-stresnim skorom, uz pozitivnu korelaciju sa antioksidativnim skorom, dodatno sugerise da enzimaska antioksidativna odbrana vremenom može postati nedovoljna u uslovima perzistentne ROS-produkcije, što je u skladu sa savremenim modelima oksidativnog oštećenja jetre i progresivnog slabljenja antioksidativnog kapaciteta tokom hroničnog opterećenja (Cichoż-Lach i Michalak, 2014; Allameh i sar., 2023). Povezanosti bioelemenata sa redoks parametrima bile su selektivne: negativne korelacije Fe, Mg i Zn sa SOD, kao i Mg i Zn sa antioksidativnim skorom, mogu ukazivati na poremećaj ili preraspodjelu metalne homeostaze u uslovima hroničnog oksidativnog opterećenja, dok pozitivna korelacija Cu sa PAB sugerise moguću povezanost ovog bioelementa sa izraženijim prooksidativnim okruženjem. Zbirno, nalazi kod radnica ukazuju na obrazac pojačane ROS-

produkcije i postepenog slabljenja antioksidativnih rezervi, uz mjerljiv doprinos parametara povezanih sa bioelementima.

5.8.3. Korelaciona analiza između biohemijskih parametara i koncentracije bioelemenata

Kod radnika su korelacije između biohemijskih parametara i bioelemenata bile ograničene. Statistički značajne povezanosti utvrđene su samo za Mg i Zn sa ureom, kao i za Cu sa glukozom. Ovi nalazi ukazuju da se pojedini bioelementi mogu povezati sa metaboličkim parametrima, ali bez jedinstvenog obrasca povezanosti sa svim biohemijskim pokazateljima.

Pozitivna korelacija Mg i Zn sa ureom može se posmatrati u okviru njihove uloge u energetskom metabolizmu, enzimskim procesima, antioksidativnoj odbrani i ćelijskoj signalizaciji (Barbagallo i Dominguez, 2010; Roohani i sar., 2013; Prasad, 2014; Maret, 2019; Hübner i Haase, 2021). Pozitivna povezanost Cu sa glukozom može ukazivati na moguću vezu između metabolizma glukoze i redoks procesa u kojima učestvuje bakar. Ove povezanosti treba posmatrati kao pokazatelje međusobnog odnosa bioelemenata i metaboličkih parametara u okviru šireg metaboličkog i redoks odgovora.

Kod radnica su korelacije između biohemijskih parametara i koncentracija bioelemenata bile selektivne. Pozitivne korelacije Fe i Zn sa ukupnim bilirubinom mogu se posmatrati u kontekstu povezanosti bioelemenata sa hepatobilijarnim odgovorom i redoks ravnotežom. Fe učestvuje u brojnim oksidoredukcionim procesima, dok bilirubin, pored uloge pokazatelja hepatobilijarnog metabolizma, ima i važnu antioksidativnu funkciju (Papanikolaou i Pantopoulos, 2005; Himoto i Masaki, 2020).

Povezanost Zn sa ukupnim bilirubinom i Z-skorom može ukazivati na uključivanje ovog elementa u širi obrazac jetrenog i antioksidativnog odgovora, imajući u vidu njegovu ulogu u antioksidativnoj zaštiti, regulaciji inflamacije i stabilizaciji ćelijskih struktura (Prasad, 2014). Ipak, odsustvo značajnih korelacija Mg i Cu pokazuje da se ne izdvaja jedinstven obrazac povezanosti svih bioelemenata sa biohemijskim pokazateljima, već prije selektivni odnosi u okviru šireg metaboličkog i redoks odgovora.

5.9. *In silico* toksikogenomička analiza podataka

5.9.1. Proizvodni pogon A

In silico toksikogenomička analiza za pogon A ukazala je da se potencijalni biološki odgovor na smještu organskih rastvarača može povezati prvenstveno sa međusobno povezanim mehanizmima oksidativnog stresa, inflamacije, apoptoze i stresno-posredovane signalizacije, što je u dobroj saglasnosti sa eksperimentalnim nalazima ovog istraživanja, posebno sa promjenama redoks parametara i pokazatelja jetrene funkcije. Identifikacija zajedničkih gena CASP3, CXCL8, HMOX1 i MAPK1 ukazuje na biološki koherentan odgovor smješe, budući da su ovi geni povezani sa programiranom ćelijskom smrću (McIlwain i sar., 2013; Vitale i sar., 2023), proinflamatornim odgovorom (Russo i sar., 2014; Benakanakere i sar., 2016), antioksidativnom zaštitom (Ryter i sar., 2006; Loboda i sar., 2016; Ryter, 2022) i signalizacijom ćelijskog stresa (Kim i Choi, 2010; Plotnikov i sar., 2011). Takav genski profil podržava tumačenje da hronična izloženost VOC-smješama može dovesti do pojačane produkcije ROS, aktivacije inflamatornih puteva i oštećenja ćelijskih struktura, što se u našem istraživanju odražavalo kroz promjene $O_2^{\bullet-}$, TOS, PAB, OSI i drugih redoks pokazatelja, kao i kroz promjene AST, GGT, bilirubina i jetrenih indeksa. Ovakva interpretacija je biološki utemeljena, jer CYP2E1-zavisna biotransformacija ksenobiotika može indukovati oksidativni stres, mitohondrijsku disfunkciju, hepatocelularno oštećenje i dalju

aktivaciju MAPK i apoptotskih puteva (Lu i Cederbaum, 2008; Malaguarnera i sar., 2012). Obogaćenje molekularnih funkcija kao što su hem-oksigenazna aktivnost, aktivacija fosfolipaze A2 i vezivanje za citokinske receptore, kao i bioloških procesa povezanih sa odgovorom na ROS, migracijom leukocita i odgovorom na lipide, dodatno podržava tumačenje da se najznačajniji funkcionalni procesi grupišu oko oksidativno-inflamatorne ose (Dennis i sar., 2011; Nourshargh i Alon, 2014; Halliwell i Gutteridge, 2015; Murakami i sar., 2015; Sies i sar., 2017; Dinarello, 2018). Posebno je značajan HMOX1, jer hem-oksigenaza 1 predstavlja inducibilni citoprotektivni enzim usko povezan sa oksidativnim stresom, metabolizmom hema i bilirubina (Ryter i sar., 2006; Loboda i sar., 2016; Ryter, 2022), pa njegovo izdvajanje dodatno podupire tumačenje nalaza bilirubina i antioksidativnog odgovora u ovom istraživanju.

Funkcionalna analiza gena povezanih sa hepatotoksičnošću dodatno pokazuje da ključne komponente odgovora na smješu čine antioksidativni i inflamatorni mehanizmi. Zajednički geni CAT, GSTP1, HMOX1, IL1B, IL6, PTGS2 i TNF, kao i obogaćenje za peroksidaznu, oksidoreduktaznu i antioksidativnu aktivnost, ukazuju na aktivaciju zaštitnih sistema usmjerenih na neutralizaciju ROS i citoprotekciju hepatocita (Ryter i sar., 2006; Kensler i sar., 2007; Hayes i Dinkova-Kostova, 2014; Ryter, 2022). Istovremeno, izdvajanje IL1B, IL6, TNF i PTGS2 potvrđuje da inflamatorna signalizacija predstavlja važan dio mehanizma oštećenja jetre izazvanog organskim rastvaračima, dok obogaćenje za Nrf2- i NF- κ B-posredovane puteve dodatno podupire vezu između antioksidativne odbrane, inflamacije, strukturnih i funkcionalnih promjena u jetri (Kensler i sar., 2007; Luedde i Schwabe, 2011; Brenner i sar., 2013; Hayes i Dinkova-Kostova, 2014). Za razliku od zajedničkog skupa gena, zbirni skup od 304 gena povezanih sa hepatotoksičnošću ukazuje na širi spektar odgovora, uključujući oksidoreduktaznu aktivnost, odgovor na supstance koje sadrže kiseonik, biološke oksidacije i metabolizam ksenobiotika posredovan CYP450. Posebno je značajna veća zastupljenost analiziranih gena u TCDD \rightarrow AHR signalnom putu, oksidativne biotransformacije i metabolizam ksenobiotika posredovan CYP450, jer ti putevi predstavljaju klasičnu mehanističku osnovu bioaktivacije i detoksikacije hemikalija u jetri i mogu doprinosti stvaranju reaktivnih metabolita i pojačanju oksidativnog stresa (Zanger i Schwab, 2013; Nebert, 2017; Esteves i sar., 2021; OECD, 2021b; Rakateli i sar., 2023). Ukupno posmatrano, funkcionalna analiza hepatotoksičnosti u pogonu A pokazuje da se mehanistička osnova djelovanja smješe organskih rastvarača zasniva na međusobno povezanoj mreži oksidativnog stresa, inflamacije i ksenobiotičkog metabolizma, što se dobro uklapa sa eksperimentalnim rezultatima i dodatno podupire tumačenje da su redoks-disbalans i inflamatorno-stresna signalizacija centralni mehanizmi subkliničkog oštećenja jetre pri hroničnoj profesionalnoj izloženosti smješi organskih rastvarača (EASL, 2019; Beier i sar., 2025).

Funkcionalna analiza gena povezanih sa hematotoksičnošću pokazuje da zajednički odgovor smješe organskih rastvarača dominantno uključuje inflamatorne, prostaglandinski posredovane i oksidativno-stresne mehanizme, što je u skladu sa hematološkim promjenama registrovanim u ovom istraživanju. Izdvajanje IL1B i PTGS2 kao jedinih zajedničkih gena ukazuje da je hematotoksični odgovor prvenstveno povezan sa aktivacijom inflamatorne signalizacije i biosintezom prostaglandina, što je biološki uvjerljivo s obzirom na ulogu IL-1 β u regulaciji hematopoeze i imunskog odgovora, te PTGS2/COX-2 u inflamaciji i eikozanoidnoj signalizaciji (Saraiva i O'Garra, 2010; Ricciotti i FitzGerald, 2011). Obogaćenje molekularnih funkcija za prostaglandin-endoperoksid sintazu, vezivanje za interleukin-1 receptor i oksidoreduktaznu/peroksidaznu aktivnost, kao i izdvajanje IL-10 i IL-17A signalizacije, dodatno potvrđuju uključenost imunoregulatornih i redoks mehanizama u hematotoksični odgovor (Couper i sar., 2008; Saraiva i O'Garra, 2010). Nasuprot tome, zbirni skup od 662 gena ukazuje na širi spektar procesa, uključujući aktivaciju ćelija, hematopoezu, regulaciju programirane ćelijske smrti, regulaciju imunskog odgovora i apoptozu, što sugerise da hematotoksičnost ove smješe uključuje poremećaje diferencijacije, aktivacije i preživljavanja krvnih ćelija. Posebno je važna PI3K/AKT signalizacija, s obzirom na njenu ulogu u hematopoezi i preživljavanju hematopoetskih ćelija

(Manning i Toker, 2017; Zhao i sar., 2021). Ukupno posmatrano, nalazi za pogon A ukazuju da se hematotoksično djelovanje smješe organskih rastvarača zasniva na međusobno povezanoj mreži inflamacije, oksidativnog stresa, imunološke signalizacije i regulacije hematopoeze, što pruža mehanističku osnovu za suptilne hematološke promjene uočene kod profesionalno izloženih radnika.

5.9.2. Proizvodni pogon B

In silico toksikogenomička analiza za pogon B pokazala je da smješa organskih rastvarača djeluje prvenstveno kroz međusobno povezane mehanizme metabolizma ksenobiotika, oksidativnog stresa i inflamacije, što je u dobroj saglasnosti sa eksperimentalnim nalazima ovog istraživanja, posebno sa promjenama redoks parametara i pokazatelja jetrene funkcije. Identifikacija zajedničkih gena CXCL8, CYP1A1, CYP2E1 i HMOX1 ukazuje na biološki koherentan skup mehanizama povezanih sa djelovanjem smješe, budući da su ovi geni povezani sa inflamacijom, biotransformacijom ksenobiotika i citoprotektivnim odgovorom na oksidativni stres (Zanger i Schwab, 2013; Loboda i sar., 2016; Nebert, 2017; Ryter, 2022). Obogaćenje za oksidoreduktazne i monooksigenazne aktivnosti, metabolizam ugljovodonika, hidroksilaciju lipida i P450-zavisne puteve dodatno potvrđuje da je težište zajedničkog odgovora usmjereno ka metaboličko-redoks osi. Istovremeno, lokalizacija ovih gena u mitohondrijskoj i endoplazmatskoj membrani podupire tumačenje da biotransformacija rastvarača može biti povezana sa stvaranjem reaktivnih intermedijera, oksidativnim stresom i oštećenjem ćelijskih struktura. Povezanost sa bolestima kao što su pneumonija i hronična opstruktivna bolest pluća sugerise da efekti ove smješe mogu zahvatiti i respiratorni sistem, vjerovatno preko inflamatornih i oksidativno-stresnih mehanizama (Grandjean i Landrigan, 2014; van Thriel i Boyes, 2022). Za razliku od zajedničkog jezgra od četiri gena, zbirni skup od 8575 gena ukazuje na znatno širi biološki domet djelovanja smješe, uključujući signalne i regulatorne procese, apoptozu, međućelijsku signalizaciju, razvoj nervnog sistema, VEGFA–VEGFR2 signalizaciju i puteve povezane sa karcinogenezom (Hanahan i Weinberg, 2011; Geindreau i sar., 2021). Ipak, u okviru ove disertacije najveći interpretativni značaj imaju nalazi koji se mogu direktno povezati sa registrovanim biomarkerima efekta, prije svega sa redoks-disbalansom i pokazateljima funkcije jetre.

Funkcionalna analiza hepatotoksičnosti u pogonu B dodatno izdvaja CYP2E1 kao jedini zajednički gen za rastvarače povezane sa oštećenjem jetre, što snažno podupire tumačenje da je hepatotoksični potencijal ove smješe velikim dijelom posredovan CYP450-zavisnom bioaktivacijom. S obzirom na poznatu ulogu CYP2E1 u metabolizmu brojnih ksenobiotika, stvaranju reaktivnih metabolita, oksidativnom stresu i mitohondrijskoj disfunkciji, ovaj nalaz se dobro uklapa sa eksperimentalnim promjenama redoks parametara i pokazatelja jetrene funkcije (Zanger i Schwab, 2013; OECD, 2021b; Massart i sar., 2022). U istom smjeru govori i funkcionalna analiza zbirnog skupa od 276 gena, koja je izdvojila oksidoreduktaznu i antioksidativnu aktivnost, metabolizam organskih, okso- i karboksilnih kiselina, te puteve posredovane nuklearnim receptorima, AHR signalizacijom i metabolizmom ksenobiotika putem CYP450 (Nebert, 2017; OECD, 2021a, 2021b). Ovakav obrazac ukazuje da se hepatotoksični odgovor u pogonu B zasniva na međusobno povezanoj mreži biotransformacije, oksidativnog opterećenja i adaptivnog odgovora jetre. Zato se toksikogenomički nalazi dobro uklapaju sa eksperimentalno registrovanim promjenama redoks statusa i biohemijskih pokazatelja funkcije jetre i dodatno podupiru tumačenje da su oksidativni stres i ksenobiotički metabolizam centralni mehanizmi subkliničkog oštećenja jetre kod radnika.

Funkcionalna analiza hematotoksičnosti u pogonu B takođe izdvaja CYP2E1 kao jedini zajednički gen, što sugerise da i hematotoksični efekti smješe mogu biti povezani sa centralnim mehanizmima biotransformacije toksičnih supstanci i sekundarnog oksidativnog opterećenja. Zbirni skup od 472 gena pokazao je obogaćenje za procese vezane za hematopoezu, aktivaciju ćelija, regulaciju programirane ćelijske smrti i apoptotskog procesa, kao i za citokinsku i interleukinsku signalizaciju,

što ukazuje da hematotoksičnost ove smješe vjerovatno uključuje poremećaje diferencijacije, aktivacije i preživljavanja hematopoetskih ćelija. Posebno su važni putevi povezani sa citokinskom signalizacijom i interleukinima, kao i PI3K/AKT signalizacija, s obzirom na njenu ulogu u hematopoezi, eritropoezi i ćelijskom preživljavanju (Manning i Toker, 2017; Xie i sar., 2019; Tóthová i sar., 2021; Zhao i sar., 2021). Ukupno posmatrano, *in silico* toksikogenomička analiza za pogon B podržava tumačenje da se toksični potencijal smješe organskih rastvarača zasniva na međusobno povezanoj mreži metabolizma ksenobiotika, oksidativnog stresa, inflamacije i poremećaja regulacije ćelijskog preživljavanja, što pruža mehanističku osnovu za eksperimentalno uočene promjene redoks, biohemijskih i hematoloških parametara. Identifikacija CXCL8, HMOX1, CYP2E1 i CYP1A1 dodatno potvrđuje da se registrovani prooksidativni profil, sistemski oksidativni stres i prateće biohemijske i hematološke promjene mogu objasniti kroz međusobno povezane procese oksidativnog oštećenja, inflamacije i metaboličke aktivacije toksičnih supstanci. Na taj način, integracija biomonitoringa zasnovanog na setu biomarkera efekta sa *in silico* toksikogenomičkom analizom predstavlja metodološki snažan i biološki utemeljen pristup za precizniju procjenu ranih i subkliničkih efekata profesionalne izloženosti hemijskim smješama u realnim uslovima rada.

6. ZAKLJUČCI

1. U ovom istraživanju utvrđeno je da se profesionalna izloženost radnika u industriji obuće odvijala u uslovima realnih smješa organskih rastvarača različitog sastava u pogonu A i pogonu B. Iako pojedinačne koncentracije organskih rastvarača nisu prelazile propisane granične vrijednosti profesionalne izloženosti, izračunati ekvivalent ekspozicije smješi pokazao je da ukupno opterećenje smješom može biti veće od onog koje se procjenjuje na osnovu koncentracija pojedinačnih komponenti.
2. Sagledavanjem hematoloških parametara opaženo je da izloženost smješi organskih rastvarača nije bila praćena izraženim promjenama ukupnog broja krvnih ćelija, već selektivnim promjenama pojedinih hematoloških pokazatelja. Kod radnika u pogonu A promjene su se prvenstveno odnosile na eritrocitne indekse i apsolutni broj neutrofila, pri čemu se MCHC izdvojio kao najstabilniji hematološki pokazatelj povezan sa profesionalnom izloženošću. Kod radnica u pogonu B promjene su bile izraženije u eritrocitnoj liniji i trombocitnom hematokritu, a HCT se izdvojio kao najstabilniji hematološki pokazatelj povezan sa izloženošću.
3. Biohemijski pokazatelji funkcije jetre pokazali su da je profesionalna izloženost smješi organskih rastvarača bila praćena ranim funkcionalnim promjenama hepatobilijarnog sistema. Kod radnika u pogonu A najizraženije promjene odnosile su se na ukupni i direktni bilirubin, AST i GGT, pri čemu se direktni bilirubin izdvojio kao najvažniji pojedinačni biohemijski pokazatelj povezan sa izloženošću. Kod radnica u pogonu B dobijen je sličan hepatobilijarni obrazac, uz promjene bilirubina, AST i GGT, dok su se AST i direktni bilirubin izdvojili kao najznačajniji pojedinačni biohemijski pokazatelji. Integrativni indeksi funkcije jetre pokazali su više vrijednosti kod profesionalno izloženih ispitanika u odnosu na kontrole, pri čemu su Z-skor oštećenja jetre i APRI indeks bili značajno povišeni u obe izložene grupe.
4. Najizraženiji i najdosljedniji nalaz u obe izložene grupe odnosio se na poremećaj redoks statusa. Kod radnika u pogonu A opažen je obrazac povećanog oksidativnog opterećenja uz aktivaciju antioksidativne odbrane, pri čemu su se PAB i SOD izdvojili kao najvažniji redoks pokazatelji povezani sa profesionalnom izloženošću. Kod radnica u pogonu B redoks promjene bile su šire izražene, sa naglašenom proteinskom oksidacijom i sniženom aktivnošću PON1, dok su se AOPP i SOD izdvojili kao najvažniji redoks pokazatelji. Integrirani redoks indeksi pokazali su značajno više vrijednosti OSI, prooksidativnog i oksidativno-stresnog skora kod profesionalno izloženih ispitanika u odnosu na kontrole u obe ispitivane grupe.
5. Promjene koncentracija bioelemenata pokazale su različit obrazac kod radnika i radnica. Kod radnika u pogonu A dobijen je profil obilježen višim vrijednostima Mg i Zn, nižim vrijednostima Cu i stabilnim vrijednostima Fe, pri čemu se Mg izdvojio kao najvažniji bioelement povezan sa profesionalnom izloženošću. Kod radnica u pogonu B opažen je drugačiji profil, sa višim vrijednostima Fe i nižim vrijednostima Mg, Zn i Cu, ali nijedan bioelement nije zadržao samostalni prediktivni značaj.
6. Stratifikacija prema pušačkom statusu pokazala je da pušenje može modifikovati izraženost pojedinih hematoloških, biohemijskih, redoks i bioelementnih nalaza, ali nije promijenilo osnovni obrazac promjena povezanih sa profesionalnom izloženošću. Kod radnika u pogonu A veći broj razlika bio je izražen kod nepušača, dok su direktni bilirubin, AST, Z-skor oštećenja jetre, $O_2^{\bullet-}$, PAB, SOD i SHG bili promijenjeni nezavisno od pušačkog statusa. Kod radnica u pogonu B promjene bilirubina, Z-skora, $O_2^{\bullet-}$, PAB, PON1, Fe i Cu bile su prisutne nezavisno od pušenja, dok su GGT, APRI, AOPP, Zn i Mg bile izraženije kod nepušača.
7. Analiza prema dužini profesionalne izloženosti pokazala je da radni staž nije bio povezan sa progresivnim promjenama većine hematoloških, biohemijskih i bioelementnih parametara.

Ipak, kod radnika sa dužim stažom izdvojio se porast $O_2^{\bullet-}$, dok su kod radnica sa dužim stažom izraženije bile promjene glukoze i redoks profila, uključujući više vrijednosti $O_2^{\bullet-}$, prooksidativnog i oksidativno-stresnog skora, uz nižu aktivnost SOD i niži antioksidativni skor.

8. Korelacione analize pokazale su da se promjene redoks statusa javljaju zajedno sa promjenama biohemijskih i metaboličkih pokazatelja. Kod radnika u pogonu A redoks parametri bili su povezani sa jetrenim enzimima i APRI indeksom, dok su kod radnica u pogonu B bili povezani sa ALT, HSI indeksom, glukozom i dužinom radnog staža. Dobijeni korelacioni obrasci ukazuju da redoks parametri mogu predstavljati važnu vezu između izloženosti, funkcionalnih promjena jetre i metaboličkog odgovora.
9. *In silico* toksikogenomička analiza u pogonu A izdvojila je zajedničke gene CASP3, CXCL8, HMOX1 i MAPK1, kao i gene povezane sa hepatotoksičnošću i hematotoksičnošću, uključujući CAT, GSTP1, HMOX1, IL1B, IL6, PTGS2 i TNF. U pogonu B izdvojeni su zajednički geni CXCL8, CYP1A1, CYP2E1 i HMOX1, dok se CYP2E1 izdvojio kao zajednički gen za hepatotoksičnost i hematotoksičnost.
10. *In silico* analiza izdvojila je funkcionalne kategorije i signalne puteve koji se odnose na oksidoreduktaznu aktivnost, metabolizam ksenobiotika putem CYP450 sistema, AHR signalizaciju, inflamatorni odgovor, hematopoezu, apoptozu i regulaciju programirane ćelijske smrti.

Završni zaključak

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da profesionalna izloženost smješama organskih rastvarača u industriji obučne može biti praćena mjerljivim promjenama biomarkera efekta i u uslovima kada su koncentracije pojedinačnih komponenti ispod propisanih graničnih vrijednosti profesionalne izloženosti. Nalaz da je zbirna ekspozicija smješi (E_m) u pojedinim regulatornim okvirima bila veća od 1, uz istovremeno registrovane promjene hematoloških pokazatelja, biomarkera funkcije jetre i parametara redoks statusa, ukazuje da se procjena rizika ne može zasnivati isključivo na pojedinačnim graničnim vrijednostima. U tom smislu, biomonitoring zasnovan na setu biomarkera efekta predstavlja važan pristup za precizniju procjenu zdravstvenog rizika i prepoznavanje ranih, subkliničkih efekata u realnim uslovima rada sa hemijskim smješama.

7. LITERATURA

- Abdelmegeed, M. A., Ha, S. K., Choi, Y., Akbar, M., and Song, B. J. (2017). Role of CYP2E1 in mitochondrial dysfunction and hepatic injury by alcohol and non-alcoholic substances. *Current Molecular Pharmacology*, 10(3), 207–225.
- Abdulameer, A. H., and Hussein, S. Z. (2023). Assessment of oxidative stress parameters for some of Baghdad City fuel stations workers. *Iraqi Journal of Science*, 64(6), 2669–2680.
- Abdulateef, Z., and Talib, A. (2016). Impacts of printing presses emissions upon occupationally exposed workers health. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 5(4), 757–771.
- Abou-Donia, M.B., Hu, Z., Lapadula, D.M. and Gupta, R.P. (1991). Mechanisms of joint neurotoxicity of n-hexane, methyl isobutyl ketone and O-ethyl O-4-nitrophenyl phenylphosphonothioate in hens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 257(1), 282–289.
- Adamu, S., Akinosun, O.M., Abbiyesuku, F.M., Kuti, M.A.O., El-Bashir, J.M. and Abubakar, J.D. (2016). Antioxidant trace metals among roadside petrol dispensers in Gombe State, Nigeria. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 14(3), 1–7.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2007). Toxicological Profile for Xylenes. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2010). Toxicological Profile for Styrene. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2012). Toxicological Profile for Manganese. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2017). Toxicological Profile for Toluene. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2018). Framework for Assessing Health Impacts of Multiple Chemicals and Other Stressors (Update). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2020). Toxicological Profile for 2-Butanone. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2022). Toxicological Profile for Acetone. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2025). Toxicological Profile for n-Hexane. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Ajeel, M.A., Ajeel, A.A., Nejres, A.M., and Salih, R.A. (2021). Assessment of heavy metals and related impacts on antioxidants and physiological parameters in oil refinery workers in Iraq. *Journal of Health and Pollution*, 11(31), 210907.
- Akpan, P.A., Asemota, E.A., Akepu, D.A. and Effiong, G.A. (2023). Haematological parameters of workers exposed to printing chemicals: a study in Calabar, Southern Nigeria. *Sokoto Journal of Medical Laboratory Science*, 8(2), 39–45.
- Alamdari, D. H., Paletas, K., Pegiou, T., Sarigianni, M., Befani, C., and Koliakos, G. (2007). A novel assay for the evaluation of the prooxidant-antioxidant balance, before and after antioxidant vitamin administration in type II diabetes patients. *Clinical Biochemistry*, 40(3–4), 248–254.
- Alexeyev, M.F. (2009). Is there more to aging than mitochondrial DNA and reactive oxygen species? *FEBS Journal*, 276(20), 5768–5787.
- Al-Fartosy, A.J.M., Shanan, S.K., and Awad, N.A. (2017). Biochemical study of the effects of some heavy metals on oxidant / antioxidant status in gasoline station workers / Basra-Iraq. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 7(2), 83–94.

- Ali, H., Hanna, M.M., Alziny, N., Mahmoud, S., Borham, A., Mustafa, A. et al. (2025). The impact of the exposome on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1639646.
- Alkhedaide, A. Q. (2020). Tobacco smoking causes secondary polycythemia and a mild leukocytosis among heavy smokers in Taif City in Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(1), 407–411.
- Allameh, A., Niayesh-Mehr, R., Aliarab, A., Sebastiani, G., and Pantopoulos, K. (2023). Oxidative stress in liver pathophysiology and disease. *Antioxidants*, 12(9), 1653.
- Allison, R., Guraka, A., Shawa, I.T., Tripathi, G., Moritz, W. and Kermanizadeh, A. (2023). Drug-induced liver injury: a 2023 update. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 26(8), 442–467.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2021). 2021 TLVs and BEIs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2024). 2024 TLVs and BEIs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- Andrade, V.M., Mateus, M.L., Batoréu, M.C., Aschner, M. and Marreilha dos Santos, A.P. (2015). Lead, arsenic, and manganese metal mixture exposures: focus on biomarkers of effect. *Biological Trace Element Research*, 166(1), 13–23.
- Angerer, J. (1985). Biological monitoring of workers exposed to organic solvents—past and present. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 11(Suppl. 1), 45–52.
- Ann, C. Y., Lee, K. J., Park, J. B., Jang, J. Y., and Kim, M. J. (2001). The association of exposure to organic solvents with liver function. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 13(1), 64–74.
- Arjmand, M.H., Ghayour-Mobarhan, M., Tara, F., Hami, A., and Hamidi Alamdari, D. (2016). Serum pro-oxidant-antioxidant balance assay in nurses who working day and rotating night shift. *Razavi International Journal of Medicine*, 4(4), e40383.
- Arora, A., and Sharma, P. (2012). Non-invasive diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2(2), 145–155.
- Aschner, M., Erikson, K. M., and Dorman, D. C. (2005). Manganese dosimetry: Species differences and implications for neurotoxicity. *Critical Reviews in Toxicology*, 35(1), 1–32.
- Assani, M. Z., Novac, M. B., Dijmărescu, A. L., Stroe-Ionescu, A. Ş., Boldeanu, M. V., Siloşi, I., et al. (2025). Intersecting pathways of inflammation, oxidative stress, and atherogenesis in the evaluation of CKD: Emerging biomarkers PCSK9, EPHX2, AOPPs, and TBARSs. *Life*, 15(8), 1287.
- Auclair, C. and Voisin, E. (1985). Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenwald, R.A. (ed.) *Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*. Boca Raton: CRC Press, 123–132.
- Avval, F. Z., Mahmoudi, N., Tirkani, A. N., Jarahi, L., Alamdari, D. H., and Sadjadi, S. A. (2018). Determining pro-oxidant antioxidant balance (PAB) and total antioxidant capacity (TAC) in patients with schizophrenia. *Iranian Journal of Psychiatry*, 13(3), 222–226.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., and Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 360438.
- Aycicek, A. and Erel, O. (2007). Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *Jornal de Pediatria*, 83(4), 319–322.
- Azize, S.W. (2018). Study of heavy metals and their effects on oxidant/antioxidant status in workers of fuel station in Hilla city-Iraq. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11(1), 312–316.

- Bader, M., Wrbitzky, R., Blaszkewicz, M., Schäper, M. and van Thriel, C. (2008). Human volunteer study on the inhalational and dermal absorption of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) from the vapour phase. *Archives of Toxicology*, 82(1), 13–20.
- Barbagallo, M., and Dominguez, L. J. (2010). Magnesium and aging. *Current Pharmaceutical Design*, 16(7), 832–839.
- Becatti, M., Marcucci, R., Gori, A.M., Mannini, L., Grifoni, E., Liotta, A.A., et al. (2016). Erythrocyte oxidative stress is associated with cell deformability in patients with retinal vein occlusion. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(11), 2287–2297.
- Begrache, K., Massart, J., Robin, M. A., Bonnet, F., and Fromenty, B. (2013). Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 58(4), 1497–1507.
- Beier, J.I., Luo, J., Vanderpuye, C.M., Brizendine, P., Muddasani, P., Bolatimi, O., et al. (2025). Environmental pollutants, occupational exposures, and liver disease. *Seminars in Liver Disease*, 45(2), 148–166.
- Bellarosa, C., and Tiribelli, C. (2022). Bilirubin 2022: The past, the present and the future. *Antioxidants*, 11(9), 1632.
- Benakanakere, M. R., Finoti, L. S., Tanaka, U., Grant, G. R., Scarel-Caminaga, R. M., and Kinane, D. F. (2016). Investigation of the functional role of human interleukin-8 gene haplotypes by CRISPR/Cas9 mediated genome editing. *Scientific Reports*, 6, 31180.
- Bernardini, L., Barbosa, E., Charão, M.F. and Brucker, N. (2022). Formaldehyde toxicity reports from in vitro and in vivo studies: a review and updated data. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(3), 972–984.
- Bhat, A.H., Dar, K.B., Anees, S., Zargar, M.A., Masood, A., Sofi, M.A. et al. (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases: a mechanistic insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 74, 101–110.
- Binsaleh, N. K., Eltayeb, R., Bashir, E. M., Idris, H. M. E., Althobiti, M. M., Ahmed, H. G., et al. (2024). Insight into hematological parameters of petrol station workers. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 28(8), 2899–2908.
- Birben, E., Sahiner, U.M., Sackesen, C., Erzurum, S. and Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9–19.
- Birková, A., Hubková, B., Čižmářová, B. and Bolerázská, B. (2021). Current view on the mechanisms of alcohol-mediated toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9686.
- Bizoń, A., Antonowicz-Juchniewicz, J., Milnerowicz, M., Śliwińska-Mossoń, M., and Milnerowicz, H. (2016). The effect of occupational exposure on pro/antioxidant balance in the blood of non-smoking and smoking smelters with diabetes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 44, 99–106.
- Blackley, B.H., Nett, R.J., Cox-Ganser, J.M., Harvey, R.R. and Virji, M.A. (2023). Eye and airway symptoms in hospital staff exposed to a product containing hydrogen peroxide, peracetic acid, and acetic acid. *American Journal of Industrial Medicine*, 66(8), 655–669.
- Bolt, H.M. (2024). Heptane. In: Wexler, P. (ed.) *Encyclopedia of Toxicology*. 4th ed. Oxford: Academic Press/Elsevier.
- Boman, A. and Maibach, H.I. (2000). Percutaneous absorption of organic solvents. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 6(2), 93–95.
- Bopp, S.K., Kienzler, A., Richarz, A.N., van der Linden, S.C., Paini, A., Parissis, N. et al. (2019). Regulatory assessment and risk management of chemical mixtures: challenges and ways forward. *Critical Reviews in Toxicology*, 49(2), 174–189.
- Botros, M. and Sikaris, K.A. (2013). The De Ritis ratio: the test of time. *The Clinical Biochemist Reviews*, 34(3), 117–130.

- Brauner, C., Joveleviths, D., Álvares-da-Silva, M.R., Marroni, N., Bona, S., Schemitt, E. et al. (2020). Exposure to organic solvents and hepatotoxicity. *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 55(10), 1173–1178.
- Brautbar, N. and Williams, J. II (2002). Industrial solvents and liver toxicity: risk assessment, risk factors and mechanisms. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 205(6), 479–491.
- Brenner, C., Galluzzi, L., Kepp, O., and Kroemer, G. (2013). Decoding cell death signals in liver inflammation. *Journal of Hepatology*, 59(3), 583–594.
- Briassoulis, G., Briassoulis, P., Ilia, S., Miliaraki, M., and Briassouli, E. (2023). The anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-necroptotic role of zinc in COVID-19 and sepsis. *Antioxidants*, 12(11), 1942.
- Brooks, P.J. and Theruvathu, J.A. (2005). DNA adducts from acetaldehyde: implications for alcohol-related carcinogenesis. *Alcohol*, 35(3), 187–193.
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820.
- Bruckner, J.V., Anand, S.S. and Warren, D.A. (2019). Toxic effects of solvents and vapors. In: Klaassen, C.D. (ed.) *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Brunelli, E., Domanico, F., La Russa, D., and Pellegrino, D. (2014). Sex differences in oxidative stress biomarkers. *Current Drug Targets*, 15(8), 811–815.
- Budak, Y.U., Polat, M. and Huysal, K. (2016). The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochemia Medica*, 26(2), 178–193.
- Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M. and Malatino, L. (2022). Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3636.
- Burtis, C.A., Ashwood, E.R. and Bruns, D.E. (2012). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Caciari, T., Casale, T., Pimpinella, B., Montuori, L., Trovè, L., Tomei, G., et al. (2013). Exposure to solvents in health care workers: assessment of the hepatic effects. *Annali di Igiene*, 25(2), 125–136.
- Cai, S.Y. and Boyer, J.L. (2021). The role of bile acids in cholestatic liver injury. *Annals of Translational Medicine*, 9(8), 737.
- Cakmak, S., Cole, C., Hebborn, C., Andrade, J., and Dales, R. (2020). Associations between blood volatile organic compounds, and changes in hematologic and biochemical profiles, in a population-based study. *Environment International*, 145, 106121.
- Caliri, A. W., Tommasi, S., and Besaratinia, A. (2021). Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 787, 108365.
- Camaschella, C., Nai, A., and Silvestri, L. (2020). Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*, 105(2), 260–272.
- Camps, J., Marsillach, J., and Joven, J. (2009). The paraoxonases: Role in human diseases and methodological difficulties in measurement. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 46(2), 83–106.
- Capeillère-Blandin, C., Gausson, V., Descamps-Latscha, B. and Witko-Sarsat, V. (2004). Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1689(2), 91–102.

- Carnevale, R., Sciarretta, S., Violi, F., Nocella, C., Loffredo, L., Perri, L. et al. (2016). Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. *Chest*, 150(3), 606–612.
- Caro, A. A., and Cederbaum, A. I. (2004). Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 27–42.
- Carreón, T. and Herrick, R.L. (2012). Aliphatic hydrocarbons. In: Bingham, E. and Cohrssen, B. (eds.) *Patty's Toxicology*. 6th ed., Vol. 2. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, pp. 1–102.
- Cassee, F.R., Arts, J.H.E., Groten, J.P. and Feron, V.J. (1996). Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde in rats. *Archives of Toxicology*, 70, 329–337.
- Castro, M.R., Suarez, E., Kraiselburd, E., Isidro, A., Paz, J. and Ferder, L. et al. (2012). Aging increases mitochondrial DNA damage and oxidative stress in liver of rhesus monkeys. *Experimental Gerontology*, 47(1), 29–37.
- Cavallo, D., Ursini, C. L., Fresegna, A. M., Ciervo, A., Maiello, R., Buresti, G., et al. (2021). Occupational exposure in industrial painters: Sensitive and noninvasive biomarkers to evaluate early cytotoxicity, genotoxicity and oxidative stress. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4645.
- Cave, M.C., Falkner, K.C. and McClain, C.J. (2011). Occupational and environmental hepatotoxicity. In: Kaplowitz, N. and DeLeve, L.D. (eds.) *Drug-Induced Liver Disease*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 476–492.
- Cazzola, R., Della Porta, M., Piuri, G., and Maier, J. A. (2024). Magnesium: A defense line to mitigate inflammation and oxidative stress in adipose tissue. *Antioxidants*, 13(8), 893.
- Cederbaum, A.I. (2008). CYP2E1 — biochemical and toxicological aspects and role in alcohol-induced liver injury. *Advances in Bioactivation Research*, 1–36.
- Ceron, J. J., Tecles, F., and Tvarijonaviciute, A. (2014). Serum paraoxonase 1 (PON1) measurement: An update. *BMC Veterinary Research*, 10, 74.
- Cetintepe, S.P., Hazar, M., Bilinmiş, I., Dilsiz, S.A. and Basaran, N. (2023). Evaluation of genotoxicity, oxidative stress and immune parameters of auto-paint workers. *Environmental Research*, 237, 116970.
- Chaiklieng, S., Tongsantia, U., Suggaravetsiri, P., and Autrup, H. (2024). Altered haematological parameters in gasoline station workers due to benzene exposure. *Safety*, 10(2), 38.
- Chang, F.K., Chen, M.L., Cheng, S.F., Shih, T.S. and Mao, I.F. (2007). Dermal absorption of solvents as a major source of exposure among shipyard spray painters. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 49(4), 430–436.
- Chang, J.S., Hsiao, J.R. and Chen, C.H. (2017). ALDH2 polymorphism and alcohol-related cancers in Asians: a public health perspective. *Journal of Biomedical Science*, 24, 19.
- Chang, W. J., Joe, K. T., Park, H. Y., Jeong, J. D., and Lee, D. H. (2013). The relationship of liver function tests to mixed exposure to lead and organic solvents. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 25, 5.
- Checkoway, H. and Williams, T.M. (1982). A hematology survey of workers at a styrene-butadiene synthetic rubber manufacturing plant. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 43(3), 164–169.
- Chen, J.D., Wang, J.D., Jang, J.P. and Chen, Y.Y. (1991). Exposure to mixtures of solvents among paint workers and biochemical alterations of liver function. *British Journal of Industrial Medicine*, 48(10), 696–701.
- Chen, S., Su, Y., and Wang, J. (2013). ROS-mediated platelet generation: A microenvironment-dependent manner for megakaryocyte proliferation, differentiation, and maturation. *Cell Death and Disease*, 4(7), e722.

- Cichoż-Lach, H., and Michalak, A. (2014). Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 20(25), 8082–8091.
- Clewell, H.J. III, Gentry, P.R., Gearhart, J.M., Covington, T.R., Banton, M.I. and Andersen, M.E. (2001). Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone. *Toxicological Sciences*, 63(2), 160–172.
- Cohen, B.S. (2007). Industrial hygiene measurement and control. In: Rom, W.N. and Markowitz, S.B. (eds.) *Environmental and Occupational Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1764–1778.
- Cortese-Krott, M.M., Kuhnle, G.G.C., Dyson, A., Fernandez, B.O., Grman, M., DuMond, J.F. et al. (2015). Key bioactive reaction products of the NO/H₂S interaction are S/N-hybrid species, polysulfides, and nitroxyl. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(34), E4651–E4660.
- Costa, C., Costa, S., Silva, S., Coelho, P., Botelho, M., Gaspar, J., Rueff, J., Laffon, B. and Teixeira, J.P. (2012). DNA damage and susceptibility assessment in industrial workers exposed to styrene. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 75(13–15), 735–746.
- Costa, C., Ozcagli, E., Gangemi, S., Schembri, F., Giambò, F., Androutsopoulos, V., Tsatsakis, A., & Fenga, C. (2016). Molecular biomarkers of oxidative stress and role of dietary factors in gasoline station attendants. *Food and Chemical Toxicology*, 90, 30–35.
- Costa, S., Carvalho, S., Costa, C., Coelho, P., Silva, S. and Santos, L.S. et al. (2015). Increased levels of chromosomal aberrations and DNA damage in a group of workers exposed to formaldehyde. *Mutagenesis*, 30(4), 463–473.
- Couper, K. N., Blount, D. G., and Riley, E. M. (2008). IL-10: The master regulator of immunity to infection. *The Journal of Immunology*, 180(9), 5771–5777.
- Couri, D. and Milks, M. (1982). Toxicity and metabolism of the neurotoxic hexacarbons n-hexane, 2-hexanone, and 2,5-hexanedione. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 22, 145–166.
- Creta, M., Moldovan, H., Poels, K., Voidazan, S., Godderis, L., Duca, R.C. et al. (2018). Integrated evaluation of solvent exposure in an occupational setting: air, dermal and bio-monitoring. *Toxicology Letters*, 298, 150–157.
- da Silva, J. (2016). DNA damage induced by occupational and environmental exposure to miscellaneous chemicals. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 770, 170–182.
- Dantoft, T.M., Skovbjerg, S., Andersson, L., Claeson, A.S., Lind, N., Nordin, S. et al. (2015). Inflammatory mediator profiling of n-butanol exposed upper airways in individuals with multiple chemical sensitivity. *PLoS ONE*, 10(11), e0143534.
- Davidson, C.J., Hannigan, J.H. and Bowen, S.E. (2021). Effects of inhaled combined benzene, toluene, ethylbenzene, and xylenes (BTEX): toward an environmental exposure model. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 81, 103518.
- Davis, A.P., Grondin, C.J., Johnson, R.J., Sciaky, D., McMorran, R., Wieggers, J., Wieggers, T.C. and Mattingly, C.J. (2019). The Comparative Toxicogenomics Database: update 2019. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D948–D954.
- Davis, A.P., Grondin, C. J., Johnson, R. J., Sciaky, D., Wieggers, J., Wieggers, T. C. et al. (2021). Comparative Toxicogenomics Database (CTD): update 2021. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1138–D1143.
- de Baaij, J. H. F., Hoenderop, J. G. J., and Bindels, R. J. M. (2015). Magnesium in man: Implications for health and disease. *Physiological Reviews*, 95(1), 1–46.
- DeBord, D.G., Burgoon, L., Edwards, S.W., Haber, L.T., Kanitz, M.H., Kuempel, E.D. et al. (2015). Systems biology and biomarkers of early effects for occupational exposure limit setting. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 12(Suppl. 1), S41–S54.

- Dehghan Haghghi, J., Hormozi, M., and Payandeh, A. (2022). Blood serum levels of selected biomarkers of oxidative stress among printing workers occupationally exposed to low-levels of toluene and xylene. *Toxicology and Industrial Health*, 38(5), 299–307.
- Demchuk, E., Ball, S.L., Le, S.L. and Prussia, A.J. (2018). Concentration-time extrapolation of short-term inhalation exposure levels: dimethyl sulfide, a case study using a chemical-specific toxic load exponent. *Inhalation Toxicology*, 30(11–12), 448–462.
- Dennis, E. A., Cao, J., Hsu, Y. H., Magrioti, V., and Kokotos, G. (2011). Phospholipase A2 enzymes: Physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chemical Reviews*, 111(10), 6130–6185.
- Dennison, J.E., Bigelow, P.L. and Andersen, M.E. (2004). Occupational exposure limits in the context of solvent mixtures, consumption of ethanol, and target tissue dose. *Toxicology and Industrial Health*, 20(6–10), 165–175.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2023). List of MAK and BAT Values 2023: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Bonn: Deutsche Forschungsgemeinschaft.
- Dinarello, C. A. (2018). Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological Reviews*, 281(1), 8–27.
- Doherty, B. T., Kwok, R. K., Curry, M. D., Ekenga, C., Chambers, D., Sandler, D. P., et al. (2017). Associations between blood BTEXS concentrations and hematologic parameters among adult residents of the US Gulf States. *Environmental Research*, 156, 579–587.
- Duan, X., Chen, Z., Xia, C., Zhong, R., Liu, L., and Long, L. (2024). Increased levels of urine volatile organic compounds are associated with diabetes risk and impaired glucose homeostasis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 109(2), e531–e542.
- Egan, G., Spencer, P., Schaumburg, H., Murray, K.J., Bischoff, M. and Scala, R. (1980). n-Hexane-‘free’ hexane mixture fails to produce nervous system damage. *NeuroToxicology*, 1(3), 515–524.
- Eisenga, M. F., Kieneker, L. M., Touw, D. J., Nolte, I. M., van der Meer, P., Huls, G., et al. (2018). Active smoking and hematocrit and fasting circulating erythropoietin concentrations in the general population. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(3), 337–343.
- Ekpenyong, C.E. and Asuquo, A.E. (2017). Recent advances in occupational and environmental health hazards of workers exposed to gasoline compounds. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 30(1), 1–26.
- Ellman, G.L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82(1), 70–77.
- Elovaara, E. (1982). Dose-related effects of m-xylene inhalation on the xenobiotic metabolism of the rat. *Xenobiotica*, 12(6), 345–352.
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277–285.
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103–1111.
- Ernstgård, L., Iregren, A., Sjögren, B. and Johanson, G. (2006). Acute effects of exposure to vapours of acetic acid in humans. *Toxicology Letters*, 165(1), 22–30.
- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., et al. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 73(1), 202–209.
- Esteves, F., Rueff, J., and Kranendonk, M. (2021). The central role of cytochrome P450 in xenobiotic metabolism — A brief review on a fascinating enzyme family. *Journal of Xenobiotics*, 11(3), 94–114.

- European Association for the Study of the Liver (EASL). (2019). EASL Clinical Practice Guideline: Occupational liver diseases. *Journal of Hepatology*, 71(5), 1022–1037.
- Fatima, G., Dzupina, A., Alhadi, H. B., Magomedova, A., Siddiqui, Z., Mehdi, A., et al. (2024). Magnesium matters: A comprehensive review of its vital role in health and diseases. *Cureus*, 16(10), e71392.
- Faulhammer, F., Rooseboom, M., Kocabas, N.A., Arts, J.H.E., Cordova, A., Freeman, E. et al. (2024). Xylene: weight of evidence approach case study to determine the need for an extended one generation reproductive study with a developmental neurotoxicity animal cohort. *Critical Reviews in Toxicology*, 54(10), 925–952.
- Feng, J.F. (2021). Biomarkers of oxidative stress. In: *Targeting Cellular Signalling Pathways in Lung Diseases*. Singapore: Springer, pp. 703–715.
- Fernández-D'Pool, J. and Oroño-Osorio, A. (2001). Liver function of workers occupationally exposed to mixed organic solvents in a petrochemical industry. *Investigación Clínica*, 42(2), 87–106.
- Feverly, J. (2008). Bilirubin in clinical practice: A review. *Liver International*, 28(5), 592–605.
- Filser, J.G., Csanády, G.A., Dietz, W., Kessler, W., Kreuzer, P.E., Richter, M. et al. (1996). Comparative estimation of the neurotoxic risks of n-hexane and n-heptane in rats and humans based on the formation of the metabolites 2,5-hexanedione and 2,5-heptanedione. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 387, 411–427.
- Fiserova-Bergerova, V. (1985). Toxicokinetics of organic solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 11(1), 7–21.
- Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., Latinne, D., Van Pel, M. C., and De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*, 10, 12.
- Forman, H.J. and Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(9), 689–709.
- Fridovich, I. (1995). Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annual Review of Biochemistry*, 64, 97–112.
- Frontali, N., Amantini, M. C., Spagnolo, A., Guarcini, A. M., Saltari, M. C., Brugnone, F., et al. (1981). Experimental neurotoxicity and urinary metabolites of the C5–C7 aliphatic hydrocarbons used as glue solvents in shoe manufacture. *Clinical Toxicology*, 18(12), 1357–1367.
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., et al. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 114(12), 1752–1761.
- Geindreau, M., Ghiringhelli, F., and Bruchard, M. (2021). Vascular endothelial growth factor, a key modulator of the anti-tumor immune response. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4871.
- Getu, S., Shiferaw, E. and Melku, M. (2020). Assessment of hematological parameters of petrol filling workers at petrol stations in Gondar town, Northwest Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 25, 44.
- Ghahri, A., Seydi, P., Ranjbar, A., Hatami, H., Beheshti, T., and Seydi, E. (2024). Evaluation of exposure to volatile organic compounds (BTEX) and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in gas station workers and oxidative stress assessment in Karaj city. *Toxicology Reports*, 13, 101767.
- Giardini, I., da Poça, K.S., da Silva, P.V.B., Andrade Silva, V.J.C., Cintra, D.S., Friedrich, K., et al. (2023). Hematological changes in gas station workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(10), 5896.
- Glantz, L.A., Gilmore, J.H., Lieberman, J.A. and Jarskog, L.F. (2006). Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81(1), 47–63.

- González-Jasso, E., López, T., Lucas, D., Berthou, F., Manno, M., Ortega, A. et al. (2003). CYP2E1 regulation by benzene and other small organic chemicals in rat liver and peripheral lymphocytes. *Toxicology Letters*, 144(1), 55–67.
- Grandjean, P., and Landrigan, P. J. (2014). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet Neurology*, 13(3), 330–338.
- Gray, J.P., Karandrea, S., Burgos, D.Z., Jaiswal, A.A. and Heart, E.A. (2016). NAD(P)H-dependent quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and cytochrome P450 oxidoreductase (CYP450OR) differentially regulate menadione-mediated alterations in redox status, survival and metabolism in pancreatic β -cells. *Toxicology Letters*, 262, 1–11.
- Green, R.M. and Flamm, S. (2002). AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*, 123(4), 1367–1384.
- Grešner, P., Stępnik, M., Król, M. B., Świercz, R., Smok-Pieniążek, A., Twardowska, E., et al. (2015). Dysregulation of markers of oxidative stress and DNA damage among nail technicians despite low exposure to volatile organic compounds. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 41(6), 579–593.
- Grešner, P., Świercz, R., Król, M. B., Twardowska, E., Gromadzińska, J., and Wąsowicz, W. (2016). Does the low-level occupational exposure to volatile organic compounds alter the seasonal variation of selected markers of oxidative stress? A case-control study in nail technicians. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 11, 36.
- Grešner, P., Król, M.B., Świercz, R. and Gromadzińska, J. (2021). Blood plasma levels of biomarkers of liver status and lipid profile among nail technicians occupationally exposed to low-level mixture of volatile organic compounds. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 94(3), 487–494.
- Grujicic, J., and Allen, A. R. (2025). Manganese superoxide dismutase: Structure, function, and implications in human disease. *Antioxidants*, 14(7), 848.
- Guengerich, F.P. (2020). Cytochrome P450 2E1 and its roles in disease. *Chemico-Biological Interactions*, 322, 109056.
- Guengerich, F.P. and Avadhani, N.G. (2018). Roles of cytochrome P450 in metabolism of ethanol and carcinogens. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1032, 15–35.
- Guo, R. and Ren, J. (2010). Alcohol and acetaldehyde in public health: from marvel to menace. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(4), 1285–1301.
- Guo, W., Zhang, J., Li, W., Xu, M., and Liu, S. (2015). Disruption of iron homeostasis and resultant health effects upon exposure to various environmental pollutants: A critical review. *Journal of Environmental Sciences*, 34, 155–164.
- Hakim, I. A., Harris, R., Garland, L., Cordova, C. A., Mikhael, D. M., and Sherry Chow, H. H. (2012). Gender difference in systemic oxidative stress and antioxidant capacity in current and former heavy smokers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 21(12), 2193–2200.
- Hakkola, J., Hukkanen, J., Turpeinen, M. and Pelkonen, O. (2020). Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Archives of Toxicology*, 94(11), 3671–3722.
- Halliwell, B., and Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press.
- Hamilton, R.J. and Schaffer, D.H. (2024). n-Hexane toxicity. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
- Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674.
- Hartman, J.H., Miller, G.P. and Meyer, J.N. (2017). Toxicological implications of mitochondrial localization of CYP2E1. *Toxicology Research*, 6(3), 273–289.

- Hartwig, A., MAK Commission and Arand, M. et al. (2019). Isopropyl alcohol [MAK Value Documentation, 2018]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, 4(4), 2114–2121.
- Hartwig, A., MAK Commission and Arand, M. (2024). Toluene. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, 9(4), Doc090.
- Hasani, I.W., Sharaf, N.E., El-Desouky, M.A., Abdel Shakour, A.A. and Mohamed, M.S. (2015). Hepatic impairment among workers of furniture manufacture occupationally exposed to solvents in Egypt. *Journal of the Arab Society for Medical Research*, 10(2), 82–87.
- Hayes, J. D., and Dinkova-Kostova, A. T. (2014). The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(4), 199–218.
- He, R., Zhong, H., He, C., Li, H., Wang, Z., Zheng, J., et al. (2025). Individual and mixture effects of BTEX occupational exposure with hematologic and hepatic profiles in petrochemical workers and the metabolic mechanism. *Journal of Environmental Sciences*, 154, 163–173.
- Hernández, A.F., Gil, F. and Tsatsakis, A.M. (2019). Biomarkers of chemical mixture toxicity. In: Gupta, R.C. (ed.) *Biomarkers in Toxicology*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, pp. 569–585.
- Hernández-Ruiz, Á., García-Villanova, B., Guerra-Hernández, E., Amiano, P., Ruiz-Canela, M., and Molina-Montes, E. (2019). A review of a priori defined oxidative balance scores relative to their components and impact on health outcomes. *Nutrients*, 11(4), 774.
- Hernansanz-Agustín, P. and Enríquez, J.A. (2021). Generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Antioxidants*, 10(3), 415.
- Hills, B.W. and Venable, H.L. (1982). The interaction of ethyl alcohol and industrial chemicals. *American Journal of Industrial Medicine*, 3(3), 321–333.
- Himoto, T. and Masaki, T. (2020). Current trends of essential trace elements in patients with chronic liver diseases. *Nutrients*, 12(7), 2084.
- Hjelm Wigaeus, E., Hagberg, M., Iregren, A. and Löf, A. (1990). Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 62, 19–26.
- Hoeijmakers, J.H.J. (2009). DNA damage, aging, and cancer. *New England Journal of Medicine*, 361(15), 1475–1485.
- Hong, Y.C., Park, E.Y., Park, M.S., Ko, J.A., Oh, S.Y., Kim, H. et al. (2009). Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. *Toxicology Letters*, 184(2), 139–144.
- Horstman, S.W., Browning, S.R., Szeluga, R., Burzycki, J. and Stebbins, A. (2001). Solvent exposures in screen printing shops. *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 36(10), 1957–1973.
- Horvat, T., Pehcec, G. and Jakovljević, I. (2025). Volatile organic compounds in indoor air: sampling, determination, sources, health risk, and regulatory insights. *Toxics*, 13(5), 344.
- Hosseininejad, M., Mirzamohammadi, E., Mohsenizadeh, S. A., and Mohammadi, S. (2021). The relationship between occupational exposure to organic solvents and metabolic syndrome in petroleum refinery workers in Tehran, Iran. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 15(5), 102223.
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867.
- Huang, J., Zhao, M., Wang, P., Li, X., Ma, L., Zhang, J., et al. (2014). Effects of low concentrations of benzene exposure on levels of platelet-associated antibodies and platelet parameters. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 56(10), e92–e97.
- Hübner, C., and Haase, H. (2021). Interactions of zinc and redox signaling pathways. *Redox Biology*, 41, 101916.
- Hurley, R.A. and Taber, K.H. (2015). Occupational exposure to solvents: neuropsychiatric and imaging features. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 27(1), 1–6.

- Hussein Saad, A., Abdalla, M.S., Hussein, J.S., Shousha, W.G. and Mohamed, A.H. (2008). Antioxidants in shoe-makers exposed to organic solvents. *Journal of Applied Sciences Research*, 4(9), 1107–1117.
- Iakovidis, I., Delimaris, I., and Piperakis, S.M. (2011). Copper and its complexes in medicine: A biochemical approach. *Molecular Biology International*, 2011, 594529.
- Iavicoli, I., Fontana, L. and Iavicoli, S. (2007). Modifications of hepatic transaminases in workers exposed to low doses of isopropanol. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, 29(3 Suppl.), 271–272.
- Ibrahim, K.S., Amer, N.M., El-Dossuky, E.A., Emara, A.M., El-Fattah, A.E.S.M.A., and Shahy, E.M. (2014). Hematological effect of benzene exposure with emphasis of muconic acid as a biomarker. *Toxicology and Industrial Health*, 30(5), 467–474.
- Ichihara, G., Saito, I., Kamijima, M., Yu, X., Shibata, E. and Toida, M. et al. (1998). Urinary 2,5-hexanedione increases with potentiation of neurotoxicity in chronic coexposure to n-hexane and methyl ethyl ketone. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 71(2), 100–104.
- Ighodaro, O. M., and Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287–293.
- Imbriani, M. and Ghittori, S. (1997). Effects of ethanol on toluene metabolism in man. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, 19(4), 177–181.
- Imtiaz, F., Shafique, K., Mirza, S. S., Ayoob, Z., Vart, P., and Rao, S. (2012). Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine*, 5, 2.
- Inoue, T. (2004). Cigarette smoking as a risk factor of coronary artery disease and its effects on platelet function. *Tobacco Induced Diseases*, 2(1), 27.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1999). Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (2006). Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 88. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (2012a). Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100F. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (2012b). Personal Habits and Indoor Combustions. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100E. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (2019). Styrene, Styrene-7,8-Oxide, and Quinoline. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, Vol. 121. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- İrıtış, S. B., Bacanlı, M. G., Taner, G., Türksoy, V. A., Tutkun, L., Yilmaz, Ö. H., et al. (2025). Chronic occupational exposure to chemical mixtures induces genomic instability in paint workers. *Toxics*, 13(9), 785.
- Iversen, I.B., Mohr, M.S., Vestergaard, J.M., Stokholm, Z.A. and Kolstad, H.A. (2021). Associations of occupational styrene exposure with risk of encephalopathy and unspecified dementia: a long-term follow-up study of workers in the reinforced plastics industry. *American Journal of Epidemiology*, 190(2), 288–294.

- Iwata, M., Takeuchi, Y., Hisanaga, N. and Ono, Y. (1984). Changes of n-hexane neurotoxicity and its urinary metabolites by long-term co-exposure with MEK or toluene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 54(4), 273–281.
- Jaeschke, H. (2000). Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15, 718–724.
- Jaeschke, H., Gores, G.J., Cederbaum, A.I., Hinson, J.A., Pessayre, D. and Lemasters, J.J. (2002). Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological Sciences*, 65(2), 166–176.
- Jajte, J., Stetkiewicz, J. and Wrońska-Nofer, T. (2003). Combined exposure to m-xylene and ethanol: oxidative stress in the rat liver. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 16(4), 345–350.
- Jakubowski, M. (2005). Influence of occupational exposure to organic solvents on kidney function. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 18(1), 5–14.
- Jo, J., Kimm, H., Yun, J. E., Lee, K. J., and Jee, S. H. (2012). Cigarette smoking and serum bilirubin subtypes in healthy Korean men: The Korea Medical Institute study. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 45(2), 105–112.
- Johnson, W. Jr. (2004). Safety assessment of MIBK (methyl isobutyl ketone). *International Journal of Toxicology*, 23(Suppl. 1), 29–57.
- Jomova, K., and Valko, M. (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2–3), 65–87.
- Jomova, K., Makova, M., Alomar, S.Y., Alwasel, S.H., Nepovimova, E., Kuca, K. et al. (2022). Essential metals in health and disease. *Chemico-Biological Interactions*, 367, 110173.
- Jomova, K., Alomar, S.Y., Valko, R., Nepovimova, E., Kuca, K. and Valko, M. (2025). The role of redox-active iron, copper, manganese, and redox-inactive zinc in toxicity, oxidative stress, and human diseases. *EXCLI Journal*, 24, 880–954.
- Joshi, D.R. and Adhikari, N. (2019). An overview on common organic solvents and their toxicity. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 28(3), 1–18.
- Kalapos, M.P. (2003). On the mammalian acetone metabolism: from chemistry to clinical implications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1621(2), 122–139.
- Kamal, A. and Malik, R.N. (2012). Hematological evidence of occupational exposure to chemicals and other factors among auto-repair workers in Rawalpindi, Pakistan. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 3(4), 229–238.
- Kaukiainen, A., Vehmas, T., Rantala, K., Nurminen, M., Martikainen, R. and Taskinen, H. (2004). Results of common laboratory tests in solvent-exposed workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77(1), 39–46.
- Kazi, I.N., Siddiqui, H.A., Siddiqui, F.A. and Bonkovsky, H.L. (2024). Noninvasive methods for assessing liver fibrosis and steatosis. *Gastroenterology & Hepatology*, 20(1), 35–43.
- Keel, S.B. and Abkowitz, J.L. (2009). The microcytic red cell and the anemia of inflammation. *New England Journal of Medicine*, 361(19), 1904–1906.
- Kensler, T. W., Wakabayashi, N., and Biswal, S. (2007). Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 89–116.
- Khoshakhlagh, A.H., Yazdanirad, S., Drake, C., Iqal, J. and Bui, D. (2025). Associations between occupational exposures to volatile organic compounds (VOCs) and sleep problems. *Public Health Reviews*, 46, 1608224.
- Khuder, S. A., Youngdale, M. C., Bisesi, M. S., and Schaub, E. A. (1999). Assessment of complete blood count variations among workers exposed to low levels of benzene. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 41(9), 821–826.

- Kim, E. K., and Choi, E. J. (2010). Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta — Molecular Basis of Disease*, 1802(4), 396–405.
- Kim, H., Wang, R.S., Elovaara, E., Raunio, H., Pelkonen, O., Aoyama, T., Vainio, H. and Nakajima, T. (1997). Cytochrome P450 isozymes responsible for the metabolism of toluene and styrene in human liver microsomes. *Xenobiotica*, 27(7), 657–665.
- Kim, H.Y., Lee, S.B., Chung, Y.H., Lim, C.H., Yu, I.J., Park, S.C. et al. (2006). Evaluation of subchronic inhalation toxicity of dimethyl disulfide in rats. *Inhalation Toxicology*, 18(5), 395–403.
- Kim, J. H., Moon, J. Y., Park, E. Y., Lee, K. H., and Hong, Y. C. (2011). Changes in oxidative stress biomarker and gene expression levels in workers exposed to volatile organic compounds. *Industrial Health*, 49(1), 8–14.
- Kim, Y.J. (2008). Interpretation of liver function tests. *Korean Journal of Gastroenterology*, 51(4), 219–224.
- Kipp, Z. A., Pauss, S. N., Martinez, G. J., Hinds, T. D. Jr., and Lee, W. H. (2025). Bilirubin hepatic and intestinal transport and catabolism: Physiology, pathophysiology, and benefits. *Antioxidants*, 14(11), 1326.
- Kirkwood, B.R. and Sterne, J.A.C. (2010). *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Kliscic, A., Kavacic, N., Ninic, A. and Kotur-Stevuljevic, J. (2021). Oxidative stress and cardiometabolic biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*, 11(1), 18455.
- Koenig, G., and Seneff, S. (2015). Gamma-glutamyltransferase: A predictive biomarker of cellular antioxidant inadequacy and disease risk. *Disease Markers*, 2015, 818570.
- Kolisek, M., Touyz, R. M., Romani, A., and Barbagallo, M. (2017). Magnesium and other biometals in oxidative medicine and redox biology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 7428796.
- Korsak, Z., Wiśniewska-Knypl, J. and Świercz, R. (1994). Toxic effects of subchronic combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene in rats. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 7(2), 155–166.
- Kortenkamp, A., Faust, M., Scholze, M. and Backhaus, T. (2007). Low-level exposure to multiple chemicals: reason for human health concerns? *Environmental Health Perspectives*, 115(Suppl. 1), 106–114.
- Kortenkamp, A., Backhaus, T. and Faust, M. (2009). *State of the Art Report on Mixture Toxicity: Final Report, Executive Summary*. Brussels: European Commission.
- Kosecik, M., Erel, O., Sevinc, E., and Selek, S. (2005). Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International Journal of Cardiology*, 100(1), 61–64.
- Koyama, Y. and Brenner, D.A. (2017). Liver inflammation and fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 55–64.
- Krasavage, W.J., O'Donoghue, J.L., DiVincenzo, G.D. and Terhaar, C.J. (1980). The relative neurotoxicity of methyl-n-butyl ketone, n-hexane and their metabolites. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 52(3), 433–441.
- Kumar, S., Singla, B., Singh, A.K., Thomas-Gooch, S.M., Zhi, K. and Singh, U.P. (2022). Hepatic, extrahepatic and extracellular vesicle cytochrome P450 2E1 in alcohol and acetaminophen-mediated adverse interactions and potential treatment options. *Cells*, 11(17), 2620.
- Kunachowicz, D., Ściskalska, M., and Kepinska, M. (2023). Modulatory effect of lifestyle-related, environmental and genetic factors on paraoxonase-1 activity: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 2813.
- Kyvik, K. R., Brattebø, G., Tysnes, O. B., Øyen, N., Sandberg, S., Riise, T., et al. (1992). Activation of blood platelets in workers exposed to organic solvents. *Journal of Occupational Medicine*, 34(7), 687–692.

- Ladefoged, O. and Perbellini, L. (1986). Acetone-induced changes in the toxicokinetics of 2,5-hexanedione in rabbits. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 12(6), 627–629.
- Lan, Q., Zhang, L., Li, G., Vermeulen, R., Weinberg, R. S., Dosemeci, M., et al. (2004). Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science*, 306(5702), 1774–1776.
- Lan, Q., Smith, M.T., Tang, X., Guo, W., Vermeulen, R., Ji, Z. et al. (2015). Chromosome-wide aneuploidy study of cultured circulating myeloid progenitor cells from workers occupationally exposed to formaldehyde. *Carcinogenesis*, 36(1), 160–167.
- Lang, A.L. and Beier, J.I. (2018). Interaction of volatile organic compounds and underlying liver disease: a new paradigm for risk. *Biological Chemistry*, 399(11), 1237–1248.
- Lee, C. R., and Ryu, C. I. (1997). A study on the hematologic changes of workers exposed to mixed organic solvents. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 9(4), 549–564.
- Lee, D. H., Blomhoff, R., and Jacobs, D. R. Jr. (2004). Is serum gamma-glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radical Research*, 38(6), 535–539.
- Lee, J. H., Kim, D., Kim, H. J., Lee, C. H., Yang, J. I., Kim, W., et al. (2010). Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*, 42(7), 503–508.
- Lee, S. R. (2018). Critical role of zinc as either an antioxidant or a prooxidant in cellular systems. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 9156285.
- Leikauf, G.D. (2020). Formaldehyde and other saturated aldehydes. In: Lippmann, M. and Leikauf, G.D. (eds.) *Environmental Toxicants: Human Exposures and Their Health Effects*. 4th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, pp. 555–626.
- Lewoń-Mrozek, D., Kurzynoga, J., Jędrzejewski, P., Kędzierska, K., Partyka, A., Kuriata-Kordek, M., et al. (2024). Molecular structure of paraoxonase-1 and its modifications in relation to enzyme activity and biological functions—A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(23), 13129.
- Li, C., Wang, J., Wang, L., Guo, J., Li, J., Li, X., et al. (2024). Volatile organic compounds exposure in relation to glucose homeostasis and type 2 diabetes in older adults from the NHANES. *Scientific Reports*, 14, 30075.
- Li, L., and Yang, X. (2018). The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: Links and interactions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 7580707.
- Liberski, S., Kaluzny, B.J. and Kocięcki, J. (2022). Methanol-induced optic neuropathy: a still-present problem. *Archives of Toxicology*, 96(2), 431–451.
- Lieber, C.S. (2004). Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol*, 34(1), 9–19.
- Liesivuori, J. and Savolainen, A.H. (1991). Methanol and formic acid toxicity: biochemical mechanisms. *Pharmacology & Toxicology*, 69(3), 157–163.
- Liira, J., Riihimäki, V., Engström, K. and Pfäffli, P. (1988). Coexposure of man to m-xylene and methyl ethyl ketone: kinetics and metabolism. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 14(5), 322–327.
- Lim, C. and Oh, H. (2023). Organic solvent exposure for chronic kidney disease: updated systematic review with meta-analysis. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 35, e11.
- Lin, Z.H., Xin, Y.N., Dong, Q.J., Wang, Q., Jiang, X.J., Zhan, S.H., et al. (2011). Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*, 53(3), 726–736.
- Liu, M., and Dudley, S. C. Jr. (2020). Magnesium, oxidative stress, inflammation, and cardiovascular disease. *Antioxidants*, 9(10), 907.
- Liu, W., Cao, S., Shi, D., Yu, L., Qiu, W., Chen, W. and Wang, B. (2023). Single-chemical and mixture effects of multiple volatile organic compounds exposure on liver injury and risk of non-

- alcoholic fatty liver disease in a representative general adult population. *Chemosphere*, 339, 139753.
- Liu, Y., Zhou, Q., Xie, X., Lin, D. and Dong, L. (2010). Oxidative stress and DNA damage in the earthworm *Eisenia fetida* induced by toluene, ethylbenzene and xylene. *Ecotoxicology*, 19(8), 1551–1559.
- Loeza-del-Castillo, A., Paz-Pineda, F., Oviedo-Cárdenas, E., Sánchez-Ávila, F. and Vargas-Vorácková, F. (2008). AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Annals of Hepatology*, 7(4), 350–357.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. and Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118–126.
- Loboda, A., Damulewicz, M., Pyza, E., Jozkowicz, A., and Dulak, J. (2016). Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: An evolutionarily conserved mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(17), 3221–3247.
- Lopez, M. J., Royer, A., and Shah, N. J. (2025). Biochemistry, ceruloplasmin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Lu, Y., and Cederbaum, A.I. (2008). CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(5), 723–738.
- Luedde, T., and Schwabe, R.F. (2011). NF- κ B in the liver — linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 8(2), 108–118.
- Luijten, M., Vlaanderen, J., Kortenkamp, A., Antignac, J.P., Barouki, R., Bil, W. et al. (2023). Mixture risk assessment and human biomonitoring: lessons learnt from HBM4EU. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 249, 114135.
- Lushchak, V.I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 224, 164–175.
- Luttrell, W.E. and Bellcock, L.R. (2015). Methyl ethyl ketone. *Journal of Chemical Health & Safety*, 22(4), 33–36.
- Mackness, M. and Mackness, B. (2004). Paraoxonase 1 and atherosclerosis: is the gene or the protein more important? *Free Radical Biology and Medicine*, 37(9), 1317–1323.
- MacLean, R.R., Valentine, G.W., Jatlow, P.I. and Sofuoglu, M. (2017). Inhalation of alcohol vapor: measurement and implications. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(2), 238–250.
- Mahmood, N.M.A. (2012). Relationship between exposure to petrol products and the trace metal status, liver toxicity and hematological markers in gasoline filling workers in Sulaimani city. *Journal of Environmental and Occupational Science*, 1(1), 6–11.
- Maksoud, H. A., Elharrif, M. G., Mahfouz, M. K., Omnia, M. A., Abdullah, M. H., and Eltabey, M. E. (2019). Biochemical study on occupational inhalation of benzene vapours in petrol station. *Respiratory Medicine Case Reports*, 27, 100836.
- Maksoud, N.A., Aal, K.A., Ghandour, N., El-Baz, M. and Shaltout, E. (2018). Assessment of hematotoxicity and genotoxicity among paint workers in Assiut Governorate: a case-control study. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 8, 6.
- Malaguarnera, G., Cataudella, E., Giordano, M., Nunnari, G., Chisari, G. and Malaguarnera, M. (2012). Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World Journal of Gastroenterology*, 18(22), 2756–2766.
- Malaguarnera, M., Di Rosa, M., Nicoletti, F. and Malaguarnera, L. (2009). Molecular mechanisms involved in NAFLD progression. *Journal of Molecular Medicine*, 87(7), 679–695.
- Malakan, W., KC, S., Jalearnkittiwut, T. and Samniang, W. (2025). Indoor air pollution of volatile organic compounds (VOCs) in hospitals in Thailand: review of current practices, challenges, and recommendations. *Atmosphere*, 16(10), 1135.

- Malenica, M., Prnjavorac, B., Bego, T., Dujic, T., Semiz, S., Skrbo, S. et al. (2017). Effect of cigarette smoking on haematological parameters in healthy population. *Medical Archives*, 71(2), 132–136.
- Manning, B. D., and Toker, A. (2017). AKT/PKB signaling: Navigating the network. *Cell*, 169(3), 381–405.
- Mantovani, A., and Dalbeni, A. (2021). Treatments for NAFLD: State of art. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2350.
- Maret, W. (2019). The redox biology of redox-inert zinc ions. *Free Radical Biology and Medicine*, 134, 311–326.
- Marhuenda, D., Prieto, M.J., Periago, J.F., Martí, J., Perbellini, L. and Cardona, A. (1997). Biological monitoring of styrene exposure and possible interference of acetone co-exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 69(6), 455–460.
- Marreiro, D.D.N., Cruz, K.J.C., Morais, J.B.S., Beserra, J.B., Severo, J.S., and De Oliveira, A.R.S. (2017). Zinc and oxidative stress: Current mechanisms. *Antioxidants*, 6(2), 24.
- Martínez-Alfaro, M., Alcaraz-Contreras, Y., Cárabez-Trejo, A. and Leo-Amador, G.E. (2011). Oxidative stress effects of thinner inhalation. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 15(3), 87–92.
- Maruyama, T., Hieda, M., Mawatari, S. and Fujino, T. (2022). Rheological abnormalities in human erythrocytes subjected to oxidative inflammation. *Frontiers in Physiology*, 13, 837926.
- Maryanovich, M. and Gross, A. (2013). A ROS rheostat for cell fate regulation. *Trends in Cell Biology*, 23(3), 129–134.
- Massart, J., Begriche, K., Hartman, J.H. and Fromenty, B. (2022). Role of mitochondrial cytochrome P450 2E1 in healthy and diseased liver. *Cells*, 11(2), 288.
- McIlwain, D. R., Berger, T., and Mak, T. W. (2013). Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(4), a008656.
- McKee, R.H., Adenuga, M.D. and Carrillo, J.C. (2015). Characterization of the toxicological hazards of hydrocarbon solvents. *Critical Reviews in Toxicology*, 45(4), 273–365.
- Medinsky, M.A., Schlosser, P.M. and Bond, J.A. (1994). Critical issues in benzene toxicity and metabolism: the effect of interactions with other organic chemicals on risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, 102(Suppl. 9), 119–124.
- Meek, M.E., Boobis, A.R., Crofton, K.M., Heinemeyer, G., van Raaij, M. and Vickers, C. (2011). Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: a WHO/IPCS framework. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60(2 Suppl.), S1–S14.
- Meng, Y., Wang, K., Wang, T., Tu, Y., Gong, S., Zhang, Y., et al. (2021). Early occupational exposure to lead on neutrophil-to-lymphocyte ratio and genotoxicity. *Environment International*, 151, 106448.
- Messner, B., and Bernhard, D. (2014). Smoking and cardiovascular disease: Mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(3), 509–515.
- Mihajlovic, M. and Vinken, M. (2022). Mitochondria as the target of hepatotoxicity and drug-induced liver injury: molecular mechanisms and detection methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3315.
- Misra, H.P. and Fridovich, I. (1972). The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *Journal of Biological Chemistry*, 247(10), 3170–3175.
- Mohammadi, S., Mehrparvar, A., Labbafinejad, Y. and Attarchi, M.S. (2010). The effect of exposure to a mixture of organic solvents on liver enzymes in an auto manufacturing plant. *Journal of Public Health*, 18(6), 553–557.

- Mohammed, A. M., Hashish, A. F., and El-Saeed, G. S. (2023). Studying the association between cigarette smoking and serum copper, zinc, and magnesium concentrations: A cross-sectional study. *Journal of Public Health and Primary Care*, 4(1), 42–47.
- Morgott, D., Lewis, C., Bootman, J. and Banton, M. (2014). Disulfide oil hazard assessment using categorical analysis and a mode of action determination. *International Journal of Toxicology*, 33(Suppl. 1), 181S–198S.
- Moro, A.M., Charão, M., Brucker, N., Bulcão, R., Freitas, F. and Guerreiro, G. et al. (2010). Effects of low-level exposure to xenobiotics present in paints on oxidative stress in workers. *Science of the Total Environment*, 408(20), 4461–4467.
- Mráz, J., Gálová, E., Nohová, H. and Vítková, D. (1998). 1,2- and 1,4-cyclohexanediol: major urinary metabolites and biomarkers of exposure to cyclohexane, cyclohexanone, and cyclohexanol in humans. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 71(8), 560–565.
- Mueller, J.U., Bruckner, T., Triebig, G. and Warth, G. (2013). Exposure study to examine chemosensory effects of formaldehyde on hyposensitive and hypersensitive males. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 86(1), 107–117.
- Murakami, M., Sato, H., Miki, Y., Yamamoto, K., and Taketomi, Y. (2015). A new era of secreted phospholipase A2. *Journal of Lipid Research*, 56(7), 1248–1261.
- Muriel, P., and Gordillo, K. R. (2016). Role of oxidative stress in liver health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 9037051.
- Mutti, A., Cavatorta, A., Lucertini, S., Arfini, G., Falzoi, M. and Franchini, I. (1982). Neurophysiological changes in workers exposed to organic solvents in a shoe factory. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 8(Suppl. 1), 136–141.
- Nan, H.M., Kim, H., Lim, H.S., Choi, J.K., Kawamoto, T., Kang, J.W. et al. (2001). Effects of occupation, lifestyle and genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 on urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations. *Carcinogenesis*, 22(5), 787–793.
- Nassir, F., and Ibdah, J. A. (2014). Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(5), 8713–8742.
- National Research Council (2008). *Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for Selected Airborne Contaminants: Volume 5*. Washington, DC: The National Academies Press.
- National Toxicology Program (NTP) (2021). *Formaldehyde*. In: 15th Report on Carcinogens. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Nebert, D. W. (2017). Aryl hydrocarbon receptor (AHR): “Pioneer member” of the basic-helix/loop/helix Per-Arnt-Sim (bHLH/PAS) family of “sensors” of foreign and endogenous signals. *Progress in Lipid Research*, 67, 38–57.
- Neghab, M., Hosseinzadeh, K., and Hassanzadeh, J. (2015). Early liver and kidney dysfunction associated with occupational exposure to sub-threshold limit value levels of benzene, toluene, and xylenes in unleaded petrol. *Safety and Health at Work*, 6(4), 312–316.
- Ngo, V., and Duennwald, M. L. (2022). Nrf2 and oxidative stress: A general overview of mechanisms and implications in human disease. *Antioxidants*, 11(12), 2345.
- Niaz, K., Bahadar, H., Maqbool, F. and Abdollahi, M. (2015). A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. *EXCLI Journal*, 14, 1167–1186.
- Nielsen, F. H. (2010). Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutrition Reviews*, 68(6), 333–340.
- Nielsen, G.D. (2018). Sensory irritation of vapours of formic, acetic, propionic and butyric acid. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 99, 89–97.
- Nielsen, G.D., Larsen, S.T. and Wolkoff, P. (2017). Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. *Archives of Toxicology*, 91(1), 35–61.

- Nijem, K., Kristensen, P., Thorud, S., Al-Khatib, A., Takrori, F. and Bjertness, E. (2001). Solvent exposures at shoe factories and workshops in Hebron City, West Bank. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 7(3), 182–188.
- Noh, J. Y. (2021). Megakaryopoiesis and platelet biology: Roles of transcription factors and emerging clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9615.
- Nourshargh, S., and Alon, R. (2014). Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*, 41(5), 694–707.
- O'Malley, S. S., Wu, R., Mayne, S. T., and Jatlow, P. I. (2014). Smoking cessation is followed by increases in serum bilirubin, an endogenous antioxidant associated with lower risk of lung cancer and cardiovascular disease. *Nicotine and Tobacco Research*, 16(8), 1145–1149.
- Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (2023). OSHA Technical Manual (OTM), Section II: Chapter 1. Health Hazards. Washington, DC: U.S. Department of Labor.
- Odriozola, A., Santos-Laso, A., del Barrio, M., Cabezas, J., Iruzubieta, P., Arias-Loste, M.T. et al. (2023). Fatty liver disease, metabolism and alcohol interplay: a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7791.
- Ogbodo, J.O., Arazu, A.V., Iguh, T.C., Onwodi, N.J. and Ezike, T.C. (2022). Volatile organic compounds: a proinflammatory activator in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 13, 928379.
- Ogbodo, J.O., Egba, S.I., Ogbodo, C.G., Onwurah, I.E. and Njoku, O.U. (2024). Effects of exposure to volatile organic compounds (VOCs) content from paint on automobile paint workers in Nsukka, South Eastern Nigeria. *Heliyon*, 10(17), e37015.
- Okado-Matsumoto, A. and Fridovich, I. (2001). Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 276(42), 38388–38393.
- Okuonghae, P. O., Aberare, L. O., Mukoro, N., Osazuwa, F., Dirisu, J. O., Ogbuzulu, J., et al. (2011). Total antioxidant status of zinc, manganese, copper and selenium levels in rats exposed to premium motor spirit fumes. *North American Journal of Medical Sciences*, 3(5), 234–237.
- Ömür, N., Kütükcü, A., Demir Bal, C., Yılmaz, Ö. H., Nayır, T., and Yılmaz, F. M. (2016). Evaluation of oxidative stress status in workers with toluene exposure. *The Turkish Journal of Occupational / Environmental Medicine and Safety*, 1(4), 76–83.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2021a). Adverse Outcome Pathway on Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Leading to Early Life Stage Mortality via Sox9 Repression-Induced Impeded Craniofacial Development. Paris: OECD Publishing.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2021b). Adverse Outcome Pathway on CYP2E1 Activation Leading to Liver Cancer. OECD Series on Adverse Outcome Pathways.
- Orrico, F., Laurance, S., Lopez, A.C., Lefevre, S.D., Thomson, L., Möller, M.N., et al (2023). Oxidative stress in healthy and pathological red blood cells. *Biomolecules*, 13(8), 1262.
- Padilla, S., Lyerly, D.L. and Pope, C.N. (1992). Subacute ethanol consumption reverses p-xylene-induced decreases in axonal transport. *Toxicology*, 75(2), 159–167.
- Pantopoulos, K., Porwal, S. K., Tartakoff, A., and Devireddy, L. (2012). Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*, 51(29), 5705–5724.
- Papadopoulos, N., Vasileiadi, S., Papavdi, M., Sveroni, E., Antonakaki, P., Dellaporta, E., et al. (2019). Liver fibrosis staging with combination of APRI and FIB-4 scoring systems in chronic hepatitis C as an alternative to transient elastography. *Annals of Gastroenterology*, 32(5), 498–503.
- Papanikolaou, G., and Pantopoulos, K. (2005). Iron metabolism and toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 202(2), 199–211.

- Parola, M., and Robino, G. (2001). Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *Journal of Hepatology*, 35(2), 297–306.
- Parsarad, M., Ehtiati, S., Olazadeh, K., Dehghan, S. F., Ghorbani, M., Azimian, A., et al. (2025). Hematological biochemical and liver function changes associated with BTEX exposure in a six year retrospective cohort study. *Scientific Reports*, 15, 5134.
- Parvizi, M., Moghaddam, O. M., Eslamdost, M., Naghibalhossaini, F., Azarkeivan, A., Gharib, A. et al. (2023). The association of pro-oxidant/antioxidant balance and blood parameters in patients with beta-thalassemia major: a cross-sectional study. *Blood Research*, 58(4), 201–207.
- Pedersen, K. M., Çolak, Y., Ellervik, C., Hasselbalch, H. C., Bojesen, S. E. and Nordestgaard, B. G. (2019). Smoking and increased white and red blood cells: a Mendelian randomization approach in the Copenhagen General Population Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(5), 965–977.
- Perico, A., Cassinelli, C., Brugnone, F., Bavazzano, P. and Perbellini, L. (1999). Biological monitoring of occupational exposure to cyclohexane by urinary 1,2- and 1,4-cyclohexanediol determination. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 72(2), 115–120.
- Pigini, D., Paci, E., Guglielmetti, R., Tranfo, G., Spagnoli, M., Fetoni, A. et al. (2023). Oxidative stress in occupational exposure to styrene vapors and dangerous chemicals in the shipbuilding industry. *Frontiers in Toxicology*, 5, 1319896.
- Pilchova, I., Klacanova, K., Tatarkova, Z., Kaplan, P., and Racay, P. (2017). The involvement of Mg²⁺ in regulation of cellular and mitochondrial functions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 6797460.
- Plotnikov, A., Zehorai, E., Procaccia, S., and Seger, R. (2011). The MAPK cascades: Signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation. *Biochimica et Biophysica Acta — Molecular Cell Research*, 1813(9), 1619–1633.
- Pokusa, M. and Kráľová Trančíková, A. (2017). The central role of biometals maintains oxidative balance in the context of metabolic and neurodegenerative disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 8210734.
- Prasad, A. S. (2014). Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: Its role in human health. *Frontiers in Nutrition*, 1, 14.
- Prasad, A. S., and Bao, B. (2019). Molecular mechanisms of zinc as a pro-antioxidant mediator: Clinical therapeutic implications. *Antioxidants*, 8(6), 164.
- Protano, C., Buomprisco, G., Cammalleri, V., Pocino, R.N., Marotta, D., Simonazzi, S. et al. (2021). The carcinogenic effects of formaldehyde occupational exposure: a systematic review. *Cancers*, 14(1), 165.
- Ptaszyńska-Sarosiek, I., Gołaś, E., Nesterowicz, M., Niemcunowicz-Janica, A., Zalewska, A., Żendzian-Piotrowska, M., et al. (2025). Total antioxidant and oxidative status as potential biomarkers of alcohol overdose. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(1), 82.
- Purcell, K.J., Cason, G.H., Gargas, M.L., Andersen, M.E. and Travis, C.C. (1990). In vivo metabolic interactions of benzene and toluene. *Toxicology Letters*, 52(2), 141–152.
- Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S. et al. (2014). Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed Research International*, 2014, 761264.
- Rahimi Moghadam, S., Afshari, M., Ganjali, A., and Moosazadeh, M. (2020). Effect of occupational exposure to petrol and gasoline components on liver and renal biochemical parameters among gas station attendants, a review and meta-analysis. *Reviews on Environmental Health*, 35(4), 517–530.
- Rakateli, L., Huchzermeier, R., and van der Vorst, E. P. C. (2023). AhR, PXR and CAR: From xenobiotic receptors to metabolic sensors. *Cells*, 12(23), 2752.

- Ralston, W.H., Hilderbrand, R.L., Uddin, D.E., Andersen, M.E. and Gardier, R.W. (1985). Potentiation of 2,5-hexanedione neurotoxicity by methyl ethyl ketone. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 81(2), 319–327.
- Rasin, P. and Prabhakaran, P. (2025). Acetic acid inhalation-induced lung injury: a common chemical with underestimated risks. *Chemical Research in Toxicology*, 38(7), 1147–1149.
- Razzaque, M.S. and Wimalawansa, S.J. (2025). Minerals and human health: from deficiency to toxicity. *Nutrients*, 17(3), 454.
- Redza-Dutordoir, M. and Averill-Bates, D.A. (2016). Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1863(12), 2977–2992.
- Revilla, A.S., Pestana, C.R., Pardo-Andreu, G.L., Santos, A.C., Uyemura, S.A., Gonzales, M.E., et al. (2007). Potential toxicity of toluene and xylene evoked by mitochondrial uncoupling. *Toxicology in Vitro*, 21(5), 782–788.
- Ricciotti, E., and FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 986–1000.
- Richter, R.J. and Furlong, C.E. (1999). Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics*, 9(6), 745–753.
- Riihimäki, V., Savolainen, K., Pfäffli, P., Pekari, K., Sippel, H.W. and Laine, A. (1982). Metabolic interaction between m-xylene and ethanol. *Archives of Toxicology*, 49(3–4), 253–263.
- Rizk, A. A., Abd El-Wahab, E. W., El-Marakby, F. A., and El-Gazzar, R. M. (2020). Assessment of oxidative stress among refueling workers in an Egyptian setting. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(15), 18099–18108.
- Rochette, L., Zeller, M., Cottin, Y., and Vergely, C. (2014). Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta — General Subjects*, 1840(9), 2709–2729.
- Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R. and Schulin, R. (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Sciences*, 18(2), 144–157.
- Roth, J. A. (2006). Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination. *Biological Research*, 39(1), 45–57.
- Rozenberg, O. and Aviram, M. (2006). S-glutathionylation regulates HDL-associated paraoxonase 1 (PON1) activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 351(2), 492–498.
- Ru, Q., Li, Y., Chen, L., Wu, Y., Min, J., and Wang, F. (2024). Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: Mechanisms and therapeutic prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 271.
- Russo, R. C., Garcia, C. C., Teixeira, M. M., and Amaral, F. A. (2014). The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*, 10(5), 593–619.
- Ryter, S. W. (2022). Heme oxygenase-1: An anti-inflammatory effector in cardiovascular, lung, and related metabolic disorders. *Antioxidants*, 11(3), 555.
- Ryter, S. W., Alam, J., and Choi, A. M. K. (2006). Heme oxygenase-1/carbon monoxide: From basic science to therapeutic applications. *Physiological Reviews*, 86(2), 583–650.
- Salem, G. M., Shaboun, S., Algamodei, Y. M., Almalyan, M. F., Althwadi, E. M., Zaid, A. A., et al. (2024). Effect of occupational exposure on hematological and biochemical parameters in workers at oil and gas companies. *Mediterranean Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 95–102.
- Sancini, A., Caciari, T., Chighine, A., Gioffrè, P.A., Andreozzi, G., Sacchi, L., et al. (2014). Workers of the printing industry and hepatic damage. *Annali di Igiene*, 26(4), 321–329.

- Santonen, T., Mahiout, S., Alvito, P., Apel, P., Bessems, J., Bil, W. et al. (2023). How to use human biomonitoring in chemical risk assessment: methodological aspects, recommendations, and lessons learned from HBM4EU. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 249, 114139.
- Saraiva, M., and O'Garra, A. (2010). The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nature Reviews Immunology*, 10(3), 170–181.
- Sati, P.C., Khaliq, F., Vaney, N., Ahmed, T., Tripathi, A.K. and Banerjee, B.D. (2011). Pulmonary function and oxidative stress in workers exposed to styrene in plastic factory: occupational hazards in styrene-exposed plastic factory workers. *Human & Experimental Toxicology*, 30(11), 1743–1750.
- Savolainen, H. and Pfäffli, P. (1980). Neurochemical effects on rats of n-heptane inhalation exposure. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 9(6), 727–732.
- Schoissengeier, V., Maqboul, L., Weber, D., Grune, T., Bürkle, A., Moreno-Villanueva, M., et al. (2024). Association between bilirubin and biomarkers of metabolic health and oxidative stress in the MARK-AGE cohort. *iScience*, 27(7), 110288.
- Schwertner, H. A. (1998). Association of smoking and low serum bilirubin antioxidant concentrations. *Atherosclerosis*, 136(2), 383–387.
- Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) and Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) (2011). *Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures*. Brussels: European Commission.
- Scott, P.S., Andrew, J.P., Bundy, B.A., Grimm, B.K., Hamann, M.A., Ketcherside, D.T. et al. (2020). Observations of volatile organic and sulfur compounds in ambient air and health risk assessment near a paper mill in rural Idaho, USA. *Atmospheric Pollution Research*, 11(10), 1870–1881.
- Sedlak, T. W., and Snyder, S. H. (2004). Bilirubin benefits: Cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics*, 113(6), 1776–1782.
- Seeber, A., Blaszkewicz, M., Golka, K., Hallier, E., Kiesswetter, E. and Schäper, M. (2004). Neurobehavioral effects of experimental exposures to low levels of styrene. *Toxicology Letters*, 151(1), 183–192.
- Segal, D., Bale, A.S., Phillips, L.J., Sasso, A., Schlosser, P.M., Starkey, C. et al. (2020). Issues in assessing the health risks of n-butanol. *Journal of Applied Toxicology*, 40(1), 72–86.
- Seitz, H.K. and Mueller, S. (2019). The role of cytochrome P4502E1 in alcoholic liver disease and alcohol-mediated carcinogenesis. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 57(1), 37–45.
- Seitz, H.K. and Stickel, F. (2007). Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 599–612.
- Seitz, H.K., Bataller, R., Cortez-Pinto, H., Gao, B., Gual, A. and Lackner, C. et al. (2018). Alcoholic liver disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 16.
- Sena, L.A. and Chandel, N.S. (2012). Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular Cell*, 48(2), 158–167.
- Sexton, K. and Hattis, D. (2007). Assessing cumulative health risks from exposure to environmental mixtures—three fundamental questions. *Environmental Health Perspectives*, 115(5), 825–832.
- Shaheen, A.A.M., and Myers, R.P. (2007). Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: A systematic review. *Hepatology*, 46(3), 912–921.
- Shamy, M. Y., El Gazzar, R. M., El Sayed, M. A., and Attia, A. M. (1994). Study of some biochemical changes among workers occupationally exposed to phenol, alone or in combination with other organic solvents. *Industrial Health*, 32(4), 207–214.

- Shen, Q., Liu, Y., Li, G. and An, T. (2024). A review of disrupted biological response associated with volatile organic compound exposure: insight into identification of biomarkers. *Science of the Total Environment*, 948, 174924.
- Sheng, Y., Abreu, I.A., Cabelli, D.E., Maroney, M.J., Miller, A.F., Teixeira, M. et al. (2014). Superoxide dismutases and superoxide reductases. *Chemical Reviews*, 114(7), 3854–3918.
- Shibata, E., Huang, J., Ono, Y., Hisanaga, N., Iwata, M., Saito, I. et al. (1990). Changes in urinary n-hexane metabolites by co-exposure to various concentrations of methyl ethyl ketone and fixed n-hexane levels. *Archives of Toxicology*, 64(2), 165–168.
- Sies, H. (2020). Oxidative stress: concept and some practical aspects. *Antioxidants*, 9(9), 852.
- Sies, H., Berndt, C., and Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 715–748.
- Sies, H., and Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363–383.
- Simonsen, L. and Lund, S.P. (1995). Four weeks inhalation exposure to n-heptane causes loss of auditory sensitivity in rats. *Pharmacology & Toxicology*, 76(1), 41–46.
- Sisto, R., Capone, P., Cerini, L., Paci, E., Pigini, D., Gherardi, M. et al. (2020). Occupational exposure to volatile organic compounds affects microRNA profiling: towards the identification of novel biomarkers. *Toxicology Reports*, 7, 700–710.
- Smeets, M.A.M., Mauté, C. and Dalton, P.H. (2002). Acute sensory irritation from exposure to isopropanol (2-propanol) at TLV in workers and controls: objective versus subjective effects. *Annals of Occupational Hygiene*, 46(4), 359–373.
- Snyder, R. (2012). Leukemia and benzene. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 9(8), 2875–2893.
- Soleimani, E., Moghadam, R.H. and Ranjbar, A. (2015). Occupational exposure to chemicals and oxidative toxic stress. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 7(1), 1–24.
- Solter, P.F. (2005). Clinical pathology approaches to hepatic injury. *Toxicologic Pathology*, 33(1), 9–16.
- Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A. F., Glazer, A. N., and Ames, B. N. (1987). Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 235(4792), 1043–1046.
- Svendsen, K. and Rognes, K.S. (2000). Exposure to organic solvents in the offset printing industry in Norway. *Annals of Occupational Hygiene*, 44(2), 119–124.
- Swaen, G.M.H., van Amelsvoort, L., Twisk, J.J., Verstraeten, E., Sloopweg, R., Collins, J.J., et al. (2010). Low level occupational benzene exposure and hematological parameters. *Chemico-Biological Interactions*, 184(1–2), 94–100.
- Szabo, G. and Petrasek, J. (2017). Gut-liver axis and sterile signals in the development of alcoholic liver disease. *Alcohol and Alcoholism*, 52(4), 414–424.
- Tacke, F. and Zimmermann, H.W. (2014). Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *Journal of Hepatology*, 60(5), 1090–1096.
- Tagliaferro, M., Marino, M., Basile, V., Pocino, K., Rapaccini, G.L., Ciasca, G., et al. (2024). New biomarkers in liver fibrosis: a pass through the quicksand? *Journal of Personalized Medicine*, 14(8), 798.
- Takeuchi, A., Ogawa, Y., Endo, Y., Kawai, T., Namera, A., Yamamuro, K. et al. (2015). Evaluation of urinary cyclohexanediols and cyclohexanol as biomarkers of occupational exposure to cyclohexane. *Journal of Occupational Health*, 57(4), 365–370.
- Takeuchi, Y., Ono, Y. and Hisanaga, N. (1981). An experimental study on the combined effects of n-hexane and toluene on the peripheral nerve of the rat. *British Journal of Industrial Medicine*, 38(1), 14–19.

- Takeuchi, Y., Ono, Y., Hisanaga, N., Iwata, M., Aoyama, M., Kitoh, J. et al. (1983). An experimental study of the combined effects of n-hexane and methyl ethyl ketone. *British Journal of Industrial Medicine*, 40(2), 199–203.
- Takeuchi, Y., Ono, Y., Hisanaga, N., Kitoh, J. and Sugiura, Y. (1980). A comparative study on the neurotoxicity of n-pentane, n-hexane, and n-heptane in the rat. *British Journal of Industrial Medicine*, 37(3), 241–247.
- Takizawa, H., Boettcher, S. and Manz, M.G. (2012). Demand-adapted regulation of early hematopoiesis in infection and inflammation. *Blood*, 119(13), 2991–3002.
- Tan, Z., Sun, H., Xue, T., Gan, C., Liu, H., Xie, Y., et al. (2021). Liver fibrosis: Therapeutic targets and advances in drug therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 730176.
- Tang, X. and Chen, S. (2015). Epigenetic regulation of cytochrome P450 enzymes and clinical implication. *Current Drug Metabolism*, 16(2), 86–96.
- Tardif, R., Charest-Tardif, G., Brodeur, J. and Krishnan, K. (1997). Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rats and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 144(1), 120–134.
- Tardif, R., Laparé, S., Charest-Tardif, G., Brodeur, J. and Krishnan, K. (1995). Physiologically-based pharmacokinetic modeling of a mixture of toluene and xylene in humans. *Risk Analysis*, 15(3), 335–342.
- Tardif, R., Plaa, G.L. and Brodeur, J. (1992). Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on the biological monitoring of exposure to these solvents in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 70(3), 385–393.
- Teklu, G., Negash, M., Asefaw, T., Tesfay, F., Gebremariam, G., Teklehaimanot, G., et al. (2021). Effect of gasoline exposure on hematological parameters of gas station workers in Mekelle City, Tigray Region, Northern Ethiopia. *Journal of Blood Medicine*, 12, 839–847.
- Terazawa, K., Mizukami, K., Wu, B. and Takatori, T. (1991). Fatality due to inhalation of dimethyl sulfide in a confined space: a case report and animal experiments. *International Journal of Legal Medicine*, 104(3), 141–144.
- Thakur, S., Sidhu, M.C., Sharma, N., Kaur, R., Kumar, R., Kaur, S., et al. (2024). Biomarkers of hepatic toxicity: an overview. *Clinical Biochemistry*, 126, 110766.
- Thomas, L.A. and Hopkinson, R.J. (2024). The biochemistry of the carcinogenic alcohol metabolite acetaldehyde. *DNA Repair*, 144, 103782.
- Tiberi, J., Cesarini, V., Stefanelli, R., Canterini, S., Fiorenza, M. T., and La Rosa, P. (2023). Sex differences in antioxidant defence and the regulation of redox homeostasis in physiology and pathology. *Mechanisms of Ageing and Development*, 211, 111802.
- Tilg, H. (1993). The role of cytokines in the pathophysiology of chronic liver diseases. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*, 23, 179–185.
- Tilg, H., and Moschen, A. R. (2010). Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*, 52(5), 1836–1846.
- Toftgård, R. and Gustafsson, J.Å. (1980). Biotransformation of organic solvents: a review. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 6(1), 1–18.
- Toftgård, R. and Nilsen, O.G. (1982). Effects of xylene and xylene isomers on cytochrome P-450 and in vitro enzymatic activities in rat liver, kidney and lung. *Toxicology*, 23(2–3), 197–212.
- Tomei, F., Giuntoli, P., Biagi, M., Baccolo, T.P., Tomao, E. and Rosati, M.V. (1999). Liver damage among shoe repairers. *American Journal of Industrial Medicine*, 36(5), 541–547.
- Tóthová, Z., Šemeláková, M., Solárová, Z., Tomc, J., Debeljak, N., and Solár, P. (2021). The role of PI3K/AKT and MAPK signaling pathways in erythropoietin signalization. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7682.

- Treichel, J.L., Murray, T.G., Lewandowski, M.F., Stueven, H.A., Eells, J.T. and Burke, J.M. (2004). Retinal toxicity in methanol poisoning. *Retina*, 24(2), 309–312.
- Tsai, S.P., Fox, E.E., Ransdell, J.D., Wendt, J.K., Waddell, L.C., and Donnelly, R.P. (2004). A hematology surveillance study of petrochemical workers exposed to benzene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 67–73.
- Tualeka, A.R., Martiana, T., Aziz, M.Y., Thamaraikani, T., Rosnon, R., Novianti, S., et al. (2025). Relationship between xylene, Rq xylene concentration and enzyme activity as indicators of liver function among shoe industry workers in Surabaya. *F1000Research*, 12, 1468.
- Tunsaringkarn, T., Soogarun, S., and Palasuwan, A. (2013). Occupational exposure to benzene and changes in hematological parameters and urinary trans, trans-muconic acid. *International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 4(1), 45–49.
- Turell, L., Radi, R., and Alvarez, B. (2013). The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 244–253.
- Ukai, H., Takada, S., Inui, S., Imai, Y., Kawai, T., Shimbo, S.I. et al. (1994). Occupational exposure to solvent mixtures: effects on health and metabolism. *Occupational and Environmental Medicine*, 51(8), 523–529.
- Uriu-Adams, J.Y. and Keen, C.L. (2005). Copper, oxidative stress, and human health. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4–5), 268–298.
- Valentine, J. S., Doucette, P. A., and Zittin Potter, S. (2005). Copper-zinc superoxide dismutase and amyotrophic lateral sclerosis. *Annual Review of Biochemistry*, 74, 563–593.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., and Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39(1), 44–84.
- Valko, M., Morris, H., and Cronin, M. T. D. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 12(10), 1161–1208.
- van der Vaart, H., Postma, D. S., Timens, W., and Ten Hacken, N. H. (2004). Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: A review. *Thorax*, 59(8), 713–721.
- van Engelen, J.G.M., Rebel-de Haan, W., Opdam, J.J.G. and Mulder, G.J. (1997). Effect of coexposure to methyl ethyl ketone (MEK) on n-hexane toxicokinetics in human volunteers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 144(2), 385–395.
- van Thriel, C., and Boyes, W. K. (2022). Neurotoxicity of organic solvents: An update on mechanisms and effects. In *Advances in Neurotoxicology* (Vol. 7, pp. 133–202). Academic Press.
- Vazzana, N., Ranalli, P., Cucurullo, C., and Davì, G. (2012). Diabetes mellitus and thrombosis. *Thrombosis Research*, 129(3), 371–377.
- Veglia, F., Cighetti, G., De Franceschi, M., Zingaro, L., Boccotti, L., Tremoli, E. and Cavalca, V. (2006). Age- and gender-related oxidative status determined in healthy subjects by means of OXY-SCORE, a potential new comprehensive index. *Biomarkers*, 11(6), 562–573.
- Verma, S., Khana, R., Khanna, V., Kandula, S., Rajgopal, V.R. and Prasad, V. (2025). Platelet-based biomarkers: a new frontier in inflammation monitoring for respiratory infections. *F1000Research*, 14, 328.
- Viegas, S., Ladeira, C., Nunes, C., Malta-Vacas, J., Gomes, M., Brito, M. et al. (2010). Genotoxic effects in occupational exposure to formaldehyde: a study in anatomy and pathology laboratories and formaldehyde-resins production. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 5, 25.
- Vijayraghavan, S. and Saini, N. (2023). Aldehyde-associated mutagenesis—current state of knowledge. *Chemical Research in Toxicology*, 36(7), 983–1001.
- Viña, J., Borrás, C., Gambini, J., Sastre, J., and Pallardó, F. V. (2005). Why females live longer than males: Control of longevity by sex hormones. *Science of Aging Knowledge Environment*, 2005(23), pe17.

- Vitale, I., Pietrocola, F., Guilbaud, E., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., et al. (2023). Apoptotic cell death in disease — Current understanding of the NCCD 2023. *Cell Death and Differentiation*, 30(5), 1097–1154.
- Vítek, L. (2012). The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 55.
- Vlasceanu, A. M., Gradinaru, D., Stan, M., Nitescu, V. G., and Baconi, D. L. (2023). Relationships between serum biomarkers of oxidative stress and tobacco smoke exposure in patients with mental disorders. *Antioxidants*, 12(6), 1299.
- Vodicka, P., Koskinen, M., Naccarati, A., Oesch-Bartlomowicz, B., Vodickova, L., Hemminki, K. and Oesch, F. (2006). Styrene metabolism, genotoxicity, and potential carcinogenicity. *Drug Metabolism Reviews*, 38(4), 805–853.
- Wahlang, B., Beier, J.I., Clair, H.B., Bellis-Jones, H.J., Falkner, K.C., McClain, C.J., et al. (2013). Toxicant-associated steatohepatitis. *Toxicologic Pathology*, 41(2), 343–360.
- Wahlang, B., Gao, H., Rai, S. N., Keith, R. J., McClain, C. J., Srivastava, S., et al. (2023). Associations between residential volatile organic compound exposures and liver injury markers: The role of biological sex and race. *Environmental Research*, 221, 115228.
- Wahlang, B., Gripshover, T. C., Gao, H., Krivokhizhina, T., Keith, R. J., Sithu, I. D., et al. (2022). Associations between residential exposure to volatile organic compounds and liver injury markers. *Toxicological Sciences*, 185(1), 50–63.
- Wahlang, B., Jin, J., Beier, J.I., Hardesty, J.E., Daly, E.F., Schnegelberger, R.D., Falkner, K.C., Prough, R.A., Kirpich, I.A. and Cave, M.C. (2019). Mechanisms of environmental contributions to fatty liver disease. *Current Environmental Health Reports*, 6(3), 80–94.
- Wai, C. T., Greenson, J. K., Fontana, R. J., Kalbfleisch, J. D., Marrero, J. A., Conjeevaram, H. S., et al. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(2), 518–526.
- Waldron, H.A., Cherry, N. and Johnston, J.D. (1983). The effects of ethanol on blood toluene concentrations. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 51(4), 365–369.
- Wang, L., He, X., Bi, Y. and Ma, Q. (2012). Stem cell and benzene-induced malignancy and hematotoxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 25(7), 1303–1315.
- Wang, Q., Cao, Y., Ma, F., Zhang, H., Hu, Y., and Xiao, W. (2025). Association between volatile organic compounds exposure and cardiometabolic function: A population-based study. *Frontiers in Public Health*, 13, 1570752.
- Wang, X., He, W., Wu, X., Song, X., Yang, X., Zhang, G., et al. (2023). Exposure to volatile organic compounds is a risk factor for diabetes: A cross-sectional study. *Chemosphere*, 338, 139424.
- Watanabe, K., Kinoshita, H., Okamoto, T., Sugiura, K., Kawashima, S., and Kimura, T. (2025). Antioxidant properties of albumin and diseases related to obstetrics and gynecology. *Antioxidants*, 14(1), 55.
- Watson Vaughan, C., Naik, S., Lewin, M., Ragin-Wilson, A., and Irvin-Barnwell, E. (2021). Associations between select blood VOCs and hematological measures in NHANES 2005–2010. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 31(2), 366–376.
- Whitfield, J. B. (2001). Gamma glutamyl transferase. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 38(4), 263–355.
- Wigaeus, E., Löf, A. and Nordqvist, M.B. (1984). Uptake, distribution, metabolism, and elimination of styrene in man: a comparison between single exposure and co-exposure with acetone. *British Journal of Industrial Medicine*, 41(4), 539–546.
- Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Capeillère-Blandin, C., Nguyen-Khoa, T., Nguyen, A.T., Zingraff, J. et al. (1996). Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International*, 49(5), 1304–1313.

- Wołoncej, M., Milewska, E., and Roszkowska-Jakimiec, W. (2016). Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczałnej*, 70, 1483–1498.
- Won, Y.L., Ko, Y., Heo, K.H., Ko, K.S., Lee, M.Y. and Kim, K.W. (2011). The effects of long-term, low-level exposure to monocyclic aromatic hydrocarbons on worker's insulin resistance. *Safety and Health at Work*, 2(4), 365–374.
- Wongvijitsuk, S., Navasumrit, P., Vattanasit, U., Parnlob, V. and Ruchirawat, M. (2011). Low level occupational exposure to styrene: its effects on DNA damage and DNA repair. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214(2), 127–137.
- Woolbright, B.L. and Jaeschke, H. (2018). Mechanisms of inflammatory liver injury and drug-induced hepatotoxicity. *Current Pharmacology Reports*, 4(5), 346–357.
- World Health Organization (2002). *The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (WHO) (2017). *Chemical Mixtures in Source Water and Drinking-Water*. Geneva: World Health Organization.
- Wu, G., Gong, S., He, Y., and Liu, D. (2023). Smoking is associated with elevated blood level of volatile organic compounds: A population-based analysis of NHANES 2017–2018. *Archives of Public Health*, 81, 55.
- Xiang, P., Qiang, H., Shen, B. and Shen, M. (2017). Screening for volatile sulphur compounds in a fatal accident case. *Forensic Sciences Research*, 2(4), 192–197.
- Xie, Y., Shi, X., Sheng, K., Han, G., Li, W., Zhao, Q., et al. (2019). PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia. *Molecular Medicine Reports*, 19(2), 783–791.
- Xiong, F., Li, Q., Zhou, B., Huang, J., Liang, G., Zhang, L. et al. (2016). Oxidative stress and genotoxicity of long-term occupational exposure to low levels of BTEX in gas station workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(12), 1212.
- Yang, Y., Wu, J., Wang, L., Ji, G., and Dang, Y. (2024). Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *MedComm*, 5(10), e724.
- Yoon, H.I., Hong, Y.C., Cho, S.H., Kim, H., Kim, Y.H., Sohn, J.R. et al. (2010). Exposure to volatile organic compounds and loss of pulmonary function in the elderly. *European Respiratory Journal*, 36(6), 1270–1276.
- Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, A., Van Dongen, C., and Henry, L. (2023). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*, 77(4), 1335–1347.
- Yu, I.T.S., Lee, N.L., Zhang, X.H., Chen, W.Q., Lam, Y.T. and Wong, T.W. (2004). Occupational exposure to mixtures of organic solvents increases the risk of neurological symptoms among printing workers in Hong Kong. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46(4), 323–330.
- Yu, R.C., Hattis, D., Landaw, E.M. and Froines, J.R. (2002). Toxicokinetic interaction of 2,5-hexanedione and methyl ethyl ketone. *Archives of Toxicology*, 75(11–12), 643–652.
- Yu, X., Johanson, G., Ichihara, G., Shibata, E., Kamijima, M., Ono, Y. and Takeuchi, Y. (1998). Physiologically based pharmacokinetic modeling of metabolic interactions between n-hexane and toluene in humans. *Journal of Occupational Health*, 40(4), 293–301.
- Yuasa, J., Kishi, R., Eguchi, T., Harabuchi, I., Kawai, T., Ikeda, M. et al. (1996). Investigation on neurotoxicity of occupational exposure to cyclohexane: a neurophysiological study. *Occupational and Environmental Medicine*, 53(3), 174–179.
- Yurt, Y. (2023). Work-related and occupational liver diseases. *Eurasian Journal of Medicine and Advances*, 3, 51–55.
- Zahorec, R. (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavské Lekárske Listy*, 102(1), 5–14.

- Zanger, U. M., and Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, 138(1), 103–141.
- Zhang, X., Deng, Q., He, Z., Li, J., Ma, X., Zhang, Z., and Xiao, Y. (2020). Influence of benzene exposure, fat content, and their interactions on erythroid-related hematologic parameters in petrochemical workers: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 20, 382.
- Zhang, Z., Liu, X., Guo, C., Zhang, X., Zhang, Y., Deng, N., et al. (2022). Hematological effects and benchmark doses of long-term co-exposure to benzene, toluene, and xylenes in a follow-up study on petrochemical workers. *Toxics*, 10(9), 502.
- Zhao, H. Y., Zhang, Y. Y., Xing, T., Tang, S. Q., Wen, Q., Lyu, Z. S., et al. (2021). M2 macrophages, but not M1 macrophages, support megakaryopoiesis by upregulating PI3K-AKT pathway activity. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 234.
- Zhuang, Y., Li, L., Zhang, Y., Liu, X., Zeng, B., Zhu, B., and Dai, F. (2024). Single and mixed effects of multiple volatile organic compounds exposure on hematological parameters in the US adult population. *Chemosphere*, 355, 141825.

8. PRILOG

8.1. SPISAK TABELA

Tabela 1. Raspodjela ispitanika prema polu i grupama	21
Tabela 2. Referentni intervali hematoloških parametara	23
Tabela 3. Referentni intervali biohemijskih parametara	24
Tabela 4. Analitički parametri ICP-OES Optima 8000 instrumenta.....	31
Tabela 5. Radni uslovi ICP-OES Optima 8000 aparata pri određivanju koncentracija bioelemenata	32
Tabela 6. Opšte karakteristike izloženih radnika i kontrolne grupe.....	35
Tabela 7. Opšte karakteristike izloženih radnica i kontrolne grupe.....	35
Tabela 8. Koncentracije organskih rastvarača i vrijednosti ekvivalenta ekspozicije za smještu organskih rastvarača u proizvodnom pogonu A	37
Tabela 9. Koncentracije organskih rastvarača i vrijednosti ekvivalenta ekspozicije za smještu organskih rastvarača u proizvodnom pogonu B.....	38
Tabela 10. Hematološki parametri radnika i kontrolne grupe.....	39
Tabela 11. Hematološki parametri radnica i kontrolne grupe.....	40
Tabela 12. Binarna logistička regresiona analiza hematoloških parametara kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnika (univarijantni i multivarijantni model).....	41
Tabela 13. Binarna logistička regresiona analiza hematoloških parametara kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnica (univarijantni i multivarijantni model).....	42
Tabela 14. Biohemijski parametri kod izloženih radnika i kontrolne grupe.....	42
Tabela 15. Biohemijski parametri kod izloženih radnica i kontrolne grupe	43
Tabela 16. Broj i procenat izloženih radnika sa biohemijskim parametrima iznad referentnih vrijednosti prema polu	43
Tabela 17. Indeksi procjene oštećenja jetre kod izloženih radnika i kontrolne grupe	44
Tabela 18. Indeksi procjene oštećenja jetre kod izloženih radnica i kontrolne grupe	44
Tabela 19. Binarna logistička regresiona analiza povezanosti biohemijskih parametara sa profesionalnom izloženošću kod radnika (univarijantni i multivarijantni model).....	45
Tabela 20. Binarna logistička regresiona analiza povezanosti biohemijskih parametara sa profesionalnom izloženošću kod radnica (univarijantni i multivarijantni model).....	45
Tabela 21. Binarna logistička regresiona analiza jetrenih indeksa kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnika (univarijantni i multivarijantni model)	46

Tabela 22. Binarna logistička regresiona analiza jetrenih indeksa kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnica (univarijantni i multivarijantni model).....	46
Tabela 23. Parametri redoks statusa u plazmi izloženih radnika i kontrolne grupe.....	47
Tabela 24. Integrisani indeksi redoks statusa kod izloženih radnika i kontrolne grupe	48
Tabela 25. Parametri redoks statusa u plazmi izloženih radnica i kontrolne grupe	48
Tabela 26. Integrisani indeksi redoks statusa kod izloženih radnica i kontrolne grupe.....	49
Tabela 27. Binarna logistička regresiona analiza redoks parametara kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnika (univarijantni i multivarijantni model)	49
Tabela 28. Binarna logistička regresiona analiza integrisanih indeksa redoks statusa kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnika (univarijantni i multivarijantni model).....	50
Tabela 29. Binarna logistička regresiona analiza redoks parametara kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnica (univarijantni i multivarijantni model).....	50
Tabela 30. Binarna logistička regresiona analiza integrisanih indeksa redoks statusa kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnica (univarijantni i multivarijantni model).....	51
Tabela 31. Koncentracije bioelemenata u krvi radnika i kontrolne grupe	51
Tabela 32. Koncentracije bioelemenata u krvi radnica i kontrolne grupe	52
Tabela 33. Binarna logistička regresiona analiza koncentracije bioelemenata kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnika (univarijantni i multivarijantni model).....	52
Tabela 34. Binarna logistička regresiona analiza koncentracije bioelemenata kao prediktora profesionalne izloženosti kod radnica (univarijantni i multivarijantni model).....	53
Tabela 35. Hematološki parametri kod izloženih radnika i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu	54
Tabela 36. Hematološki parametri kod izloženih radnica i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu	55
Tabela 37. Biohemijski parametri kod izloženih radnika i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu.....	55
Tabela 38. Biohemijski parametri kod izloženih radnica i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu.....	56
Tabela 39. Parametri redoks statusa izloženih radnika i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu.....	57
Tabela 40. Parametri redoks statusa izloženih radnica i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu.....	59
Tabela 41. Koncentracije bioelemenata u krvi izloženih radnika i kontrolnih ispitanika nakon klasifikacije po pušačkom statusu.....	60

Tabela 42. Koncentracije bioeleminata u krvi izloženih radnica i kontrola nakon klasifikacije po pušačkom statusu	60
Tabela 43. Hematološki parametri kod izloženih radnika nakon klasifikacije po dužini radnog staža	62
Tabela 44. Hematološki parametri kod izloženih radnica nakon klasifikacije po dužini radnog staža	63
Tabela 45. Biohemijski parametri kod izloženih radnika nakon klasifikacije po dužini radnog staža	64
Tabela 46. Biohemijski parametri kod izloženih radnica nakon klasifikacije po dužini radnog staža	65
Tabela 47. Redoks parametri kod izloženih radnika nakon klasifikacije po dužini radnog staža	66
Tabela 48. Redoks parametri kod izloženih radnica nakon klasifikacije po dužini radnog staža.....	67
Tabela 49. Koncentracija bioeleminata izloženih radnika nakon klasifikacije po dužini radnog staža	67
Tabela 50. Koncentracija bioeleminata izloženih radnica nakon klasifikacije po dužini radnog staža	68
Tabela 51. <i>Spearman</i> –ova korelaciona analiza redoks i biohemijskih parametara kod radnika	69
Tabela 52. <i>Spearman</i> –ova korelaciona analiza redoks i biohemijskih parametara kod radnica.....	71
Tabela 53. <i>Spearman</i> –ova korelaciona analiza parametara redoks statusa i koncentracija bioeleminata kod radnika	73
Tabela 54. <i>Spearman</i> –ova korelaciona analiza parametara redoks statusa i koncentracija bioeleminata kod radnica.....	75
Tabela 55. <i>Spearman</i> –ova korelaciona analiza biohemijskih parametara i koncentracija bioeleminata kod radnika	77
Tabela 56. <i>Spearman</i> –ova korelaciona analiza biohemijskih parametara i koncentracija bioeleminata kod radnica.....	77
Tabela 57. Rezultati funkcionalne analize gena zajedničkih za organske rastvarače unutar pogona A (toluen, stiren, acetaldehid, acetatna kiselina, formaldehid, etanol, butanol i izopropanol) prikazani kroz njihove molekularne funkcije, biološke procese, ćelijske komponente, molekularne puteve i povezane bolesti (<i>ToppGene Suite</i> (https://toppgene.cchmc.org)).	80
Tabela 58. Rezultati funkcionalne analize zbirnog skupa gena sa kojima ispitivani organski rastvarači interaguju: molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente, molekularni putevi i bolesti (<i>ToppGene Suite</i> (https://toppgene.cchmc.org)).	81
Tabela 59. Rezultati funkcionalne analize gena zajedničkih za organske rastvarače i povezanih sa hepatotoksičnošću izazvanom izloženošću hemikalijama – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente i molekularni putevi (<i>ToppGene Suite</i> (https://toppgene.cchmc.org)).	83

Tabela 60. Rezultati funkcionalne analize svih gena povezanih sa hepatotoksičnošću sa kojima ispitivani organski rastvarači ostvaruju interakciju – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente i molekularni putevi (<i>ToppGene Suite</i> (https://toppgene.cchmc.org)).	84
Tabela 61. Rezultati funkcionalne analize gena zajedničkih za ispitivane organske rastvarače u pogonu A i povezanih sa hematotoksičnošću – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, molekularni putevi i bolesti (<i>ToppGene Suite</i> (https://toppgene.cchmc.org)).	86
Tabela 62. Rezultati funkcionalne analize zbirnog skupa gena za organske rastvarače i povezanih sa hematotoksičnošću – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente i molekularni putevi (<i>ToppGene Suite</i> (https://toppgene.cchmc.org)).	87
Tabela 63. Rezultati funkcionalne analize gena zajedničkih za organske rastvarače (o–ksilen, n–heksan, toluen, acetaldehid, acetatna kiselina, etanol, izopropanol) prikazani kroz njihove molekularne funkcije, biološke procese, ćelijske komponente, molekularne puteve i povezane bolesti (<i>ToppGene Suite</i> (https://toppgene.cchmc.org)).	89
Tabela 64. Rezultati funkcionalne analize zbirnog skupa gena sa kojima ispitivani organski rastvarači ostvaruju interakciju – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente, molekularni putevi i povezane bolesti (<i>ToppGene Suite</i> (https://toppgene.cchmc.org)).	90
Tabela 65. Rezultati funkcionalne analize zbirnog skupa gena za organske rastvarače unutar pogona B i povezanih sa hepatotoksičnošću – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente i molekularni putevi (<i>ToppGene Suite</i> (https://toppgene.cchmc.org)).	921
Tabela 66. Rezultati funkcionalne analize zbirnog skupa gena za organske rastvarače u pogonu B i povezanih sa hematotoksičnošću – najznačajnije molekularne funkcije, biološki procesi, ćelijske komponente i signalni putevi (<i>ToppGene Suite</i> (https://toppgene.cchmc.org)).	93

8.2. SPISAK SLIKA

- Slika 1.** Mreža interakcija gena zajedničkih za organske rastvarače unutar pogona A (toluen, stiren, acetaldehid, acetatna kiselina, formaldehid, etanol, butanol i izopropanol), sa 20 pridruženih srodnih gena (*GeneMANIA* (<https://genemania.org>)). 798
- Slika 2.** Mreža interakcija zajedničkih gena povezanih sa hepatotoksičnošću za ispitivane organske rastvarače u pogonu A, sa 20 pridruženih srodnih gena (*GeneMANIA* (<https://genemania.org>))..... 81
- Slika 3.** Mreža interakcija gena zajedničkih za ispitivane organske rastvarače i povezanih sa hematotoksičnošću, sa 20 pridruženih srodnih gena (*GeneMANIA* (<https://genemania.org>))...... 85
- Slika 4.** Mreža interakcija gena zajedničkih za organske rastvarače iz pogona B (o-ksilen, n-heksan, toluen, acetaldehid, acetatna kiselina, etanol i izopropanol), sa 20 pridruženih srodnih gena (*GeneMANIA* (<https://genemania.org>))..... 88
- Slika 5.** Mreža interakcija zajedničkog gena za organske rastvarače iz pogona B (**CYP2E1**) sa 20 pridruženih srodnih gena (*GeneMANIA* (<https://genemania.org>))..... 91

8.3. REZULTATI ISTRAŽIVANJA IZ DOKTORSKE DISERTACIJE OBJAVLJENI U CJELINI U MEĐUNARODNIM ČASOPISIMA

1. **Umicevic, N.**, Kotur-Stevuljevic, J., Paleksic, V., Djukic-Cosic, D., Antonijevic Miljakovic, E., Buha Djordjevic, A., Curcic, M., Bulat, Z. and Antonijevic, B. (2022). Liver function alterations among workers in the shoe industry due to combined low-level exposure to organic solvents. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(4), 1907–1914.
2. **Umičević, N.**, Kotur-Stevuljević, J., Baralić, K., Đukić-Ćosić, D., Antonijević Miljaković, E., Buha Đorđević, A., Čurčić, M., Bulat, Z. and Antonijević, B. (2024). Increased oxidative stress in shoe industry workers with low-level exposure to a mixture of volatile organic compounds. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology / Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 75, 51–60.

Biografija autora

Nina Umićević rođena je 1979. godine u Banjoj Luci, Bosna i Hercegovina, gdje je završila osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirala je 2007. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci, studijski program Farmacija, sa prosječnom ocjenom 8,90. Doktorske akademske studije, modul Toksikologija, upisala je akademske 2015/2016. godine na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Od 2007. do 2008. godine radila je kao diplomirani farmaceut pripravnik u apoteci Infarm d.o.o. Banja Luka, a u periodu od 2008. do 2009. godine kao stručni saradnik/specijalista u veleprodaji lijekova Krajinalijek a.d. Banja Luka. Funkciju rukovodioca apoteke u okviru Zdravstvene ustanove Intermedik d.o.o. obavljala je od 2009. do 2010. godine, nakon čega se zaposlila kao asistent na Katedri za toksikologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, gdje i danas radi u zvanju višeg asistenta.

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: Nina Umićević

Broj indeksa: 32/2015

Izjavljujem da je doktorska disertacija pod naslovom „Biomarkeri efekata organskih rastvarača kod zaposlenih u industriji obuće“

- rezultat društvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje drugih diploma prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis autora

U Beogradu, 05.05.2026. godine

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Nina Umićević

Broj indeksa: 32/2015

Studijski program: doktorske akademske studije, modul Toksikologija

Naslov rada: „Biomarkeri efekata organskih rastvarača kod zaposlenih u industriji obuće“

Mentor: Prof. dr. Biljana Antonijević

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala radi pohranjivanja u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se javljaju moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis autora

U Beogradu, 05.05.2026. godine

Izjava o korišćenju

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom: „Biomarkeri efekata organskih rastvarača kod zaposlenih u industriji obuće“ koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupan u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licencije Kreativne zajednice zajednice (C/C) zajedničkih članova.

1. Autorstvo (CC BI)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BI-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BI-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BI-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BI-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BI-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci.

Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

Potpis autora

U Beogradu, 05.05.2026. godine
