



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE

**UTICAJ ORGANOFOSFORNIH PESTICIDA
NA POJAVU NESPUŠTENOG TESTISA
DOKTORSKA DISERTACIJA**

Mentori:
Doc. dr Dragana Živković, Prof. dr Tihomir Vejnović

Kandidat:
Asist. dr Ivana Fratrić

Novi Sad, 2019. godine

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Ivana Fratrić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. dr Dragana Živković Prof. dr Tihomir Vejnović
Naslov rada: NR	Uticaj organofosfornih pesticida na pojavu nespuštenog testisa
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	R Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2019.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8/ stranica 155/ slika 8/ grafikona 23/ tabela 42/reference 124/ priloga 4)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Dečja hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	kriptorhizam; pesticidi; fosforna kiselina; endokrini disruptori; faktori rizika; testis; izloženost majke
UDK	616.681-007.4-02:632.95.024
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Nespušteni testis predstavlja odsustvo testisa u skrotumu sa jedne ili obe strane. Faktori rizika za pojavu nespuštenog testisa obuhvataju genetsku predispoziciju, prevremeno rođenje, nisku porođajnu masu i prenatalnu izloženost endokrinim disruptorima ili duvanskom dimu. Endokrini disruptori se definišu kao egzogene supstance koje imaju uticaj na homeostazu organizma i proizvodnju reproduktivnih hormona. U ovoj grupi nalaze se organofosforni pesticidi koji se široko upotrebljavaju u poljoprivredi. Većina organofosfornih pesticida ima antiandrogeni uticaj i uz činjenicu da živimo u pretežno agrarnoj sredini predmet su našeg interesovanja.</p> <p>Cilj istraživanja je da se utvrdi razlika u izloženosti organofosfornim pesticidima korišćenjem upitnika kreiranog po modelu standardizovanog Evropskog upitnika QLK 4-1999-01422 kod osoba koje su rodile zdravu mušku decu i osoba koje su rodile decu sa nespuštenim testisom. Pored toga, cilj istraživanja je i da se odredi i uporedi vrednost metabolita organofosfornih pesticida (dimetilfosfat, dimetilditiofosfat, dietilfosfat, dietiltiofosfat i dietilditiofosfat) u urinu majki koje su rodile mušku decu sa nespuštenim</p>

testisima i majki koje su rodile zdravu mušku decu.

Metodologija: Rad je radomizovano, prospektivno, kliničko istraživanje sprovedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine i Katedri za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu. U kliničko istraživanje uključeno je 50 porodilja koje su rodile mušku decu sa nespuštenim testisima (eksperimentalna grupa) i 53 porodilje koje su rodile zdravu mušku decu (kontrolna grupa) u periodu od oktobra 2012. godine do aprila 2018. godine. Tokom boravka u porodilištu ispitanice su popunjavale upitnik o navikama nakon čega im je uzet uzorak urina radi analiziranja nivoa metabolita OF pesticida. Uzorci urina su pripremljeni metodom koju su opisali Wu i saradnici 2010. godine, a potom analizirani na gasnom hromatografu masenom spektrofotometaru marke Agilent 7890A.

Rezultati: Ispitivane grupe se ne razlikuju po starosti ispitanica (prosečna starost kontrolne grupe $29,41 \pm 5,58$ godina, a eksperimentalne $30,54 \pm 4,87$ godina). U obe grupe prosečno je ispitanicama ovo bila druga trudnoća. Ispitanice se nisu razlikovale ni po načinu porođaja. Prosečna gestacijska nedelja trudnoće na porođaju iznosila je $39,45 \pm 1,38$ nedelja za kontrolnu grupu i $39,20 \pm 1,38$ nedelja za eksperimentalnu grupu, a porođajna masa novorođenčeta $3527,30 \pm 470,16$ g u kontrolnoj grupi i $3404,37 \pm 508,20$ g u eksperimentalnoj grupi. Statistički značajna razlika postoji u odnosu na mesto stanovanja (50,9 % ispitanica kontrolne grupe i 77,6 % ispitanica eksperimentalne grupe žive u gradu), jedinicu stanovanja (67,9 % kontrolne i 45,7 % ispitanica eksperimentalne grupe žive u kući) i načinu začeća (6 % ispitanica eksperimentalne i 1,9 % ispitanica kontrolne grupe prijavilo je IVF kao način začeća). Skoro polovina ispitanica obe grupe su pušači, a njih 32,7 % kontrolne grupe i 38,8 % eksperimentalne

pušile su i tokom trudnoće. Izloženost pesticidima prijavilo je 50,9 % ispitanica kontrolne i 44 % ispitanica eksperimentalne grupe, a profesionalnu izloženost prijavilo je 3 ispitanice kontrolne i 2 ispitanice eksperimentalne grupe. Ispitanice se ne razlikuju ni po poreklu voća i povrća koje konzumiraju, kao ni po vrsti voća koje su konzumirale tokom trudnoće. Prosečne izmerene vrednosti DMF u kontrolnoj grupi iznose $5,604 \pm 6,103$ ug/L, a u eksperimentalnoj $4,815 \pm 6,729$ ug/L. Izmerene vrednosti DEF u kontrolnoj grupi su $0,408 \pm 0,447$ ug/L, a u eksperimentalnoj $0,461 \pm 0,593$ ug/L. Nivo DMDTF u kontrolnoj grupi bio je $0,431 \pm 0,508$ ug/L, a u eksperimentalnoj $0,547 \pm 0,570$ ug/L, a DETF $0,403 \pm 0,606$ ug/L u kontrolnoj i $0,529 \pm 0,725$ ug/L u eksperimentalnoj grupi. Ni jedan metabolit ne pokazuje statistički značajnu razliku u ispitivanim grupama. Slične vrednosti dobijene su i za vrednosti korigovane za nivo kreatinina. Univarijantna regresiona analiza pokazala je da ispitanice koje žive u gradu imaju 3,3 puta veće šanse da rode dete sa nespuštenim testisom, a one koje žive u stanu imaju 2,5 puta veće šanse za isti ishod. Statistički značajna razlika primećena je u nivou DEDTF u zavisnosti od starosti ispitanica i jedinici stanovanja. Više vrednosti DETF dobijene su kod ispitanica koje su bile na hormonskoj terapiji tokom trudnoće. Ispitanice koje su prijavile da su bile izložene pesticidima tokom trudnoće u urinu su imale statistički značajno više vrednosti DMDTF u odnosu na ispitanice koje su se izjasnile da nisu bile izložene pesticidima. Slični rezultati za vrednost DEDTF dobijeni su kod ispitanica koje su se izjasnile da poseduju kućne ljubimce. Statistički više vrednosti DEF i DETF korigovano za nivo kreatinina dobijene su kod ispitanica koje nisu konzumirale jabuke, a više vrednosti DEF i DEDTF dobijene su kod ispitanica koje su konzumirale maline i kupine tokom trudnoće. Ostale grupe nisu pokazale statistički značajnu razliku među ispitivanim grupama.

	<p>Zaključci: Izloženosti trudnica OF pesticidima nije značajno veća u grupi majki koje su rodile decu sa nespuštenim testisom u odnosu na izloženost OF pesticidima kod majki zdrave muške dece.</p> <p>Vrednosti metabolita OF pesticida (dimetilfosfat, dimetilditiofosfat, dietilfosfat, dietiltiofosfat, dietilditiofosfat) u urinu majki koje su rodile mušku decu sa nespuštenim testisima nije viša u odnosu na vrednosti metabolita OF pesticida (dimetilfosfat, dimetilditiofosfat, dietilfosfat, dietiltiofosfat, dietilditiofosfat) izmerene u jutarnjem urinu majki koje su rodile zdravu mušku decu.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	23.6.2016.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>predsednik:</p> <p>član:</p> <p>član:</p>

University of Novi Sad
Faculty of Medicine
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Ivana Fratrić
Mentor: MN	Assistant professor Dragana Živković, Professor Tihomir Vejnović
Title: TI	The impact of organophosphorus pesticides on the occurrence of the undescended testis
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2019
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	(Number of chapters 8/ pages 155/ pictures 8/ graphs 23/ tables 42/ citations 124/ supplements 4)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Pediatric Surgery
Subject, Key words SKW	Cryptorchidism; Pesticides; Phosphoric Acids; Endocrine Disruptors; Risk Factors; Testis; Maternal Exposure
UC	616.681-007.4-02:632.95.024
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p>Introduction: Undescended testis is the absence of testis in the scrotum on one or both sides. Risk factors for the occurrence of undescended testis include genetic predisposition, premature birth, low birth weight and prenatal exposure to endocrine disruptors or tobacco smoke. Endocrine disruptors are defined as exogenous substances that can affect homeostasis of the organism and the production of reproductive hormones. In this group are organophosphorus pesticides that are widely used in agriculture. Most of organophosphorus pesticides have anti-androgenic effect and with the fact that we live in a predominantly agricultural area, they are the focus of our interest.</p> <p>The aim of the research: The aim of this study is to determine the difference in exposure to organophosphorous pesticides using questionnaires created by standardized European model questionnaire QLK 4-1999-01422 in individuals who gave birth to a healthy male children and women who gave birth to children with undescended testis. In addition,</p>

the aim of this study is to determine and compare the value of metabolites of organophosphorus pesticides (dimethylphosphate, dimethyldithiophosphate, diethylphosphate, diethylthiophosphate and diethyldithiophosphate) in the urine of mothers who gave birth to male children with undescended testis and mothers who gave birth to healthy male children.

Methodology: This work is randomized, prospective, clinical research conducted at the Clinic for gynaecology and obstetrics of the Clinical center of Vojvodina and the Department of Pharmacology and toxicology of the Faculty of Medicine, University of Novi Sad. This clinical research includes 50 new mothers that gave birth to male children with undescended testes (experimental group) and 53 new mothers that gave birth to healthy male children (control group) in the period from October 2012 to April 2018. During their stay at the maternity hospital the subjects were asked to fill out a questionnaire about habits and to give a urine sample for analyzing the level of metabolites of organophosphorus pesticides. Urine samples were then prepared using the method described by Wu and associates 2010, and analyzed on gas chromatograph with a mass spectrophotometer Agilent 7890A brand.

Results: Study groups do not differ according to the age of women (average age of control group is 29.41 ± 5.58 years, and experimental 30.54 ± 4.87 years). In both groups this was second pregnancy on average. The subjects did not distinguish either by the way of delivery. The average gestational weeks of pregnancy to childbirth was 39.45 ± 1.38 weeks for the control group and 39.20 ± 1.38 weeks for the experimental group, and birth weight of newborn was 3527.30 ± 470.16 g in control group and 3404.37 ± 508.20 g in the experimental group. There is no statistically significant difference in relation to the place of residence (50.9 % of the control group and 77.6

% of experimental live in the city), the living unit (67.9 % and 45.7 % of the control and experimental groups are living in the house) and the way of conception (6 % of experimental and 1.9 % of the control group reported IVF as a way of conception). Nearly half of both groups are smokers, and 32.7 % of women in the control group and 38.8 % in experimental smoked during pregnancy. Exposure to pesticides reported 50.9 % of mothers in control and 44 % of mothers in the experimental group. Professional exposure was reported by 3 control subjects and 2 subjects in experimental group. The subjects did not differ according to the origin of fruits and vegetables they were consuming, neither regarding the type of fruits they consumed during pregnancy. Average level of dimethylphosphate in control group was 5.604 ± 6.103 ug/L, and in experimental 4.815 ± 6.729 ug/l. Levels of diethylphosphate in control group were 0.408 ± 0.447 ug/L, and in experimental 0.461 ± 0.593 ug/l. DMDTP level in the control group was 0.431 ± 0.508 ug/L, and in experimental 0.547 ± 0570 ug/L, and the DETP was measured 0.403 ± 0.606 ug/L in control, and 0.725 ± 0.529 ug/L in the experimental group. These metabolites showed no statistically significant difference in the examined groups. Similar values are obtained for the adjusted values for creatinine level. Univariate regression analysis showed that the subjects who live in town are 3.3 times more likely to have child with undescended testis, and those who live in the apartment are 2.5 times more likely for the same outcome. Statistically significant difference was noticed in DEDTP level depending on the age of the subject and the living unit. Higher levels of DETP metabolites were detected in subjects that have been on hormonal therapy during pregnancy. The subjects who reported being exposed to pesticides during pregnancy had statistically significantly higher DMDTP values in relation to the subjects that were not exposed to pesticides. Similar results are obtained for the DEDTP level with higher levels in subjects

	<p>owning pets. Statistically higher levels of DEP and DETP adjusted for creatinine were obtained in subjects that were not reporting eating apples, and higher levels of DEP and DEDTP were obtained in subjects that consumed raspberries and blackberries during pregnancy. Other groups showed no statistically significant difference between the study groups.</p> <p>Conclusion: Exposure of pregnant women to OP pesticides is not significantly greater in the group of mothers who gave birth to children with undescended testis in relation to exposure to OP pesticides in mothers of healthy male children.</p> <p>The level of OP metabolites (dimethylphosphate, dimethyldithiophosphate, diethylphosphate, diethylthiophosphate and diethyldithiophosphate) in the urine of mothers who gave birth to children with undescended testis is not higher in relation to the levels of OP metabolites (dimethylphosphate, dimethyldithiophosphate, diethylphosphate, diethylthiophosphate and diethyldithiophosphate) recorded in urine of mothers who gave birth to healthy male children.</p>
Accepted on Senate on: AS	23.6.2016.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president:</p> <p>member:</p> <p>member:</p>

ZAHVALNICA

Neizmernu zahvalnost dugujem mentorki, doc. dr Dragani Živković, čiji su konstruktivni saveti oblikovali ovu doktorsku disertaciju. Hvala joj što je podstakla moje naučne aspiracije i usmerila moje stručno i naučno usavršavanje.

Veliku zahvalnost dugujem i mentoru, prof. dr Tihomiru Vejnoviću, koji mi je ukazao bezuslovno poverenje prilikom izrade doktorske disertacije.

Iskrenu zahvalnost dugujem doc. dr Saši Vukmiroviću na vremenu, razumevanju i ogromnoj pomoći prilikom analiziranja uzoraka na Katedri za farmakologiju i toksikologiju.

Zahvaljujem se dr Janu Suđi na pomoći oko realizacije istraživanja.

Ovo istraživanje deo je projekta Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj pod nazivom „Interakcije ksenobiotika i uticaj na sisteme u biomedicini“ pod evidencionim brojem III 41012. Nosilac projekta je Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, a rukovodilac prof. dr Momir Mikov. Ovom prilikom se zahvaljujem Ministarstvu za nauku i tehnološki razvoj na pomoći oko realizacije projekta.

Posebnu zahvalnost dugujem svojim roditeljima i sestri koji su uvek verovali u mene.

Na kraju, volela bih da se zahvalim svom suprugu koji mi je bio oslonac i snaga na putu ka ostvarenju cilja.

Ovaj doktorat posvećujem svojoj deci koja su moj neiscrpni izvor snage i motivacije.

Ivana Fratrić

SADRŽAJ

1. UVOD.....	14
1.1. Embriologija.....	14
1.1.1. Indiferentni stadijum razvoja testisa.....	14
1.1.2. Razvoj testisa.....	17
1.1.3. Proces spuštanja testisa.....	18
1.2. Hipotalamo-hipofizno-gonadna osovina	19
1.3. Endokrini disruptori	20
1.3.1. Organofosforni pesticidi.....	25
1.4. Uticaj nespuštenog testisa na fertilitet.....	33
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	36
2.1. Ciljevi.....	36
2.2. Hipoteze	36
3. MATERIJAL I METODE.....	37
3.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka.....	37
3.2. Upitnik.....	39
3.3. Uzimanje i uzorkovanje materijala za analizu	39
3.4. Hemikalije i materijali.....	40
3.5. Priprema uzorka urina	40
3.6. Standardi i hemikalije.....	41
3.7. Aparatura.....	42
3.8. Kalibracija i potvrda kvaliteta	44

3.9. Limit detekcije.....	45
3.10. Korišćene statističke tehnike	45
4. REZULTATI.....	47
4.1. Socio-demografske karakteristike ispitanica.....	47
4.2. Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida između osoba koje su rodile zdravu mušku decu i osoba koje su rodile decu sa nespuštenim testisom	67
4.3. Predikcija ishoda kriptorhizma.....	73
4.4. Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod osoba sa različitim socio-demografskim i opštim karakteristikama	76
4.5. Razlike u vrednostima metabolita OF pesticida između eksperimentalne i kontrolne grupe nepušača i žena koje ne konzumiraju alkohol.....	103
5. DISKUSIJA	105
6. ZAKLJUČCI.....	124
7. LITERATURA.....	126
8. PRILOZI.....	144
8.1. Prilog br. 1	144
8.2. Prilog br. 2.....	146
8.3. Prilog br. 3.....	147
8.4. Prilog br. 4.....	150

1. UVOD

Nespušteni testis predstavlja odsustvo testisa u skrotumu sa jedne ili obe strane. To je jedna od najčešćih urogenitalnih anomalija i javlja se kod oko 1 – 4 % muške novorođenčadi rođenih u terminu i kod oko 30 % prevremeno rođene muške dece (1). Mala porođajna težina, novorođenčad koja su rođena pre termina, kao i novorođenčad mala za gestacijsku starost predstavljaju grupu sa povećanim rizikom za pojavu nespuštenog testisa (2). Razlog za veću učestalost nespuštenog testisa u grupi prevremeno rođenih novorođenčadi objašnjava se mehanizmom spuštanja testisa tokom intrauterinog života. Iako su poznati mnogobrojni faktori koji utiču na pojavu nespuštenog testisa precizna etiologija ovog stanja i dalje nije jasna.

I pored dugogodišnjih istraživanja u poslednjih nekoliko decenija mnogi aspekti nespuštenog testisa nastavljaju da budu glavna tema istraživanja.

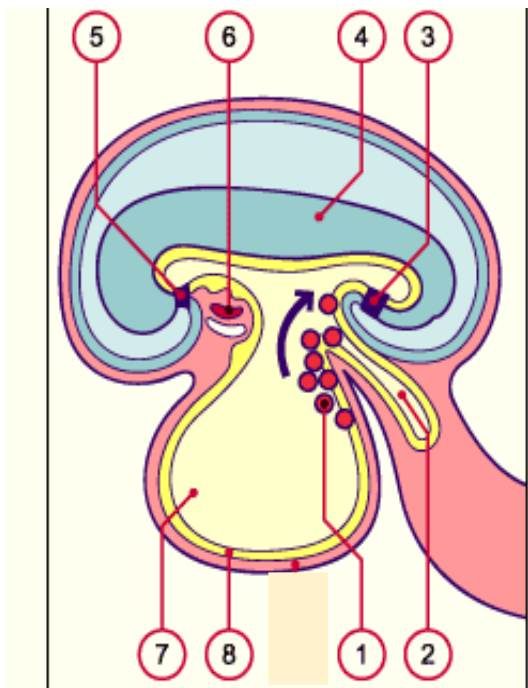
Usled naglog porasta incidencije nespuštenog testisa u poslednjih nekoliko godina mnogobrojne studije ističu značaj faktora spoljašnje sredine na pojavu nespuštenog testisa u odnosu na genetske faktore među kojima su aktuelna istraživanja u oblasti endokrinih disruptora, a toj grupi pripadaju organofosforni pesticidi.

1.1. Embriologija

1.1.1. Indiferentni stadijum razvoja testisa

Na početku razvića gonade prolaze kroz indiferentni stadijum, s obzirom da se, bez obzira na pol, morfološki ne mogu razlikovati. Razvoj gonada počinje u petoj nedelji embrionalnog života. U njihovom formiranju učestvuje **celomski epitel** koji oblaže površinu buduće gonade, potom **gonadni nabor** koji predstavlja deo urogenitalnog nabora i nastaje proliferacijom mezenhima urogenitalnog nabora u medijalnom delu, ispod nefrogene trake (u nivou Th10 do S2) i

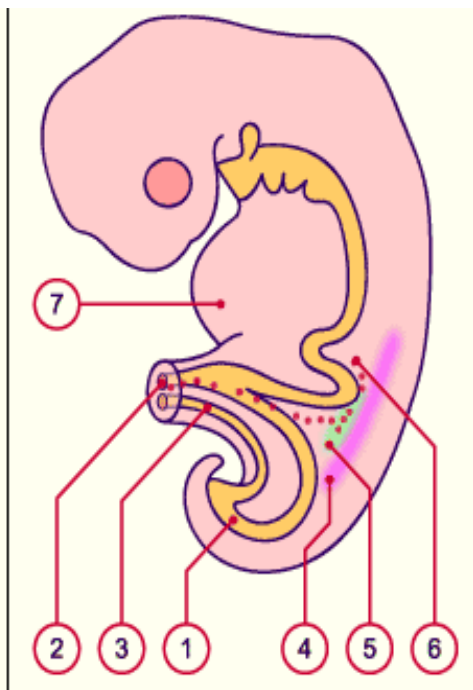
primordijalne germinativne ćelije. Primordijalne germinativne ćelije nastaju od ćelija primarnog ektoderma u toku druge nedelje razvića. Ćelije epiblasta repnog dela embriona, u četvrtoj nedelji razvića, migriraju u zid žumančane kese. One tu proliferišu i privremeno se zadržavaju, s obzirom na činjenicu da u šestoj nedelji migriraju duž dorzalnog mezenterijuma i naseljavaju mezenhim gonadnih nabora. Naseljavajući urogenitalni nabor, primordijalne germinativne ćelije indukuju proliferaciju okolnog mezoderma i celomskog epitela, koji urasta u urogenitalni nabor i okružuje primarne germinativne ćelije. Na taj način nastaju primitivne trake gonadnih ćelija uz mezonefros, kada se još ne mogu razlikovati testis od ovarijuma (3).



Slika 1. Indiferentni stadijum razvića gonada. Migracija primordijalnih germinativnih ćelija (preuzeto sa <http://www.embryology.ch/anglais/ugenital/diffmorpho01.html>)

1. Primordijalne germinativne ćelije
2. Alantois

3. Kloakalna membrana
4. Epiblast
5. Orofaringealna membrana
6. Dorzalna aorta
7. Žumančana kes
8. Mezoderm



Slika 2. Migracija primordijalnih germinativnih ćelija

(preuzeto sa <http://www.embryology.ch/anglais/ugenital/diffmorpho01.html>)

1. Rektum
2. Omfalomezenterični kanal
3. Alantois

4. Mezonefrični kanal
5. Gonada
6. Primordijalne germinativne ćelije
7. Dorzalna aorta

1.1.2. Razvoj testisa

Razvoj testisa određen je prisustvom Y hromozoma na kome se nalazi seks determinišući region. U njegovim ćelijama stvara se testis determinišući faktor (TDF) (4). Pod dejstvom TDF kortikalni delovi primitivnih seksualnih traka podležu regresiji, gube vezu sa površinom gonade i stvaraju tuniku albugineu. Medularni delovi primitivnih seksualnih traka koji nisu regredirali proliferišu i predstavljaju buduće semene trake. Od njihovog potkovičastog dela obrazuju se izvijugane semene trake, dok se od pravih krajeva potkovičastog dela formiraju tubuli rekti koji se spajaju sa rete testisa povezujući testis u razviću sa 5-12 odvodnih kanalića mezonefrosa (5).

U semenim trakama se nalaze germinativne ćelije – prespermatogonije i Sertolijeve ćelije. Sertolijeve ćelije kontaktiraju sa prespermatogonijama. One u njima zaustavljaju mitozu odlažući njen nastavak, kao i mejozu koja sledi, do puberteta. Sertolijeve ćelije stvaraju i anti-Milerov hormon ili Milerovu inhibišuću supstancu (MIS) koja kod muških embriona izaziva regresiju paramezonefričkih kanala, a utiče na diferencijaciju Lajdigovih ćelija. U drugom trimestru započinje hiperplazija Lajdigovih ćelija u intersticijumu testisa. U ovom periodu Lajdigove ćelije postaju hormonski aktivne i luče testosteron za vreme fetalnog života. On predstavlja glavni induktivni faktor diferencijacije svih segmenata muškog reproduktivnog sistema. U osmom mesecu intrauterinog razvoja dolazi do spuštanja testisa kroz ingvinalni kanal u skrotum. Na rođenju kod donesenog deteta histološka struktura testisa pokazuje manju hiperplaziju

intersticijuma nego u fetalnom dobu. U intersticijumu se nalaze pojedinačne Lajdigove ćelije, a kanalići postaju jače vijugavi i dobijaju lumen uz koji se nalaze umnožene spermatogonije u jednom sloju ćelija (5).

Nakon rođenja dolazi do daljih regresivnih promena u intersticijumu testisa. U detinjstvu Lajdigove ćelije se više ne nalaze, a intersticijum sadrži samo malobrojne vretenaste vezivne ćelije. Kanalići testisa zadržavaju nezreli izgled, imaju uzan lumen, a spermatogonije su u jednom sloju i umnoženog izgleda, gusto poređanih hiperhromnih jedara. Dalji razvoj i diferencijacija intersticijuma i kanalića nastavlja se tek u pubertetu (5).

1.1.3. Proces spuštanja testisa

Proces spuštanja testisa predstavlja kompleksan mehanizam koji se dešava u interakciji sa anatomskim i hormonskim faktorima. Ovaj proces prolazi kroz dve faze: transabdominalnu fazu i ingvino-skrotalnu fazu (6). U ovom procesu vodeću ulogu imaju dva ligamenta: kranijalni suspenzorni ligament i kaudalni genitoingvinalni ligament ili gubernakulum. Nediferentovane gonade su smeštene retroperitonealno, pararenalno, i pomoću kranijalnog suspenzornog ligamenta povezane su za zadnji zid abdomena, a pomoću gubernakuluma za budući unutrašnji prsten preponskog kanala. Tokom prve faze spuštanja testisa (transabdominalna faza) koja se dešava između 10. i 23. nedelje gestacije testis ostaje u bliskom kontaktu sa unutrašnjim prstenom preponskog kanala. Kraniosuspenzorni ligament regredira pod dejstvom hormona, dok se gubernakulum uvećava u svom kaudalnom delu i svojim uvećanjem zadržava testis u bliskom kontaktu sa unutrašnjim prstenom preponskog kanala. Druga faza spuštanja testisa (ingvino-skrotalna faza) počinje oko 26. nedelje gestacije, a završava se između 28. nedelje gestacije i rođenja. U ovoj fazi testis migrira duž preponskog kanala do skrotuma. Ovaj proces nastaje usled

skraćivanja gubernakuluma. Važnu ulogu u procesu spuštanja testisa imaju hormoni: testosteron, anti-Milerov hormon (AMH) i insulinu sličan faktor 3 (INSL3) (7,8). Transabdominalna faza je dominantno pod uticajem INSL3 faktora koji kontroliše diferencijaciju gubernakuluma vezujući se za receptor RXFP2 (relaxin family peptide 2) (9), dok je ingvino-skrotalna faza dominantno androgen zavisna faza. Testosteron deluje na kraniosuspenzorni ligament i gubernakulum i stimuliše razvoj Wolfovih kanala, dok AMH dovodi do involucije Milerovih kanala. Upravo zbog činjenice da je druga faza spuštanja testisa androgen zavisna mnogobrojni faktori koji deluju tokom ove faze mogu dovesti do zaostajanja testisa na svom putu prema skrotumu i do pojave nespuštenog testisa.

1.2. Hipotalamo-hipofizno-gonadna osovina

Intaktna hipotalamo-hipofizno-gonadna osovina predstavlja osnovu za fiziološki proces spuštanja testisa. Ova osovina se tranzitorno aktivira tokom prvih nekoliko meseci postnatalno što se naziva „minipubertetom“. Kod zdravog muškog odojčeta uzrasta 3 meseca gonadotropini, polni hormoni i inhibin B pokazuju tendenciju porasta do vrednosti koje su karakteristične za adultnu populaciju. Ovaj period praćen je relativno mirnom fazom do reaktivacije osovine hipotalamus-hipofiza-gonade u periodu puberteta (10-12). Povišene vrednosti inhibina B perzistiraju duži vremenski period u odnosu na povišene vrednosti folikulo-stimulišućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH) i testosterona (12). Smatra se da inicijalna aktivacija hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine predstavlja važan deo razvoja muškog reproduktivnog sistema, uključujući obnovu i diferencijaciju germinativnih ćelija. Pacijenti sa kriptorhizmom imaju manji porast u nivou testosterona u odnosu na zdrave dečake sa oba testisa u skrotumu (10). Upravo nagli porast nivoa testosterona u periodu takozvanog „minipuberteta“ oko trećeg meseca života razlog je spontanog descenzusa testisa u ovom periodu. Kriptorhizam

se često javlja u sindromu hipogonadotropnog hipogonadizma (13, 14), kao i kod pacijenata sa sindromom neosetljivosti za androgen (kod mutacija na genu za androgene receptore, nedostatak androgenih receptora). Ova dva sindroma povezana su sa različitim stepenom razvoja Wolfovih kanala kao i pojavom kriptorhizma, mikropenisa i hipospadija (15-18). Pacijenti kod kojih su potvrđene mutacije koje dovode do inaktivacije receptora za luteinizirajući hormon češće imaju problem sa kriptorhizmom (19).

Iako su opisani mnogobrojni faktori rizika za pojavu nespuštenog testisa novije studije ukazuju na eksponencijalni porast učestalosti nespuštenog testisa u pojedinim zemljama što se ne može objasniti genetskim faktorima, već faktorima spoljašnje sredine. Endokrini disruptori predstavljaju jedan od često navođenih faktora rizika za pojavu nespuštenog testisa.

1.3. Endokrini disruptori

Endokrini disruptori definišu se kao egzogene supstance koje imaju uticaj na homeostazu organizma i proizvodnju reproduktivnih hormona. U ovoj grupi nalaze se ksenoestrogeni (industrijske supstance), sintetski i prirodni hormoni, fitoestrogeni i mikoestrogeni (20). U prethodne dve decenije primećen je značajan porast broja istraživanja na temu endokrinih disruptora zbog potencijalnog štetnog uticaja na ljudski organizam.

Termin endokrini disruptor prvi put je upotrebila Teodora Emili Kolborn (Theodora Emily Colborn) 1991. godine na sastanku kome su prisustvovali naučnici iz 15 različitih zemalja. Njen rad o hemijski indukovanim alteracijama u razvoju reproduktivnog sistema uticao je na promenu zakonskih regulativa širom sveta i usmeravanje različitih naučnih organizacija u ovom smeru (21).

Eksperimentalne studije na različitim životinjama kod kojih je proces spuštanja testisa identičan ovom procesu u humanoj populaciji ukazuju na uticaj egzogenih estrogena u neonatalnom periodu na smanjenje sekrecije FSH i pretpostavljaju da čak i prenatalna izloženost egzogenim estrogenima može dovesti do istog efekta (22). Kako FSH ima važnu ulogu u kontrolisanju umnožavanja Sertolijevih ćelija u ovom periodu mogli bismo pretpostaviti da estrogenom izazvana supresija FSH može da dovede do slabijeg umnožavanja Sertolijevih ćelija. Broj ovih ćelija formira se u fetalnom/neonatalnom periodu i predstavlja važan faktor koji utiče na nivo produkcije spermatozoida u adultnom periodu. Imajući u vidu da je broj Sertolijevih ćelija određen upravo u ranom neonatalnom periodu, uticaj egzogenih estrogena može imati ozbiljne posledice po fertilitet osobe izložene ovim supstancama prenatalno. Dokaz da supresija FSH u fetalnom i ranom neonatalnom periodu utiče na razvoj Sertolijevih ćelija i dovodi do infertiliteta potvrđeno je kod pacijenata sa hipogonadotropnim hipogonadizmom (23).

Hormoni predstavljaju supstance koje su po svom sastavu peptidi/proteini, lipidi ili derivati aminokiselina koji nakon sekrecije deluju na receptore u čitavom organizmu i na taj način omogućavaju adekvatnu homeostazu, biološko delovanje i proces reprodukcije. Na ovaj način je svaka ćelija u ljudskom organizmu na neki način regulisana dejstvom hormona.

Različite supstance iz spoljašnje sredine koje deluju kao endokrini disruptori mogu uticati na proces spuštanja testisa i predstavljeni su kao osnovna tema u mnogobrojnim istraživanjima.

Postoji nekoliko opisanih mehanizama dejstva endokrinih disruptora:

1. Vezujući se za estrogene i androgene receptore mogu delovati kao agonisti, odnosno antagonisti;
2. Ubrzavaju proces sinteze, transporta i/ili katabolizma endogenih hormona;

3. Modifikuju nivo ekspresije i/ili funkcionisanja hormonskih receptora.

Endokrini disruptori su prisutni u vazduhu (24), vodi, zamljištu, kao i u prehrambenim proizvodima koje konzumiramo (soja, mahunarke) i biljkama (fitoestrogeni u voću i povrću, travi). Neki se mogu pronaći među proizvodima koje koristimo za održavanje domaćinstva, drugi u različitim industrijskim i poljoprivrednim proizvodima. Izloženost ovim supstancama je svakodnevna, na poslu, putem prehrambenih proizvoda koje koristimo, plastičnih boca iz kojih konzumiramo napitke, boja kojima smo izloženi prilikom lakiranja parketa, krečenja i slično. Preko vazduha, vode i zagađenog zemljišta izloženi smo svakodnevno malim dozama endokrinih disruptora. Toksičnost ovih supstanci određena je individualnim karakteristikama osobe na koje deluju, vremenu ekspozicije, frekvenci ekspozicije i farmakokinetikom supstance (apsorpcija, distribucija, transformacija i eliminacija). Neželjena dejstva endokrinih disruptora u periodu razvoja ploda su ireverzibilna, dok su u periodu nakon razvoja ploda ova neželjena dejstva reverzibilna (25).

Centar za kontrolu i prevenciju bolesti predložio je klasifikaciju ED prema načinu njihovog dejstva gde se većina ED ponašaju kao estrogene supstance (oko 48%), anti-androgene (19%), anti-estrogene (15%), androgene (4%), one čije je dejstvo pretežno na hormone štitaste žlezde (42%) i druge (26). Većina ED pokazuje interakciju sa efektom lipidnih (steroidnih) hormona ili hormona štitaste žlezde dok ih nekoliko deluje na proces sinteze ili prenos signala hormona koji su po svom sastavu peptidi/proteini. Međutim, efekti ED preko steroidnih receptora na peptidne hormone su česti.

Mehanizam dejstva ED preko vezivanja za različite receptore prikazan je u tabeli 1.

Tabela 1. Mehanizam dejstva ED – vezujući se za receptore

Supstanca	Mehanizam dejstva	Glavni efekat	Biološki efekat	Referenca
Agonisti				
Bisfenol A	Aktivacija putem estrogenskih receptora	Pojačava dejstvo estrogena	Negativan uticaj na reproduktivni sistem; materica, žlezdano tkivo dojke	27-29
Ftalati				30
Polifenoli uključujući izoflavone i genistein (kafa)				
Neke kreme za sunčanje (benzofenon 2), cinamat, derivati kamfora				31-33
Antagonisti				
Pesticidi, fungicidi, herbicidi (linuron, procimidon, vinklozolin), dioksin	Različit mehanizam delovanja, često inhibicija medijatora androgenih hormona	Antiandrogeni efekat	Neželjena dejstva na reproduktivni sistem	34

Najvažniji faktor za pravilan razvoj i funkcionisanje reproduktivnog sistema jeste adekvatno funkcionisanje hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine, kao i adekvatno funkcionisanje ciljnih organa regulisano preko steroidnih polnih hormona kao što su materica i žlezdano tkivo dojki. Većina ED deluju na reproduktivni sistem tako što narušavaju proces signalizacije steroidnih hormona i na taj način utiču na adekvatno delovanje estrogena i androgena. Neki ED inhibišu sintezu ili utiču na metabolizam steroidnih hormona. Većina ih se vezuje za estrogene ili androgene receptore i na taj način mogu da stimulišu ili inhibišu proces transkripcije ili post-transkripcioni mehanizam. Vezujući se za receptore na membranama ćelija ED utiču na jonske kanale i kao drugi glasnici (second messengers) mogu nepovoljno da utiču na osnovno funkcionisanje steroidnih hormona na mozak, hipofizu i polne žlezde. Negativan uticaj ED na muški reproduktivni sistem podrazumeva pojavu infertiliteta, karcinoma, kriptorhizma, sniženog kvaliteta sperme ili pojavu hipospadije (35). Najvažniji uticaj na pojavu toksičnih efekata od strane pesticida i ED na reproduktivni sistem ima doza, učestalost ekspozicije, način ekspozicije, kao i genotip osobe na koju deluju (36).

Poljoprivredni proizvodi kao što su pesticidi u čijoj grupi se nalaze insekticidi, fungicidi i herbicidi predstavljaju supstance koje se putem zemlje i vode mogu naći na većini namirnica i tako uključiti u lanac ishrane čoveka. Pesticidi se definišu kao bilo koje supstance ili kombinacije supstanci korišćene za prevenciju ili eradikaciju neželjenih insekata, uključujući vektore prenosioce bolesti kod ljudi i životinja, korove ili gljivice, a u cilju povećanog prinosa i produkcije hrane i kao pomoć u preradi, proizvodnji, skladištenju, transportu ili distribuciji poljoprivrednih proizvoda (37). Ove supstance ispoljavaju antiandrogeni efekat i ponašaju se kao endokrini disruptori.

1.3.1. Organofosforni pesticidi

Organofosforni (OF) pesticidi predstavljaju grupu široko korišćenih pesticida koji deluju kao endokrini disruptori. Upotreba OF pesticida u poljoprivredi započeta je nakon zabrane korišćenja organohlorinih pesticida, a zbog njihove brže razgradnje i kraćeg poluživota (38). OF pesticidi su prisutni u vazduhu, vodi, zemljištu, hrani i biljkama (39). Pojedini OF pesticidi koriste se u domaćinstvu dok se drugi koriste kao industrijske hemikalije ili kao insekticidi. Izloženost ovim hemikalijama može biti direktna (na radnom mestu, konzumacijom hrane, u kontaktu sa plastikom i biljkama) ili indirektna (proizvodi koji se nalaze u vazduhu, vodi ili zemlji).

OF pesticidi se relativno brzo razgrađuju preko enzima citohrom P 450 (CYP) i enzima iz grupe paraoksonaze (PON) (40) do dialkildifosfata (DAF) kao što su: dimetilfosfat (DMF), dimetiltiofosfat (DMTF), dimetilditiofosfat (DMDTF), dietilfosfat (DEF), dietiltiofosfat (DETF) i dietilditiofosfat (DEDTF) (41). Incijalna reakcija desulfuracije odvija se uz pomoć enzima citohroma P450 i to CYP2B6, CYP2C19 i CYP3A4 do određenih oksonskih metabolita koji se dalje hidrolizuju putem PON1 do DAF (40). Ovi metaboliti se koriste kao markeri izloženosti OF pesticidima. Svi DAF prolaze placentu i ometaju fiziološki razvoj endokrinog i urogenitalnog sistema, kao i fiziološki neurološki razvoj (42, 43). Izloženost OF pesticidima u radnoj sredini čoveka zavisi pre svega od korišćenih sredstava zaštite na radu kao što su rukavice, čizme, zaštitne naočare, zaštitna odeća, kao i navika pranja ruku nakon upotrebe pesticida. Pored sredstava zaštite na radu važnu ulogu imaju i treninzi o načinu upotrebe pesticida kao i zakonske regulative o maksimalnim dozvoljenim dozama pesticida (44). Ekspozicija ovim pesticidima putem kože predstavlja jedan od najčešćih načina ekspozicije u slučaju radnika koji direktno rukuju pesticidima.

Primarni mehanizam dejstva OF pesticida je inhibicija enzima acetilholinesteraze. Acetilholinesteraza je enzim koji razlaže acetilholin na holin i acetilnu kiselinu. Drugi mehanizam dejstva OF pesticida je antiandrogeni efekat čime snižavaju nivo testosterona (45) i na taj načini inhibišu ingvinoskrotalnu fazu spuštanja testisa dovodeći do kriporhizma. Ingvinoskrotalna faza spuštanja testisa je androgen zavisna i kao takva veoma podložna uticaju endokrinih disruptora. Ukoliko je nivo androgena tokom ove faze nizak testis se neće spustiti do skrotuma. Tiofosfati, koji pripadaju grupi OF pesticida, inhibišu dejstvo enzima citohroma P 450 i to specifično CYP3A4 i CYP1A2 koji učestvuju u metabolizmu estrona i testosterona u jetri (46, 47).

Organofosfati fosforilišu serin hidroksil grupu na mestu aktivacije acetilholina. Vezuju se ireverzibilno, deaktivirajući esterazu, rezultujući u akumulaciji acetilholina. Akumulacija acetilholina na mestu neuromuskularnog spoja dovodi do perzistentne depolarizacije mišića rezultujući slabošću i fascikulacijama. U centralnom nervnom sistemu dolazi do prekida transmisije nervnih signala (48).

Znaci akutnog trovanja organofosfornim pesticidima mogu se podeliti u tri grupe:

1. Efekti delovanja na muskarinske receptore
2. Efekti delovanja na nikotinske receptore
3. Efekti od strane centralnog nervnog sistema

Muskarinski efekti obuhvataju bradikardiju i hipotenziju, rinoreju, bronhoreju, bronhospazam, kašalj, respiratorni distres, hipersalivaciju, mučninu i povraćanje, bol u trbuhu, diareju, fekalnu i urinarnu inkontinenciju, zamućen vid, miozu, pojačanu lakrimaciju i diaforezu.

Nikotinski efekti obuhvataju mišićne fascikulacije, grčeve, slabost i prestanak funkcionisanja dijafragme. Znaci od strane autonomnog nervnog sistema obuhvataju hipertenziju, tahikardiju, midrijazu i bledilo.

Efekti od strane centralnog nervnog sistema u slučaju akutnog trovanja OF pesticidima obuhvataju anksioznost, emotivnu nesigurnost, nemir, konfuziju, ataksiju, tremor, napade, komu i apneu.

Znaci trovanja zavise i od specifičnog agensa, načina ekspozicije i količine izloženosti, a rezultat su dejstva i na muskarinske i na nikotinske receptore. Za razliku od odraslih, znaci trovanja organofosforim pesticidima kod dece uglavnom se manifestuju napadima i komom sa relativno malo simptoma nastalih kao rezultat vezivanja acetilholina za muskarinske i nikotinske receptore (49).

Opisana su tri tipa paralize kod trovanja organofosforim pesticidima. Tip I predstavlja akutnu paralizu kao posledicu kontinuirane depolarizacije na nivou neuromišićnog spoja. Tip II prvi put je opisan 1974. godine i razvija se 24 do 96 sati nakon prestanka akutnih simptoma trovanja OF pesticidima i manifestuje se najčešće kao paraliza i respiratorni distres. Ovaj tip paralize obuhvata slabost proksimalne grupe mišića, vrata i trupa dok relativno štedi distalnu grupu mišića (50). Najčešće traje od 4 do 18 dana tokom kojih je nekim pacijentima neophodna mehanička ventilacija, a takođe se može komplikovati infekcijama i aritmijama. Treći tip paralize ili odložena polineuropatija uzrokovana izloženosti OF pesticidima pojavljuje se 2 do 3 nedelje nakon ekspozicije velikoj količini specifičnih organofosforim pesticida i manifestuje se slabošću distalne grupe mišića dok relativno štedi vratne mišiće, kranijalne nerve i proksimalnu grupu mišića. Oporavak od ove vrste paralize može da traje do 12 meseci (51). Pored pomenutih,

trovanje OF pesticidima može da dovede do slabijeg pamćenja, konfuzije, iritabilnosti, letargije, psihoza i hroničnih neuropsihijatrijskih simptoma uzrokovanih izloženošću OF pesticidima.

Kao antidoti u terapiji akutnog trovanja organofosforim pesticidima daju se atropin, oksim i benzodijazepami.

Upravo zbog svog dejstva u inhibiciji enzima holinesteraze, danas se ispituje dejstvo pojedinih organofosfata u terapiji nekih neuroloških oboljenja. Jedan od primera je metrifonat čiji efekti su ispitivani u terapiji Alchajmerove bolesti, ali je studija prekinuta zbog pojave respiratornog distresa i neuromišićnih smetnji (52), dok je već registrovan za terapiju šistozomijaze (53).

Piridostigmin i fizostigmin koriste se u terapiji miastenije gravis (54), a fizostigmin je korišćen u terapiji glaukoma još 1870ih godina.

Mnogobrojne studije (55, 56) dovode u vezu izloženost OF pesticidima i njihov uticaj na razvoj ploda. Prenatalna ekspozicija OF pesticidima ima negativan uticaj na fetalni rast i razvoj preko inhibicije enzima paraoksonaze 1 (PON 1) kod fetusa i u toku ranog postnatalnog života. Ovaj proces povećava vulnerabilnost fetusa i odojčeta na OF pesticide u odnosu na adultnu populaciju (57). Izloženost trudnica organofosforim pesticidima određuje se nivoom metabolita OF pesticida u urinu trudnica i porodilja u intervalu od nekoliko meseci pre porođaja do tri nedelje nakon porođaja (58). Pored urina, DAF mogu se detektovati u mekonijumu, kosi, krvi iz pupčanika i amnionskoj tečnosti korišćenjem metode tačne hromatografije visokih performansi – masene spektrometrije (High Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry – HPLC/MS).

Studija Eskenazi i saradnika pokazala je povezanost povišenih nivoa DAF u urinu majki i prevremenog porođaja kao i snižene aktivnosti holinesteraza u umbilikalnoj vrpici (59). Aktivnost holinesteraze u plazmi može da se koristi kao marker hronične ekspozicije OF pesticidima (60).

Procenjeno je da oko 1,8 biliona ljudi radi u agrarnoj sredini i većina ih koristi pesticide u cilju zaštite svojih poljoprivrednih proizvoda. Više od 2,5 biliona kg pesticida koristi se godišnje u svetu (61). U mnogim zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama programi za kontrolu izloženosti pesticidima su ograničeni ili nepostojeći. Kao posledica toga, procenjeno je da oko 25 miliona poljoprivrednika širom sveta doživi nenamerno trovanje pesticidima svake godine. Iako se čine naponi da se smanji upotreba pesticida kroz upotrebu novih tehnologija za kontrolu štetočina u poljoprivredi, česta je izloženost pesticidima u radnoj sredini, u kućnim uslovima i baštama ili indirektno preko rezidua u kućnoj prašini, kao i putem hrane i vode (62). Deca uzrasta od 3 do 6 godina najviše su izložena endokrinim disruptorima igrajući se sa igračkama ili na tepihu što predstavlja najveći deo njihove izloženosti transdermalnim ili intraoralnim putem (63). Raanan i saradnici objavili su studiju o povišenim prenatalnim koncentracijama DAF i učestalosti respiratornih simptoma u ranom detinjstvu kod dece uzrasta 0,5 – 5 godina (64).

Tabela 2. Klasifikacija pesticida po svom hemijskom sastavu:

1. Jedinjenja arsena	2. Organofosforna jedinjenja
3. Derivati bipiridilijuma	4. Derivati organotina
5. Karbamati	6. Derivati fenoksisirćetne kiseline
7. Derivati kumarina	8. Pirazol
9. Jedinjenja bakra	10. Piretroidi

11. Jedinjenja žive

12. Derivati triazina

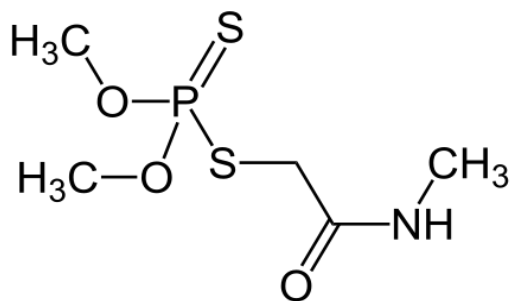
13. Derivati nitrofenola

14. Tiokarbamati

15. Organohlorna jedinjenja

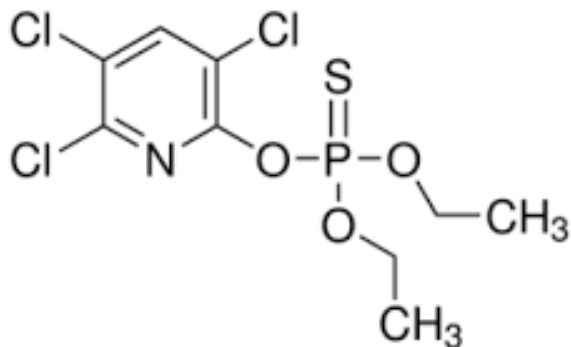
Organofosforni pesticidi predstavljaju najčešće korišćene insekticide na našim prostorima. Obzirom da živimo u pretežno agrarnoj sredini značajna je izloženost stanovništva ovim pesticidima na teritoriji AP Vojvodine. Najčešći aktivni sastojci među OF pesticidima koji se koriste na teritoriji AP Vojvodine su: dimetoat, hlorpirifos, malation i pirimifos-metil.

Dimetoat predstavlja organofosforni insekticid širokog spekta delovanja sa sistemskim i kontaktnim delovanjem, pa se koristi za suzbijanje insekata koji sisaju (lisne i štitaste vaši, stenice, tripse, itd) i grizu (maslinova mušica i moljac, trešnjina muva, šljivine osice, razne gusenice, voćna muva, jabukini smotavci i drugi). Deluje i na grinje. Pri korišćenju ovog preparata treba biti veoma pažljiv jer se apsorbuje i kroz neoštećenu kožu.



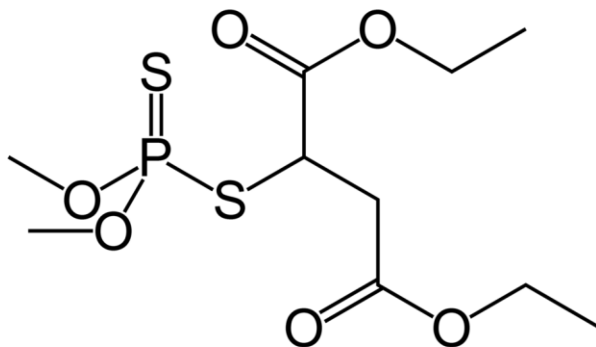
Slika 3. Hemijska struktura **dimetoata**

Hlorpirifos je organofosforni insekticid koji se koristi za suzbijanje zemljišnih štetočina u povrtarstvu i ratarstvu. Preparati na bazi hlorpirifosa su najprodavaniji insekticidi u svetu. Hlorpirifos deluje kontaktno, digestivno i gasnom fazom. Registrovan je u Evropskoj Uniji za folijarna tretiranja zemljišta. Ima širok spektar delovanja. Rastvorljivost u vodi je niska i nema sposobnost usvajanja korenom biljaka.



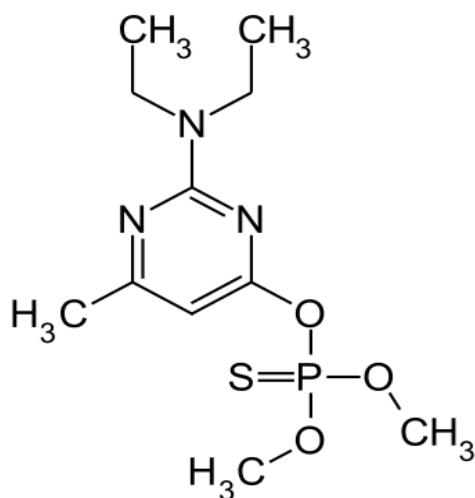
Slika 4. Hemijska struktura **hlorpirifosa**

Malation pripada grupi organofosforinih pesticida sa malom toksičnošću za ljude. Ovo je široko korišćeni pesticid u poljoprivredi, na terenima za rekreaciju, javnim prostorima kao i za eradikaciju komaraca. U Sjedinjenim Američkim Državama predstavlja najčešće korišćeni organofosforni pesticid.



Slika 5. Hemijska struktura **malationa**

Pirimifos-metil je fosforotioat koji se koristi kao insekticid. Ovo je jedan od samo nekoliko pesticida koji se koriste za kontrolu transmisije Šagasove bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama. Šagasova bolest ili američka tripanozomijaza je tropska parazitska bolest čiji je uzročnik protozoa *Trypanosoma cruzi*. Najčešće je prenose insekti poznati kao tropske stenice. Pirimifos-metil može da se koristi kao dodatak bojama sa ciljem da se izazove insekticidno delovanje.



Slika 6. Hemijska struktura **pirimifos-metila**

Sedam pesticida u čijem sastavu je aktivna supstanca dimetoat su registrovani u AP Vojvodina i predstavljaju najverovatniji izvor DMDTF. Hlorpirifos kao aktivna supstanca nalazi se u 16 registrovanih pesticida i predstavlja najverovatniji prekursor DEF. Malation se može naći u 4 registrovana pesticida i najverovatniji je prekursor DMF (65). Najopasniji OF pesticidi koji su zabranjeni za upotrebu zbog svoje izuzetne toksičnosti su diazinon (insekticid) i paration (insekticid i akaricid) čijom razgradnjom nastaje DETF (66).

Brojne ekološke studije ispitivale su povezanost učestalosti nespuštenog testisa sa korišćenjem pesticida u različitim geografskim područjima. U studiji Garcia-Rodriguez i saradnika

sprovedenoj u Španiji 1996.godine pokazano je da je frekvencija orhidopeksija značajnije veća u područjima gde je šira upotreba pesticida u odnosu na područja gde se pesticidi ne koriste ili se koriste u malim količinama (67). Nekoliko epidemioloških studija rađeno je na temu mogućeg uticaja izloženosti roditelja pesticidima kao faktora rizika za pojavu nespuštenog testisa kod njihove dece. Danska studija Andersona i saradnika iz 2008. godine (68) pokazala je značajno veću prevalenciju kriptorhizma kod dece čije majke su radile u staklenim baštama (u uzrasu od 3 meseca prevalencija kriptorhizma iznosila je 6,2 % što je značajno više u odnosu na prevalenciju kriptorhizma u opštoj populaciji uzrasta 3 meseca u istom gradu koja je iznosila 1,9 %). Karbone i saradnici su 2007. godine objavili rad u kom je pokazano da postoji povećana učestalost kriptorhizma u grupi majki koje su bile izložene pesticidima tokom trudnoće, ali ova razlika nije bila statistički značajna (69). Slični rezultati prikazani su i od strane Biggs-a i saradnika iz 2002. godine (70) na teritoriji države Vašington u Sjedinjenim Američkim Državama.

Pored ekoloških i epidemioloških studija nekoliko opservacionih studija po tipu studije slučaja ispitivalo je povezanost pesticida i pojave kriptorhizma merenjem nivoa pesticida u različitim biološkim tečnostima (71-74). Obzirom na činjenicu da se organofosforni pesticidi brzo razgrađuju do dialkilsulfata izloženost ovim pesticidima meri se nivoom DAF u urinu (74). Kako je poznato da organofosforni pesticidi prolaze placentu to je izloženost fetusa ovim pesticidima identična izloženosti majke. Organofosforni pesticidi se brzo razgrađuju do nivoa dialkilsulfata i kao takvi eliminišu urinom.

1.4. Uticaj nespuštenog testisa na fertilitet

Sve veća učestalost infertiliteta usmerila je istraživanja u prethodnih nekoliko decenija prema mogućim uzrocima i faktorima rizika za pojavu infertiliteta. Jedan od mogućih uticaja na pojavu infertiliteta u adultnom periodu je i nespušteni testis.

Da bi se razumeo uticaj nespuštenog testisa na fertilitet potrebno je proučiti proces spermatogeneze. Proces spermatogeneze počinje već u periodu od drugog do četvrtog meseca kod dečaka kada procesom mitoze dolazi do transformacije gonocita u spermatogonije tip A. Od jednog gonocita ovim procesom nastaju tri Ap (adult pale) i jedna Ad (adult dark) spermatogonija. Ap spermatogonije se dalje dele procesom mitoze i od njih nastaju spermatogonije tip B. Ad spermatogonije služe kao ćelije rezerve (Ap i Ad spermatogonije mogu prelaziti jedna u drugu). Ovaj proces prati porast serumskih vrednosti FSH, LH i testosterona i predstavlja u literaturi poznati fenomen „minipuberteta“.

U periodu od 4-5 godine procesom mitoze iz spermatogonija tipa B nastaju primarni spermatoцити.

Redukcija germinativnih ćelija u nespuštenom testisu počinje već oko šestog meseca života i pojačava se zavisno od pozicije testisa, dostižući kritično niske vrednosti između osmog i devetog meseca života odojčeta, sugerišući da je najbolji period za operaciju nespuštenog testisa već u šestom, pa do kraja osmog meseca života, kako bi se sačuvao fertilitet. Na ovaj način se može sprečiti dalje propadanje gonocita. Nedavno je granica za početak lečenja kriptorhizma pomerena na 4 meseca za decu rođenu u terminu i 6 meseci za prevremeno rođenu decu (75).

Uprkos nespuštenom testisu, ukoliko je sekretorni kapacitet Lajdigovih ćelija očuvan (odnosno nivo testosterona u prva tri meseca života dostiže vrednost sličnu onoj kod zdrave muške dece sa oba testisa u skrotumu) ne očekuje se da u budućnosti imaju problem sa fertilitetom. Za razliku od njih novorođenčad sa suboptimalnim sekretornim kapacitetom Lajdigovih ćelija imaju niži nivo testosterona, mali broj Ad spermatogonija u vreme operativnog lečenja nespuštenog testisa, te posledično veće šanse za budući problem sa fertilitetom.

OF pesticidi kao što su paration i metil paration utiču na sniženje broja spermatozoida oštećujući seminiferni epitel (76). Izloženost OF pesticidima u tri različite regije u Maleziji rezultovalo je nižim nivoom spermatozoida, nižim pH i smanjenom pokretljivošću spermatozoida u poređenju sa grupom koja nije bila izložena OF pesticidima (77, 78). Ove i mnogobrojne druge studije ukazuju na dugogodišnje efekte izloženosti OF pesticidima i mogući uticaj na pojavu infertiliteta u adultnoj populaciji čak i kod prenatalne izloženosti pomenutim pesticidima.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi

Cilj istraživanja 1: Utvrditi razliku u izloženosti OF pesticidima i drugim faktorima rizika korišćenjem upitnika kreiranog po modelu standardizovanog Evropskog upitnika QLK4-1999-01422 kod osoba koje su rodile zdravu mušku decu i osoba koje su rodile decu sa nespuštenim testisom.

Cilj istraživanja 2: Odrediti i uporediti vrednosti metabolita OF pesticida (dimetilfosfat, dimetilditiofosfat, dietilfosfat, dietiltiofosfat i dietilditiofosfat) u urinu majki koje su rodile mušku decu sa nespuštenim testisima i majki koje su rodile zdravu mušku decu.

2.2. Hipoteze

Hipoteza 1: Izloženosti trudnica OF pesticidima značajno je veća u grupi majki koje su rodile decu sa nespuštenim testisom u odnosu na izloženost OF pesticidima i drugim endokrinim disruptorima kod majki zdrave muške dece.

Hipoteza 2: Vrednosti metabolita OF pesticida (dimetilfosfat, dimetilditiofosfat, dietilfosfat, dietiltiofosfat, dietilditiofosfat) u urinu majki koje su rodile mušku decu sa nespuštenim testisima značajno je viša u odnosu na vrednosti metabolita OF pesticida (dimetilfosfat, dimetilditiofosfat, dietilfosfat, dietiltiofosfat, dietilditiofosfat) izmerene u jutarnjem urinu majki koje su rodile zdravu mušku decu.

3.MATERIJAL I METODE

Rad je prospektivno kliničko istraživanje sprovedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine i Katedri za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu.

3.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka:

U kliničko istraživanje uključeno je 50 porodilja koje su rodile mušku decu sa nespuštenim testisima (eksperimentalna grupa) i 53 porodilje koje su rodile zdravu mušku decu (kontrolna grupa) u periodu od oktobra 2012. godine do aprila 2018. godine.

Sve ispitanice ispunjavale su sledeće kriterijume:

Za eksperimentalnu grupu:

- Da su rodile ročnu mušku decu sa bar jednim nespuštenim testisom (potvrđeno kliničkim pregledom)
- Da imaju između 18 i 45 godina
- Da su razumele i potpisale informisani pristanak za uključivanje u istraživanje

Za kontrolnu grupu:

- Da su rodile ročnu mušku zdravu decu
- Da imaju između 18 i 45 godina
- Da su razumele i potpisale informisani pristanak za uključivanje u istraživanje

Kriterijumi za neuključivanje u istraživanje:

- porodilje sa poznatim hroničnim bolestima,
- porodilje koje su tokom trudnoće imale neke od navedenih komplikacija: gestacijski dijabetes, hipertenzija i preeklampsija/eklampsija

Kriterijumi za isključenje iz istraživanja:

- ispitanice koje su rodile mušku decu sa nespuštenim testisom i još nekom udruženom anomalijom koja je potvrđena kliničkim pregledom nakon porođaja,
- ispitanice koje su se porodile pre 36. GN

Svaka ispitanica je nakon razgovora tokom kojeg joj je objašnjen postupak uz pismeno obaveštenje (Prilog br. 1), potpisala informisani pristanak (Prilog br. 2). Tokom boravka u porodilištu popunila je upitnik (Prilog br. 3) o navikama (pitanja vezana za pušenje cigareta, unos kafe i drugih napitaka itd.), nakon čega joj je uzet uzorak mokraće (20ml). Pored pomenutog, za potrebe ispitivanja korišćena je i medicinska dokumentacija.

Za navedeno istraživanje dobijena je saglasnost Katedre za hirurgiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Katedre za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju br. 014/15, Kolegijuma OJ Klinike za ginekologiju i akušerstvo KC Vojvodine, Etičkog komiteta Kliničkog centra Vojvodine (br. 00-05/864), Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu (br. 01-3700/1) i Senata Univerziteta u Novom Sadu (br. 05-14/11-2016/1/15-4.4).

3.2. Upitnik:

Tokom boravka u porodilištu ispitanice su popunjavale upitnik koji se sastoji od demografskih pitanja (pitanja o karakteristikama ispitanika: starost, nivo obrazovanja, radno mesto i uslovima rada, mesto stanovanja). Ova pitanja su koncipirana tako da ne ugrožavaju anonimnost ispitanika. Nakon ovih pitanja slede pitanja vezana za trudnoću i porođaj, navikama u toku trudnoće (pušenje, konzumacija kafe i nekih gaziranih napitaka, načina ishrane, o korišćenju hemijskih sredstava za spremanje domaćinstva), a zatim i izloženost različitim pesticidima tokom trudnoće. Žene su posebno ispitane o frekvenci i vrsti voća i povrća korišćenih tokom trudnoće, kao i mestu nabavke ovih namirnica (sopstvena proizvodnja, pijaca i/ili prodavnica). Ukoliko su ove namirnice iz domaće proizvodnje, ispitanice su se izjašnjavale da li su one prskane ili ne i kojim preparatima. Posebno su odgovarale na pitanja o pojavi štetočina u okruženju (trava, dvorište, kuća/stan, bašta, ostale obradive površine) i eventualnom korišćenju pesticida. Dodatne informacije potrebne za istraživanje prikupljene su intervjuom koji je sproveden telefonskim razgovorom.

Primer upitnika koji popunjavaju ispitanice, potom obaveštenje za ispitanice i pristanak za učestvovanje u istraživanju nalaze se u prilogu.

3.3. Uzimanje i uzorkovanje materijala za analizu:

Nakon obavljenog razgovora sa ispitanicama, potpisane saglasnosti i popunjenog upitnika svaka ispitanica je zamoljena da da uzorak od oko 20ml urina. Urin je prikupljan u staklene bočice u cilju izbegavanja interakcija sa supstancama koje se nalaze u standardnim bočicama od plastike za analizu urina. Ovaj urin je potom transportovan istog momenta do Katedre za farmakologiju,

toksikologiju i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu gde je skladišten u zamrzivaču na temperaturi od -18 °C do momenta analiziranja.

3.4. Hemikalije i materijali:

Dimetilfosfat (DMF) [certifikovani test: 98,1 %], kupljen je od AccuStandard Inc. (New Haven, Konektikut, SAD). Dietilfosfat (DEF) [98,1 %] dobijen je od Supelco (Deisenhofen, Nemačka). O,O-dimetilditiofosfat (DMDTF) [88,4 %] nabavljen je u vidu natrijumove soli od AppliChem (Darmstadt, Nemačka). O,O-dietilditiofosfat (DEDTF) kao amonijumova so [95 %], natrijum-borohidrid [98 %, granule] i 2,3,4,5,6-pentafluorobenzil bromid (PFBBBr, 99 %) kupljeni su od Aldrich (Steinheim, Nemačka). Dibutilfosfat (DBF, 97 %) nabavljen je od Fluka (Deisenhofen, Nemačka). Svi ostali reagensi koji su korišćeni bili su najbolje analitički ocenjeni reagensi na tržištu koji su nam bili dostupni poštujući postupak analize pesticida i nabavljeni su od strane Merck (Darmstadt, Nemačka). Standardni rastvor pripremljen je rastvaranjem 50 mg dibutilfosfata u 50 mL metanola (1g/L). Ovaj rastvor je razređen vodom do koncentracije od 10 mg/L. Tako dobijeni standardni rastvor korišćen je za opterećivanje uzoraka urina tokom pripreme uzoraka. Urin korišćen za pripremu standardnog rastvora sakupljan je od laboratorijskog osoblja koji nisu bili svesno izloženi organofosfornim pesticidima. Čuvan je na temperaturi -18 °C. Nakon otapanja i mešanja ovaj uzorak je jednom filtriran pre korišćenja.

3.5. Priprema uzorka urina:

Dobijeni uzorci urina čuvani su u zamrzivaču na temperaturi od -18 °C do momenta njihove pripreme. Po dobijanju dovoljnog broja uzoraka urin je pripremljen za analizu korišćenjem metode koju su opisali Wu i saradnici 2010. godine (75).

Nakon homogenizacije uzorka urina koja podrazumeva otapanje i mešanje, 5 mL urina je pipetom usuto u bočicu koja već sadrži 4 g NaCl, opterećeno sa 100 μ L standardnog rastvora (dibutilfosfat pripremljen kao 10 mg/L u metanolu). Dodato je 5 mL dietiletar/acetonitril (1+1, v/v) i uzorak je zakišeljjen sa 1 mL hidrohlorne kiseline (6 mol/L). Smeša je mešana pomoću vorteks mešača tokom 5 min, a potom se bočica centrifugirala na 1500 obrtaja/min tokom 5 min.

Organska faza je potom skupljana u drugu bočicu koja sadrži 10 mg kalijum-karbonata. Ekstrakcija je ponovljena sa 5 mL dietiletar/acetonitril (1+1, v/v). Ovaj ekstrakt je dodat prvom. Bočice sa kombinacijom ove dve organske faze zatvorene su i temeljno su izmešane pomoću vorteks mešača. Ova dva ekstrakta su potom podvrgnuta procesu evaporacije na temperaturi od 30 °C na blagoj struji azota. 750 μ L acetoničila dodato je u ostatak i ponovo podvrgnuto procesu evaporacije na blagoj struji azota. U suv ostatak dodato je 1,5 mL acetoničila. Po dodavanju 5 mg kalijum-karbonata i 150 μ L PFBBR u acetoničilu (1+2, v/v) derivatizacija je sprovedena u zatvorenim bočicama u vodenom kupatilu na temperaturi od 56 °C preko noći (15 h). Nakon hlađenja do sobne temperature, dodato je 5 mL n-heksana i 5 mL vode, a potom su pentafluorobenzil estri ekstrahovani mešanjem tokom 5 min i centrifugiranjem na 1500 obrtaja/min tokom 5 min. Ekstrakcija je ponovljena sa 5 mL n-heksana. Kombinovane heksan faze su koncentrovane do otprilike 1 mL korišćenjem blage struje azota. Toluen (200 μ L) je dodat i uzorak je prenet u manju bočicu i koncentrovan do konačnog volumena od 150 μ L za analizu korišćenjem sistema gasne hromatografije (80, 81).

3.6. Standardi i hemikalije:

DMF – dimetilfosfat (98 % čistoće, AccuStandard Inc),

DMDTF – dimetilditiofosfat (88,4 % čistoće, AppliChem),

DEF – dietilfosfat (98,1 % čistoće, Supelco),

DETF - dietiltiofosfat (98 % čistoće, Sigma Aldrich),

DEDTF – dietilditiofosfat (95 % čistoće, Sigma Aldrich).

DBF - dibutilfosfat (97 % čistoće, Fluka) korišćen je kao standard.

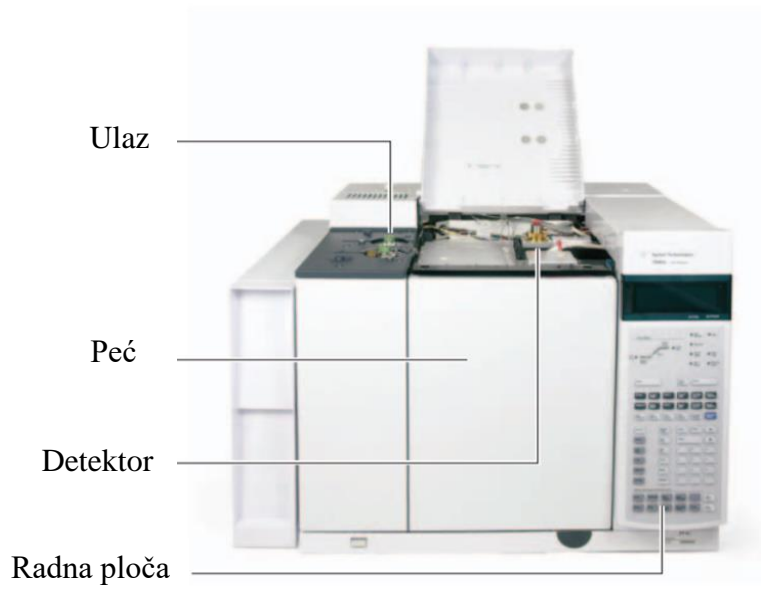
Reagens za derivatizaciju – pentafluorobenzil 99 % čistoće, Fluka.

Svi rastvarači bili su LCMS hromatografskog stepena čistoće – JT Baker.

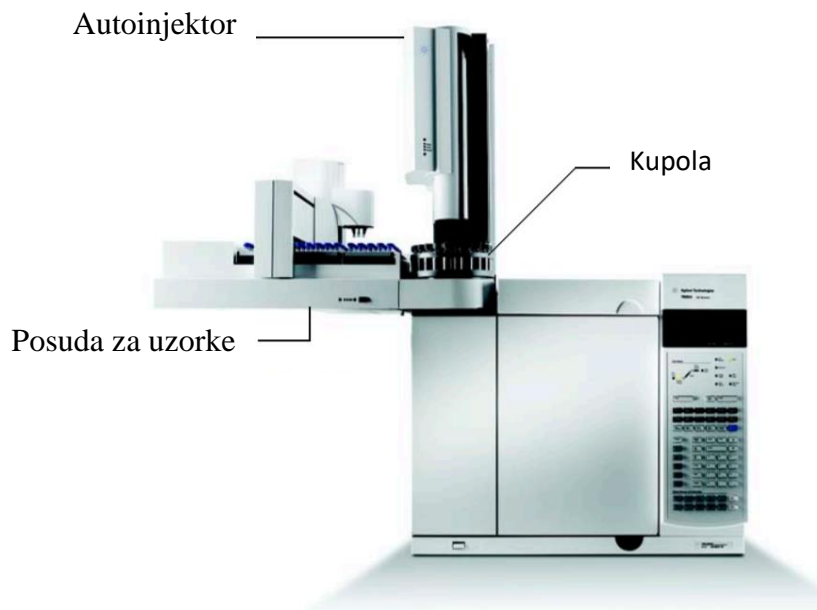
Uzorci su analizirani korišćenjem metode gasne hromatografije masenim spektrofotometrom nakon derivatizacije sa pentafluorobenzil bromidom (PFBBBr).

3.7. Aparatura:

Analiza je izvršena na gasnom hromatografu masenom spektrofotometru marke Agilent 7890A opremljenom sa injektorom, automatskim tečnim injekcionim sistemom Agilent 7673A i četvorstrukim masenim spektrometrom 5975C VL MSD (Agilent Technologies, Kalifornija, SAD).



Slika br. 7: Gasni hromatograf marke Agilent 7890A



Slika br. 8: Autoinjektor marke Agilent 7673A

Radni uslovi za gasnu hromatografiju bili su sledeći:

1. Kolona za gasnu hromatografiju – DB-5MS (J&W, Kalifornija, SAD), 30 m x 0,25 mm unutrašnji prečnik, debljina filma 0,25 μm .
2. Temperatura injektora: 250 $^{\circ}\text{C}$
3. Zapremina injektora: 1 μL „splitless”
4. Temperaturni program kolone: kolona je zagrejana do 70 $^{\circ}\text{C}$ tokom 1 min, a zatim je zagrevana 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ do temperature 220 $^{\circ}\text{C}$ (0 min) i 15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ do 280 $^{\circ}\text{C}$ (5 min).
5. Kao gas nosač korišćen je helijum čistoće 99,9999 % sa protokom od 1 mL/min
6. Pritisak injektora 82 kPa

Radni uslovi za masenu spektrofotometriju bili su sledeći:

1. Temperatura jonskog izvora: 250 $^{\circ}\text{C}$
2. Jonizaciona energija: 70 eV, multiplikator 2300V, u SIM modu (selected ion monitoring)
3. Temperatura interfejsa: 300 $^{\circ}\text{C}$
4. Gas korišćen kao nosač bio je helijum (čistoće 99,9999 %)
5. Ulazni pritisak: 143 kPa
6. Zapremina injektora: 1 μL

3.8. Kalibracija i potvrda kvaliteta:

Šest početnih rastvora metabolita DMF, DEF, DETF, DMDTF i DEDTF pripremljeni su rastvaranjem 25 mg svake komponente u 25 mL metanola koristeći šest razdvojenih boca

(1 g/L). Pošto su različite soli korišćene kao referentna standardna jedinjenja koncentracije su morale biti u skladu sa molekularnim masama diestara u formi kiseline. Jedan mililitar svakog početnog rastvora pipetom je odmeren u jednu bocu od 100 mL i dodata je voda čime je dobijen rastvor sa svih šest metabolita u koncentraciji od 10 mg/L svakog metabolita. Osam kalibracionih standarda sa koncentracijama od 0 do 500 pg/L pripremljeno je od dobijenog rastvora rastvaranjem sa pulom urina. Kalibracioni standardi bili su stabilni na – 18 °C tokom minimum 12 meseci. Linearne kalibracione krive dobijene su nanošenjem koeficijenta površine ispod pika metabolita i standardnog rastvora (m/z 335) kao funkcija koncentracija. Koeficijenti korelacije bili su viši od 0,995 za sve metabolite. U cilju kontrole kvaliteta dva različita kontrolna uzorka korišćena su u svakoj seriji analize.

3.9. Limit detekcije (LD):

Limit detekcije definisan je kao tri puta odnos signal/šum i u našem istraživanju varirao je od 0,5 µg/L za DEF, 0,8 µg/L za DMDF, 1 µg/L za DETF i DEDTF, do 3 µg/L za DMF. Sve vrednosti ispod ovog limita označene su nulom, odnosno vrednosti ispod ovih limita označavale su da ovih metabolita nema u urinu, te da do ekspozicije nije došlo. Zbog tehničkih problema nismo uspeli obezbediti standard za DMDF, te sadržaj ovog metabolita u urinu nije određivan.

3.10. Korišćene statističke tehnike:

Nakon obavljenog ispitivanja urađena je sistematizacija i kategorizacija podataka i formirana je baza podataka za svaku ispitivanu grupu u programu Excel for Windows. Statistička obrada rezultata obuhvatila je metode deskriptivne statistike i testiranja hipoteza.

Za opis parametara od značaja u zavisnosti od njihove prirode, korišćeni su frekvencije, procenti, uzoračka srednja vrednost - aritmetička sredina (M). Kao mera odstupanja od proseka

korišćena je standardna devijacija (SD). Prikazana je i minimalna i maksimalna uzoračka vrednost numeričkih varijabli. Vrsta statističkih testova uslovljena je karakterom prikupljenih podataka (kategorijalne ili numeričke varijable). Nivo verovatnoće ustanovljen je na $p < 0,05$.

Za testiranje razlika korišćena je Jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) i t test za velike nezavisne uzorke. Hi kvadrat testom ispitan je međusobni odnos dve kategoričke varijable. Pored Hi kvadrat testa prikazan je rezultat i Likelihood Ratio testa, kao adekvatnijeg kod malog broja ispitanika po ćelijama u tabeli krostabulacije. T test za jedan uzorak korišćen je za ispitivanje razlika između uzoračkih vrednosti i već objavljenih vrednosti metabolita.

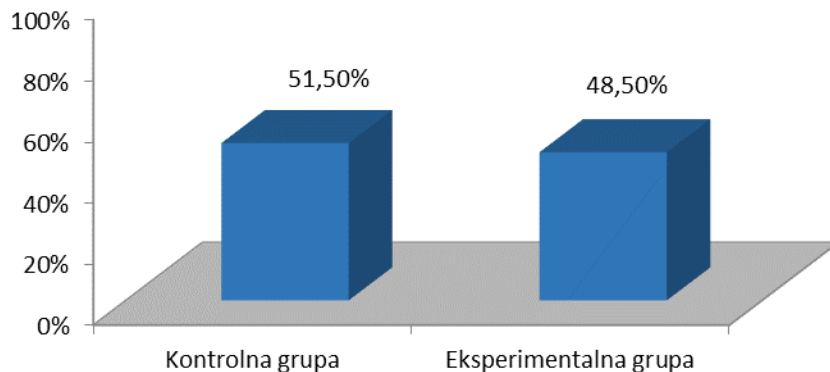
Prediktivna svojstva nezavisnih varijabli ispitana su pomoću Binarne logističke regresije. Sve varijable, kako kriterijumi tako i prediktori kodirani su kao dummy varijable (1 = postoji svojstvo od interesa, 0 = ne postoji svojstvo od interesa). Najpre je sprovedena univarijantna logistička regresija. Statistički značajni prediktori iz univarijantne logističke regresije ušli su u multivarijantni model. Multivarijantna logistička regresija sprovedena je *Forward* metodom. Multikolinearnost nezavisnih promenljivih ispitana je VIF i nivoom tolerancije.

Statistička obrada i analiza odrađena je u statističkom paketu SPSS ver. 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows.

4. REZULTATI

4.1. Socio-demografske karakteristike ispitanika

Grupe



Grafikon br. 1: Grupna pripadnost ispitanica

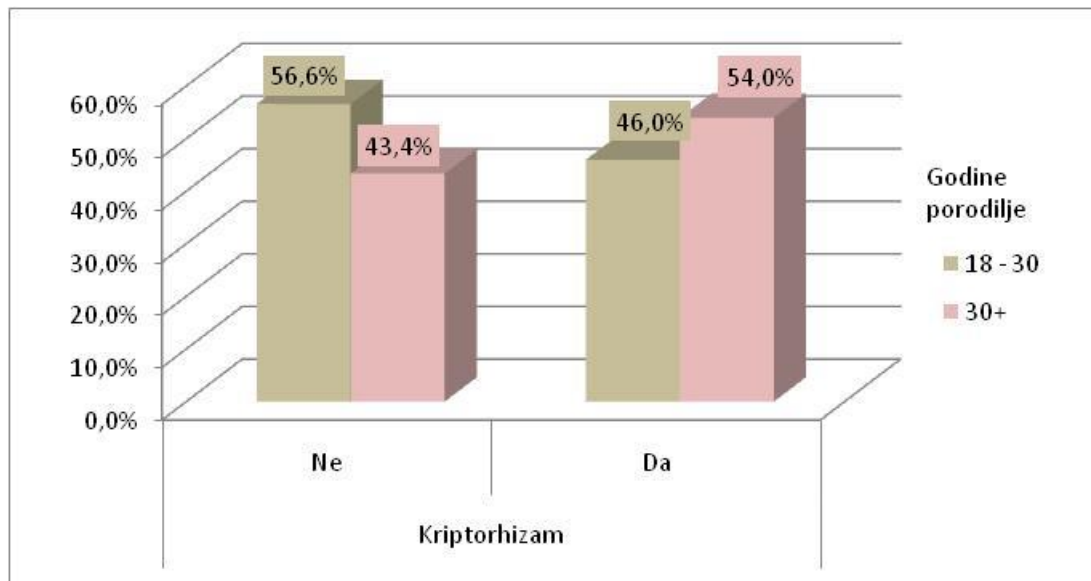
U istraživanju je učestvovalo 53 (51,5 %) ispitanica kontrolne grupe i 50 (48,5 %) ispitanica eksperimentalne grupe. Da li je uzorak ujednačen proverili smo Hi kvadrat testom koji poredi očekivane i dobijene frekvencije. Kako je statistička značajnost ovog testa iznad granične vrednosti od 0,05, zaključujemo da je uzorak ujednačen po broju ispitanica ($\chi^2=0,087$, $df=1$, $p=0,768$).

Tabela br. 3: Prosečna starost ispitanica po ispitivanim grupama

Kriptorhizam	N	Min	Max	M	SD	T	df	P
Ne	53	18,00	43,00	29,41	5,58			
Da	50	21,00	43,00	30,54	4,87	-1,086	101	0,280
<i>Ukupno (Σ)</i>	103	18,00	43,00	29,96	5,25			

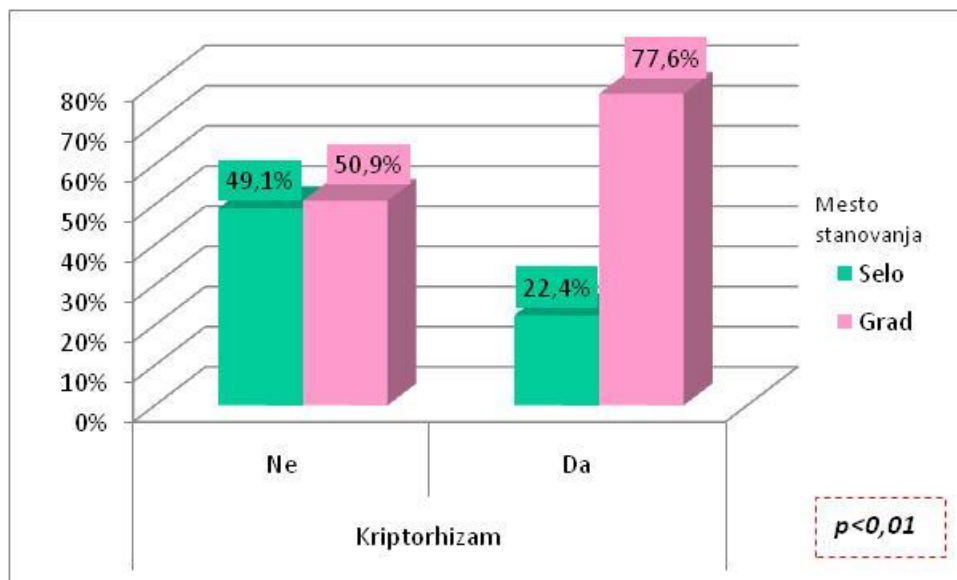
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t* - t test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Grupe su ujednačene prema prosečnoj starosti ispitanica ($t=-1,086$, $df=101$, $p>0,05$). Prosečna starost ispitanica kontrolne grupe iznosi $29,41 \pm 5,58$ godina, dok je prosečna starost eksperimentalne grupe ispitanica $30,54 \pm 4,87$. Starost ispitanica kreće se od $Min=18$ do $Max=43$ godine, dok je prosečna starost na uzorku $29,96 \pm 5,52$.



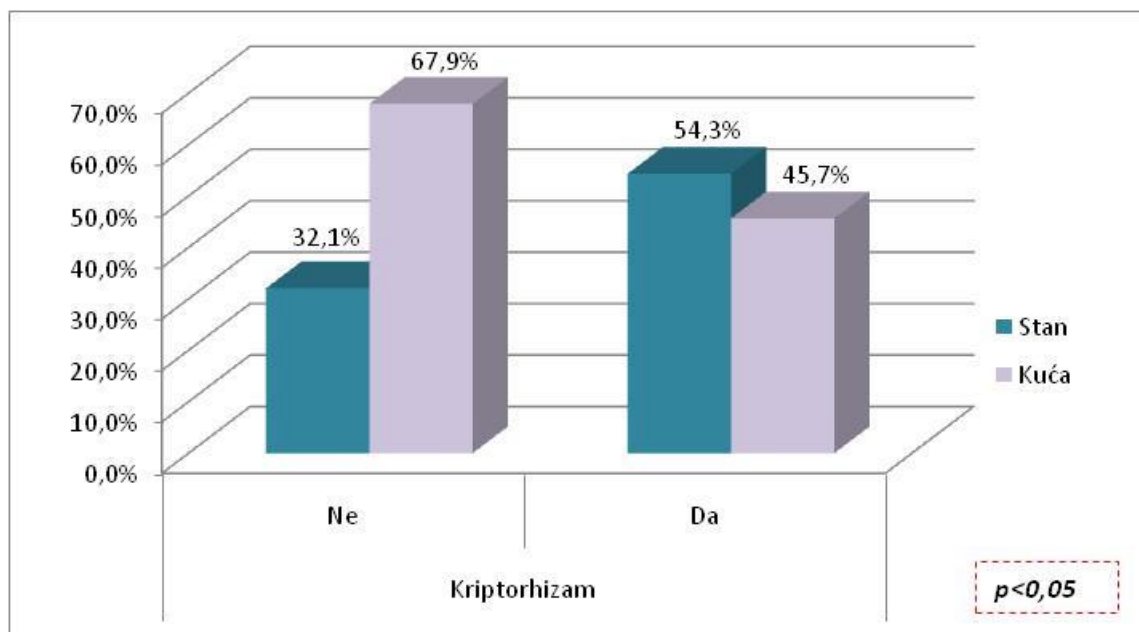
Grafikon br. 2: Starosna struktura ispitanica

Ispitanice smo na osnovu starosti podelili u dve grupe: 18 do 30 godina i više od 30 godina. Distribucija mlađih i starijih porodilja slična je u dve ispitivane grupe ($\chi^2=1,158$, $df=1$, $p=0,282$). Naime, 56,6 % ispitanica kontrolne grupe pripada mlađim ispitanicama od 18 do 30 godina, dok ih 43,3 % pripada grupi ispitanica starijih od 30 godina. Slično je i u eksperimentalnoj grupi: 46,0 % je starosti 18 do 30 godina, dok ih je 54,0 % starosti preko 30 godina.



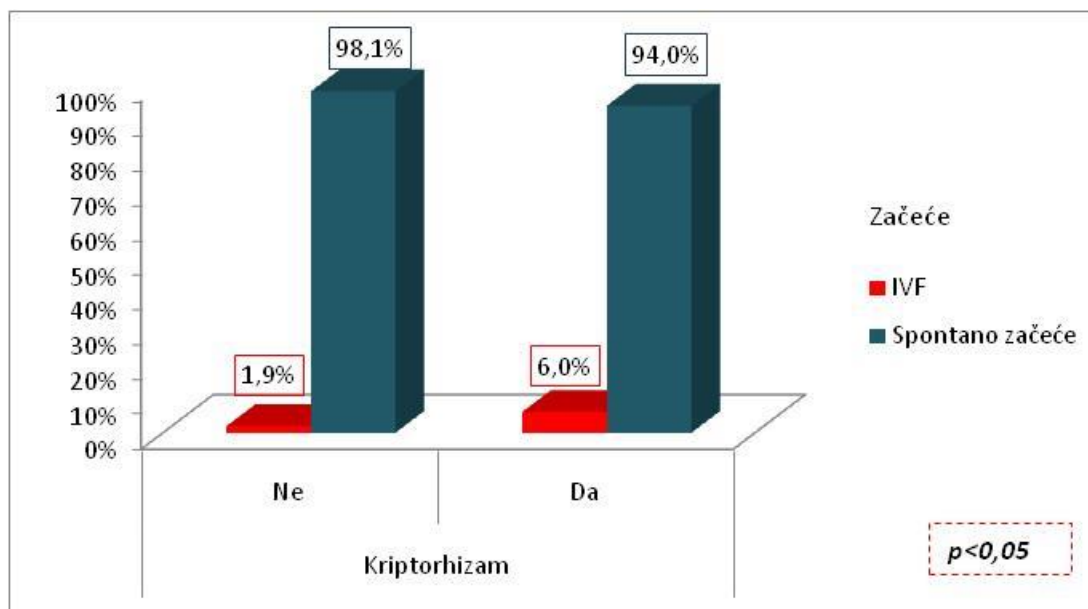
Grafikon br. 3: Struktura uzorka prema mestu stanovanja

Razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe postoji u odnosu na mesto stanovanja ($\chi^2=7,798$, $df=1$, $p=0,005$) pokazuje Hi kvadrat test, a potvrđuje i Likelihood Ratio test (Likelihood Ratio=7,973, $df=1$, $p=0,005$) kao primereniji kod malog broja ispitanika po ćelijama tabele krostabulacija. Velika većina ispitanica eksperimentalne grupe živi u gradu (77,6 %), dok u gradu živi oko polovine ispitanica kontrolne grupe (50,9 %).



Grafikon br. 4: Struktura uzorka prema jedinici stanovanja

Hi kvadrat testom ispitali smo razliku između eksperimentalne i kontrolne grupe, a u odnosu na to da li žive u stanu ili u kući. Statistički značajna razlika postoji između dve grupe ispitanica ($\chi^2=5,001$, $df=1$, $p=0,025$). Veći broj ispitanica kontrolne grupe živi u kući (67,9 %), dok veći broj ispitanica eksperimentalne grupe živi u stanu (54,3 %).



$\chi^2=5,001$, $df=1$,
 $p=0,025$
 Likelihood
 Ratio=5,032, $df=1$,
 $p=0,025$

Grafikon br. 5: Učestalost načina začeeća

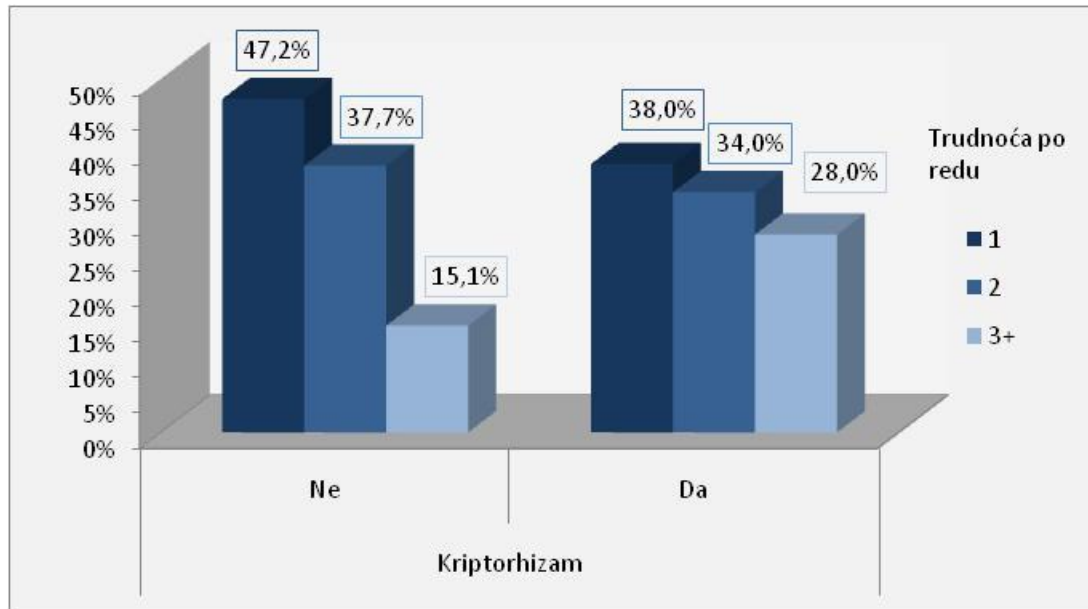
Između eksperimentalne i kontrolne grupe postoji statistički značajna razlika u načinu začeeća ($\chi^2=5,001$, $df=1$, $p=0,025$). Statistička značajnost ispod je granične vrednosti od $p<0,05$. Uvidom u distribuciju načina začeeća u dve poređene grupe ispitanica, dolazimo do podatka da je veći broj ispitanica eksperimentalne grupe imalo vantelesnu oplodnju (6 %) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanica (1,9 %). Na ukupnom uzorku 3,9 % ispitanica imalo je vantelesno začeeće, dok je spontano začeeće imalo 96,1 % ispitanica.

Tabela br. 4: Prosečna trudnoća po redu u ispitivanim grupama

Kriptorhizam	N	Min	Max	M	SD	t	Df	P
Ne	53	1,00	6,00	1,773	0,993			
Da	50	1,00	7,00	2,080	1,226	-1,397	101	0,165
<i>Ukupno (Σ)</i>	103	1,00	7,00	1,922	1,117			

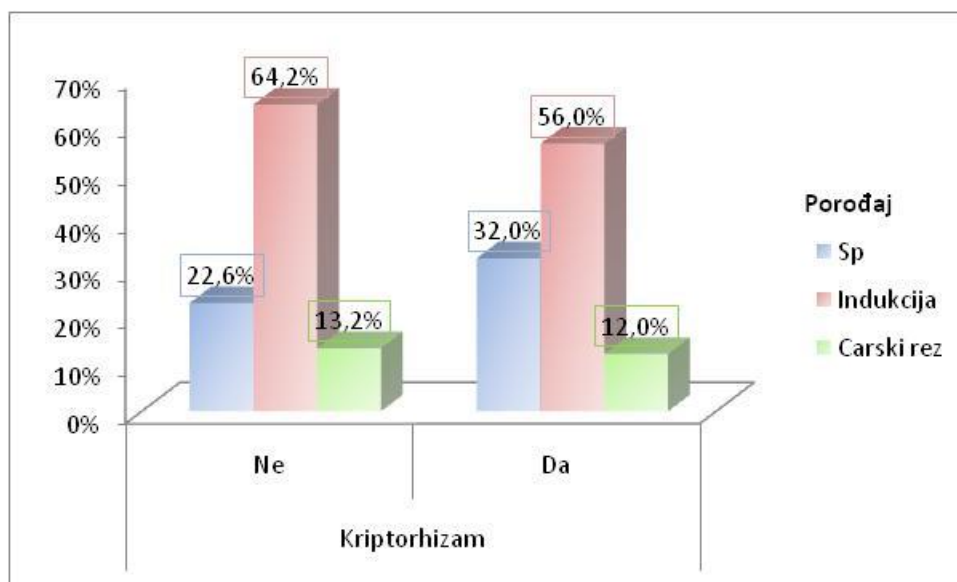
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- t test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Na pitanje koja je trudnoća po redu, ispitanicama i eksperimentalne i kontrolne grupe ovo je prosečno druga trudnoća po redu ($1,77 \pm 0,99$ vs. $2,08 \pm 1,22$). Dakle, razlika nije statistički značajna pokazuje t test za velike nezavisne uzorke ($t=1,397$, $df=101$, $p=0,165$).



Grafikon br. 6: Trudnoća po redu u ispitivanim grupama

Klasifikovali smo prethodni broj trudnoća (uključujući i opserviranu trudnoću) u tri grupe: prva, druga i treća ili više od tri. Ispitali smo da li se eksperimentalna i kontrolna grupa razlikuju u odnosu na to da li je ovo prva, druga ili treća trudnoća. Statistički značajna razlika ne postoji, zaključujemo iz rezultata Hi kvadrat testa ($\chi^2=2,613$, $df=2$, $p=0,271$). Za 47,2 % ispitanica kontrolne grupe opservirana trudnoća je prva, za njih 37,7 % je druga, dok je za 15,1 % treća i više. Slična je distribucija i u eksperimentalnoj grupi: za 38 % ispitanica ovo je prva trudnoća, za 34 % je druga, dok je za 28 % treća i više.



Grafikon br. 7: Način porođaja u obe ispitivane grupe

Način porođaja je sličan u dve poređene skupine ispitanica ($\chi^2=1,143$, $df=2$, $p=0,565$).

Tabela br. 5: Gestacijska nedelja po ispitivanim grupama

Kriptorhizam	N	Min	Max	M	SD	T	Df	P
Ne	53	36,00	42,00	39,4528	1,38072			
Da	49	36,00	41,00	39,2041	1,38413	0,908	100	0,366
Ukupno (Σ)	102	36,00	42,00	39,3333	1,38116			

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Prosečan broj gestacijskih nedelja je kod beba u kontrolnoj grupi $39,45 \pm 1,38$ nedelja, u eksperimentalnoj $39,20 \pm 1,38$ nedelja, bez statistički značajnih razlika ($t=0,908$, $df=100$, $p=0,366$). Na ukupnom uzorku, minimalni broj gestacijskih nedelja kreće se od $Min=36$ do $Max=42$, sa prosekom od $39,33 \pm 1,38$ nedelja.

Tabela br. 6: Prosečna telesna masa majke pri rođenju deteta (kg) u obe ispitivane grupe

Kriptorhizam	N	Min	Max	M	SD	T	df	P
Ne	53	55,00	127,00	74,9906	13,26668			
Da	49	50,00	98,00	72,9490	12,62613	0,795	100	0,429
Ukupno (Σ)	102	50,00	127,00	74,0098	12,93950			

N-broj ispitanika; Min-minimalna vrednost na uzorku; Max-maksimalna vrednost na uzorku; M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija; t- t test; df – stepeni slobode; p - statistička značajnost

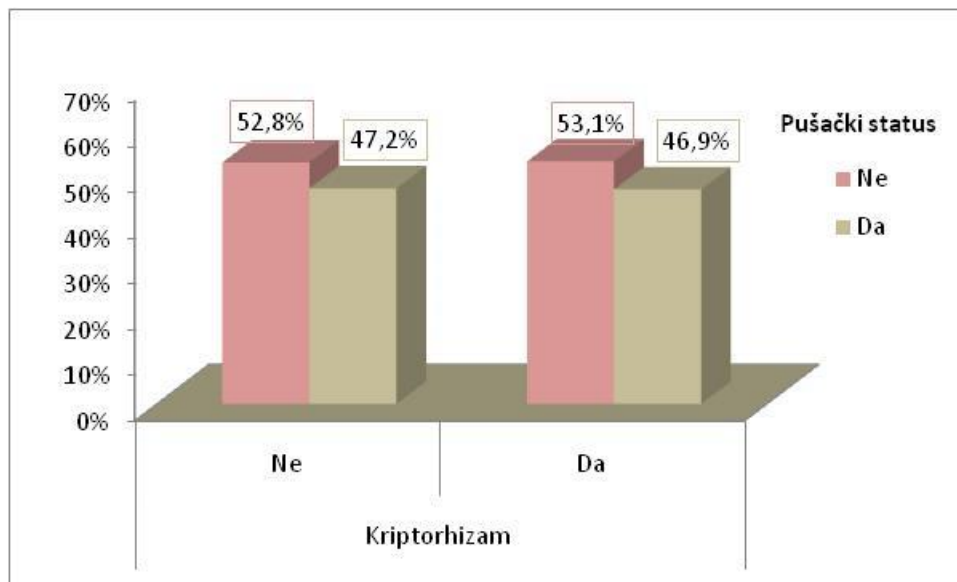
Prosečna telesna masa majke pri rođenju deteta kreće se od Min = 50kg do Max = 127kg sa prosekom od $74,00 \pm 12,93$ kg na ukupnom uzorku. Prosečna telesna mase majki eksperimentalne grupe iznosi $72,94 \pm 12,62$ kg, dok majke kontrolne grupe u proseku imaju telesnu masu od $74,99 \pm 13,26$ kg. Ova razlika nije statistički značajna pokazuje t test za velike nezavisne uzorke ($t=0,795$, $df=100$, $p=0,429$).

Tabela br. 7: Prosečna porodajna masa novorođenčeta (g) po ispitivanim grupama

Kriptorhizama	N	Min	Max	M	SD	t	Df	P
Ne	52	2.670,0 0	4.700,0 0	3.527,307 7	470,1694 1			
Da	48	2.450,0 0	4.450,0 0	3.404,375 0	508,2046 3	1,25 7	9 8	0,21 2
Ukupno (Σ)	10 0	2.450,0 0	4.700,0 0	3.468,300 0	490,2072 4			

N-broj ispitanika; Min-minimalna vrednost na uzorku; Max-maksimalna vrednost na uzorku; M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija; t- t test; df – stepeni slobode; p - statistička značajnost

I prosečna telesna masa novorođenčadi slična je u dve poređene grupe ($3527,30 \pm 470,16$ g vs. $3404,37 \pm 508,20$ g). Sličnost u telesnim masama novorođenčadi rezultiralo je statističkom značajnošću t testa iznad granične vrednosti od $p < 0,05$ ($t=1,257$, $df=98$, $p=0,212$). Minimalna telesna masa novorođenčeta na rođenju iznosi 2450 g, maksimalna 4700 g, sa prosekom od $3468,30 \pm 490,20$ na ukupnom uzorku.



$\chi^2=0,001$, $df=1$, $p=0,981$
Likelihood Ratio=0,001,
 $df=1$, $p=0,981$

Grafikon br. 8: Pušački status u obe ispitivane grupe

U eksperimentalnoj grupi ima 46,9 % pušača, u kontrolnoj 47,2 %, a na ukupnom uzorku 47,1 % pušača. Razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe ne postoji ($\chi^2=0,001$, $df=1$, $p=0,981$).

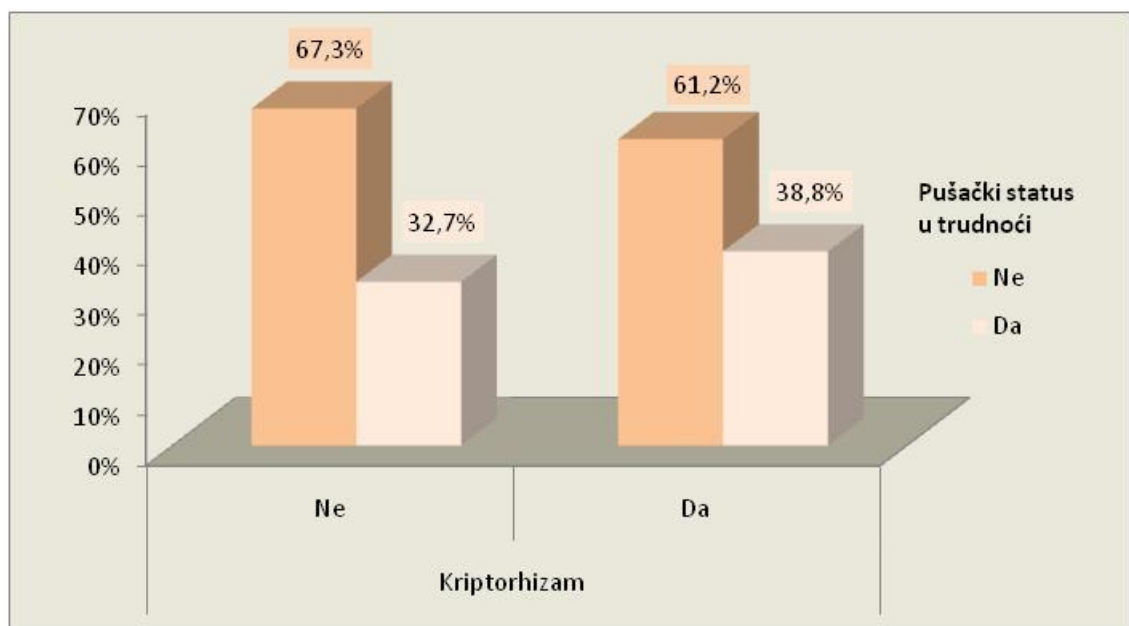
Tabela br. 8: Broj popušenih cigareta na dan u obe ispitivane grupe

		Kriptorhizam		Ukupno (Σ)	
		Ne	Da		
Broj cigareta/dan	1 – 10	f	15	9	24
		%	65,2	39,1	52,2
	10 – 20	f	6	13	19
		%	26,1	56,5	41,3
	20+	f	2	1	3
		%	8,7	4,3	6,5
Ukupno (Σ)	f	23	23	46	
	%	100,0	100,0	100,0	

f - f rekvencija (broj ispitanika); % - procenat

$\chi^2=4,412$, $df=2$, $p=0,110$ Likelihood Ratio=4,497, $df=2$, $p=0,106$

Na poduzorku porodilja koje konzumiraju cigarete, ispitali smo da li statistički značajno različit broj cigareta konzumiraju ispitanice eksperimentalne i kontrolne grupe. Statistički značajna razlika ne postoji ($\chi^2=4,412$, $df=2$, $p=0,110$) pokazuje Hi kvadrat test. Naime, najveći broj ispitanica kontrolne grupe konzumiraju 1 do 10 cigareta dnevno (65,2 %). Dominantan broj ispitanica eksperimentalne grupe (56,5 %) konzumira nešto veći broj cigareta dnevno, 10 do 20 cigareta dnevno. Ipak ova razlika nije dovoljna da bi bila statistički značajna.



Grafikon br. 9: Pušački status u trudnoći u obe ispitivane grupe

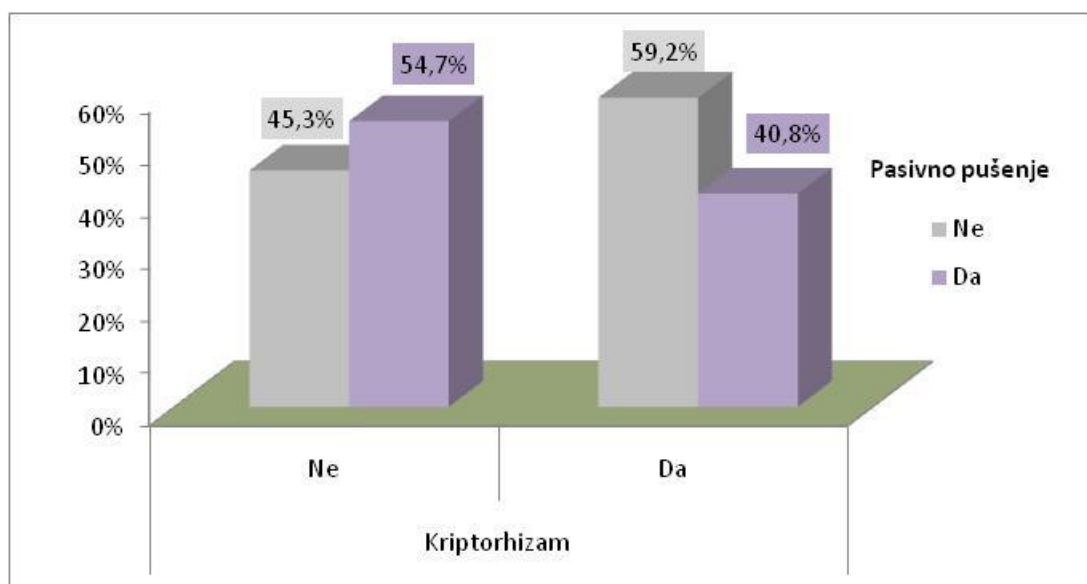
Pozitivan pušački status u trudnoći ima 32,7 % ispitanica kontrolne i 38,8 % eksperimentalne grupe. Razlika, statistički značajna, ne postoji ($\chi^2=0,407$, $df=1$, $p=0,524$). Na ukupnom uzorku ispitanih žena njih 35,6 % bile su aktivni pušači i u trudnoći.

Tabela br. 9: Broj popušanih cigareta na dan u trudnoći u obe ispitivane grupe

		Kriptorhizam		Ukupno (Σ)	
		Ne	Da		
Broj cigareta/dan u trudnoći	1 - 10	f	13	13	26
		%	81,2	68,4	74,3
	10 - 20	f	3	5	8
		%	18,8	26,3	22,9
	20+	f	0	1	1
		%	0,0	5,3	2,9
Ukupno (Σ)		f	16	19	35
		%	100,0	100,0	100,0

f - f rekvenција (broj ispitanika); % - procenat, $\chi^2=1,252$, $df=2$, $p=0,535$, Likelihood Ratio=1,634, $df=2$, $p=0,442$

Obe grupe ispitanica u dominantnom broju su konzumirale 1 do 10 cigareta dnevno (81,2 % ispitanica kontrolne i 68,4 % ispitanica eksperimentalne grupe). Ova razlika nije statistički značajna ($\chi^2=1,252$, $df=2$, $p=0,535$). Na ukupnom uzorku onih ispitanica koje su konzumirale cigarete tokom trudnoće (35,6 % ukupnog uzorka), njih 74,3 % konzumiralo je 1 do 10 cigareta dnevno, njih 22,9 % konzumiralo je 10 do 20 cigareta na dan, dok je samo jedna ispitanica konzumirala preko 20 cigareta na dan.



$\chi^2=1,971$, $df=1$,
 $p=0,160$
 Likelihood
 Ratio=1,978,
 $df=1$, $p=0,160$

Grafikon br. 10: Izloženost pasivnom pušenju u toku trudnoće ispitanica kontrolne i eksperimentalne grupe

Polovina ukupnog uzorka porodilja (48 %) bile su pasivni pušači tokom trudnoće. Od ukupnog broja ispitanica eksperimentalne grupe njih 40,8 % izjasnilo se da su bile pasivni pušači tokom trudnoće, dok je nešto veći broj ispitanica kontrolne grupe (54,7 %) potvrdilo da su bile pasivni pušači tokom trudnoće. Ipak, ova procentualna razlika nije statistički značajna pokazuje Hi kvadrat test ($\chi^2=1,971$, $df=1$, $p=0,160$)

Tabela br. 10: Konzumiranje alkohola u obe ispitivane grupe

		Kriptorhizam		Ukupno (Σ)	
		Ne	Da		
Alkohol	Ne	F	36	43	79
		%	67,9	86,0	76,7
	Da	F	17	7	24
		%	32,1	14,0	23,3
Ukupno (Σ)	F	53	50	103	
	%	100,0	100,0	100,0	

f - f rekvenција (broj ispitanika); % - procenat

$\chi^2=4,704$, $df=1$, $p=0,030$

Likelihood Ratio=4,830, $df=1$, $p=0,028$

Da su konzumenti alkohola izjasnilo se 32,1 % ispitanica kontrolne i znatno manji broj od 14 % ispitanica eksperimentalne grupe. Razlika između dve poredene grupe statistički je značajna na nivou $p<0,05$ ($\chi^2=4,704$, $df=1$, $p=0,030$). Od ukupnog broja ispitanih žena ($N=103$), njih 23,3 % potvrdilo je da su konzumenti alkohola.

Tabela br. 11: Konzumiranje kafe u obe ispitivane grupe

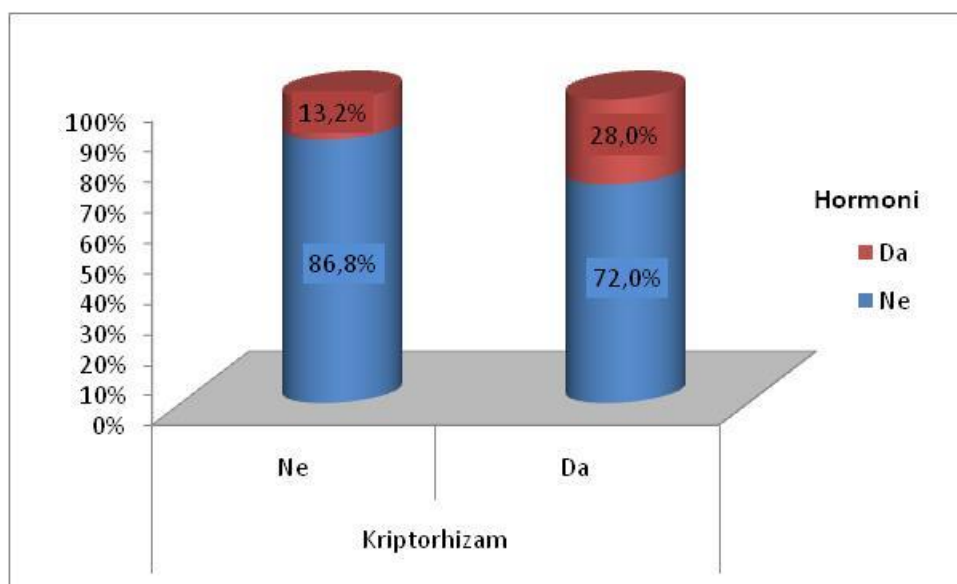
		Kriptohizam		Ukupno (Σ)	
		Ne	Da		
Kafa	Ne	F	6	9	15
		%	11,5	18,0	14,7
	Da	F	46	41	87
		%	88,5	82,0	85,3
Ukupno (Σ)	F	52	50	102	
	%	100,0	100,0	100,0	

f - f rekvencija (broj ispitanika); % - procenat

$\chi^2=0,848$, df=1, p=0,357

Likelihood Ratio=0,852, df=1, p=0,356

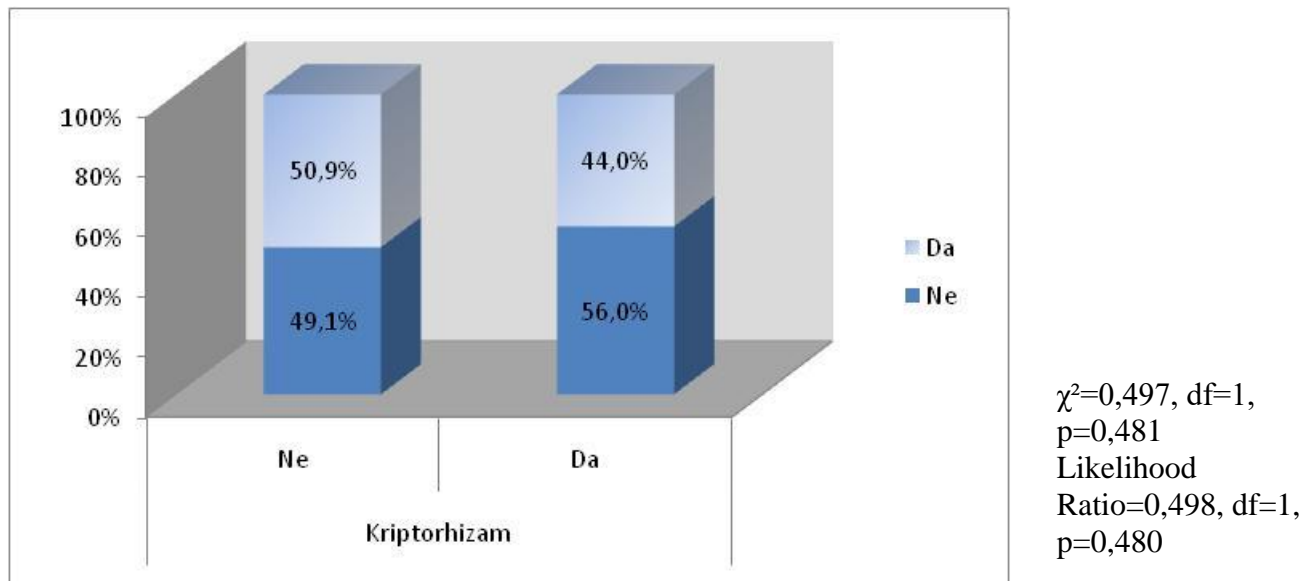
Ukupno 102 ispitanice dale su odgovor da li konzumiraju kafu. Njih 85,3 % ukupnog uzorka konzumira kafu. U eksperimentalnoj grupi, 82 % ispitanica potvrdilo je da konzumira kafu, dok je ovu potvrdu dao nešto veći broj ispitanica kontrolne grupe (88,5 %). Ipak, razlika nije dovoljno velika da bi bila i statistički značajna pokazuje Hi kvadrat test ($\chi^2=0,848$, df=1, p=0,357).



$\chi^2=3,468$, df=1,
p=0,063
Likelihood
Ratio=3,514, df=1,
p=0,061

Grafikon br. 11: Primena hormonske terapije tokom trudnoće u obe ispitivane grupe

Hormonsku terapiju primilo je 13,2 % ispitanica kontrolne i 28 % ispitanica eksperimentalne grupe. Ipak, i uz veću frekvenciju žena iz eksperimentalne grupe na hormonskoj terapiji, ova razlika nije dovoljna da bi bila statistički značajna ($\chi^2=3,468$, $df=1$, $p=0,063$).



Grafikon br. 12: Izloženost pesticidima ispitanica kontrolne i eksperimentalne grupe

Izloženost pesticidima bilo koje vrste potvrdilo je 50,9 % ispitanica kontrolne grupe i 44 % ispitanica eksperimentalne grupe, na ukupnom uzorku ukupno 47,6 % žena. Razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe nije potvrđena ($\chi^2=0,497$, $df=1$, $p=0,481$).

Tabela br. 12: Posedovanje kućnih ljubimaca u obe ispitivane grupe

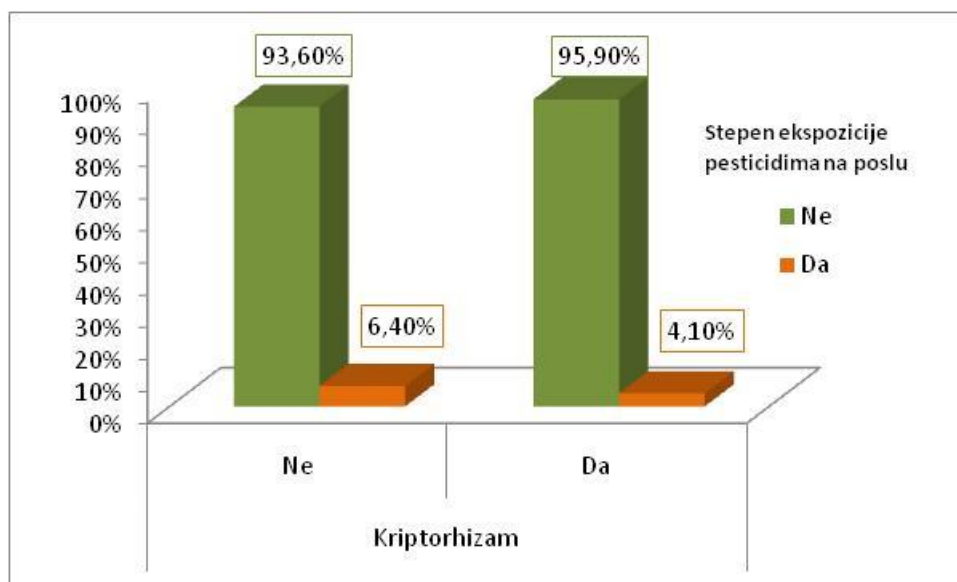
		Kriptorhizam		Ukupno (Σ)	
		Ne	Da		
Kućni ljubimci	Ne	f	27	31	58
		%	50,9	62,0	56,3
	Da	f	26	19	45
		%	49,1	38,0	43,7
Ukupno (Σ)		f	53	50	103
		%	100,0	100,0	100,0

f - f rekvenција (broj ispitanika); % - procenat

$\chi^2=1,278$, df=1, p=0,258

Likelihood Ratio=1,282, df=1, p=0,258

Potvrdu da poseduju kućne ljubimce dalo je 49,1 % ispitanica kontrolne i 38 % ispitanica eksperimentalne grupe. Ova procentualna razlika nije statistički značajana ($\chi^2=1,278$, df=1, p=0,258).



$\chi^2=0,257$, df=1,
p=0,612
Likelihood
Ratio=0,259, df=1,
p=0,611

Grafikon br. 13: Ekspozicija pesticidima na poslu u obe ispitivane grupe

Da je eksponirano pesticidima na poslu potvrdilo je 3 žene iz kontrolne i 2 iz eksperimentalne grupe. Dakle, od 103 ispitanice njih 5 potvrdilo je da su izložene pesticidima na poslu. Likelihood Ratio test kao primereniji malim uzorcima u odnosu na Hi kvadrat test pokazuje da razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe nema (Likelihood Ratio=0,259, df=1, p=0,611).

Tabela br. 13: Poreklo voća koje su konzumirale ispitanice obe ispitivane grupe

		Kriptorhizam		Ukupno (Σ)	
		Ne	Da		
Poreklo voća	Domaće	f	9	6	15
		%	17,0	12,0	14,6
	Kupljeno	f	18	26	44
		%	34,0	52,0	42,7
	Mešano	f	26	18	44
		%	49,1	36,0	42,7
Ukupno (Σ)		f	53	50	103
		%	100,0	100,0	100,0

f - f rekvencija (broj ispitanika); % - procenat

$\chi^2=3,425$, df=2, p=0,180

Likelihood Ratio=3,442, df=2, p=0,179

Ispitanice su pitane kakvo je poreklo voća koje konzumiraju. 17 % ispitanica kontrolne grupe izjasnilo se da konzumira domaće voće, njih 34 % kupljeno i 49,1 % mešano. Od ukupnog broja ispitanica eksperimentalne grupe njih 12 % izjasnilo se da konzumira domaće voće, 52 % kupljeno, dok je 36 % navelo da konzumira mešano voće. Statistička značajnost Hi kvadrat testa iznad je granične vrednost od 0,05, te zaključujemo da se eksperimentalna i kontrolna grupa statistički značajno ne razlikuju po poreklu voća koje konzumiraju ($\chi^2=3,425$, df=2, p=0,180).

Tabela br. 14: Upotreba pojedinih vrsta voća kod ispitanica obe grupe

		Kriptorhizam		Ukupno (Σ)		
		Ne	Da			
banane, narandže, limun, kivi, mandarine, grejp, ananas, nar	Ne	f	15	15	$\chi^2=0,044$, df=1, p=0,834 Likelihood Ratio=0,044, df=1, p=0,834	
		%	32,6	30,6		31,6
	Da	f	31	34		65
		%	67,4	69,4		68,4
	Ukupno	f	46	49		95
	(Σ)	%	100,0	100,0		100,0
Jabuke	Ne	f	16	19	$\chi^2=0,163$, df=1, p=0,687 Likelihood Ratio=0,163, df=1, p=0,687	
		%	34,8	38,8		36,8
	Da	f	30	30		60
		%	65,2	61,2		63,2
	Ukupno	f	46	49		95
	(Σ)	%	100,0	100,0		100,0
Grožđe	Ne	f	31	35	$\chi^2=0,182$, df=1, p=0,669 Likelihood Ratio=0,182, df=1, p=0,669	
		%	67,4	71,4		69,5
	Da	f	15	14		29
		%	32,6	28,6		30,5
	Ukupno	f	46	49		95
	(Σ)	%	100,0	100,0		100,0
Kruške	Ne	f	38	37	$\chi^2=0,719$, df=1, p=0,396 Likelihood Ratio=0,724, df=1, p=0,395	
		%	82,6	75,5		78,9
	Da	f	8	12		20
		%	17,4	24,5		21,1
	Ukupno	f	46	49		95
	(Σ)	%	100,0	100,0		100,0
lubenica i dinja	Ne	f	29	29	$\chi^2=0,149$, df=1, p=0,700 Likelihood Ratio=0,149, df=1, p=0,700	
		%	63,0	59,2		61,1
	Da	f	17	20		37
		%	37,0	40,8		38,9

		%	37,0	40,8	38,9	
	Ukupno	f	46	49	95	
	(Σ)	%	100,0	100,0	100,0	
Šljive	Ne	f	40	41	81	$\chi^2=0,204$, df=1, p=0,652 Likelihood Ratio=0,204, df=1, p=0,651
		%	87,0	83,7	85,3	
	Da	f	6	8	14	
		%	13,0	16,3	14,7	
	Ukupno	f	46	49	95	
	(Σ)	%	100,0	100,0	100,0	
Kajsije	Ne	f	40	38	78	$\chi^2=1,429$, df=1, p=0,232 Likelihood Ratio=1,449, df=1, p=0,229
		%	87,0	77,6	82,1	
	Da	f	6	11	17	
		%	13,0	22,4	17,9	
	Ukupno	f	46	49	95	
	(Σ)	%	100,0	100,0	100,0	
breskve i nektarine	Ne	f	25	22	47	$\chi^2=0,848$, df=1, p=0,357 Likelihood Ratio=0,849, df=1, p=0,357
		%	54,3	44,9	49,5	
	Da	f	21	27	48	
		%	45,7	55,1	50,5	
	Ukupno	f	46	49	95	
	(Σ)	%	100,0	100,0	100,0	
Jagode	Ne	f	36	37	73	$\chi^2=0,101$, df=1, p=0,751 Likelihood Ratio=0,101, df=1, p=0,751
		%	78,3	75,5	76,8	
	Da	f	10	12	22	
		%	21,7	24,5	23,2	
	Ukupno	f	46	49	95	
	(Σ)	%	100,0	100,0	100,0	

Nastaviće se

Tabela br. 15: Upotreba pojedinih vrsta voća kod ispitanica obe grupe, nastavak

		Kriptohizam		Ukupno (Σ)		
		Ne	Da			
maline i kupine	Ne	f	42	43	85	$\chi^2=0,317$, $df=1$, $p=0,573$ Likelihood Ratio=0,320, $df=1$, $p=0,572$
		%	91,3	87,8	89,5	
	Da	f	4	6	10	
		%	8,7	12,2	10,5	
	Ukupno	f	46	49	95	
	(Σ)	%	100,0	100,0	100,0	
višnje i trešnje	Ne	f	39	45	84	$\chi^2=1,153$, $df=1$, $p=0,283$ Likelihood Ratio=1,163, $df=1$, $p=0,281$
		%	84,8	91,8	88,4	
	Da	f	7	4	11	
		%	15,2	8,2	11,6	
	Ukupno	f	46	49	95	
	(Σ)	%	100,0	100,0	100,0	
smokve	Ne	f	44	48	92	$\chi^2=0,413$, $df=1$, $p=0,520$ Likelihood Ratio=0,419, $df=1$, $p=0,517$
		%	95,7	98,0	96,8	
	Da	f	2	1	3	
		%	4,3	2,0	3,2	
	Ukupno	f	46	49	95	
	(Σ)	%	100,0	100,0	100,0	

Ispitanice su zamoljene da se izjasne koje su vrste voća konzumirale tokom trudnoće. Razlike su testirane između eksperimentalne i kontrolne grupe na učestalosti konzumiranja svake posebne vrste voća. Statistički značajna razlika nije potvrđena ni na jednoj posebnoj vrsti voća.

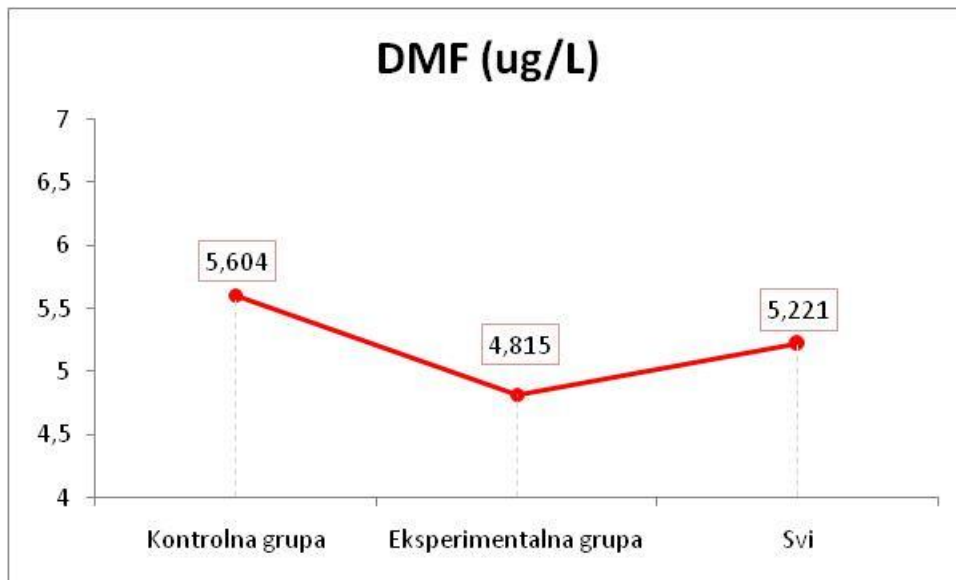
4.2. Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida između osoba koje su rodile zdravu mušku decu i osoba koje su rodile decu sa nespuštenim testisom

Tabela br. 16: Razlika u prosečnim vrednostima metabolita OF pesticida između eksperimentalne i kontrolne grupe

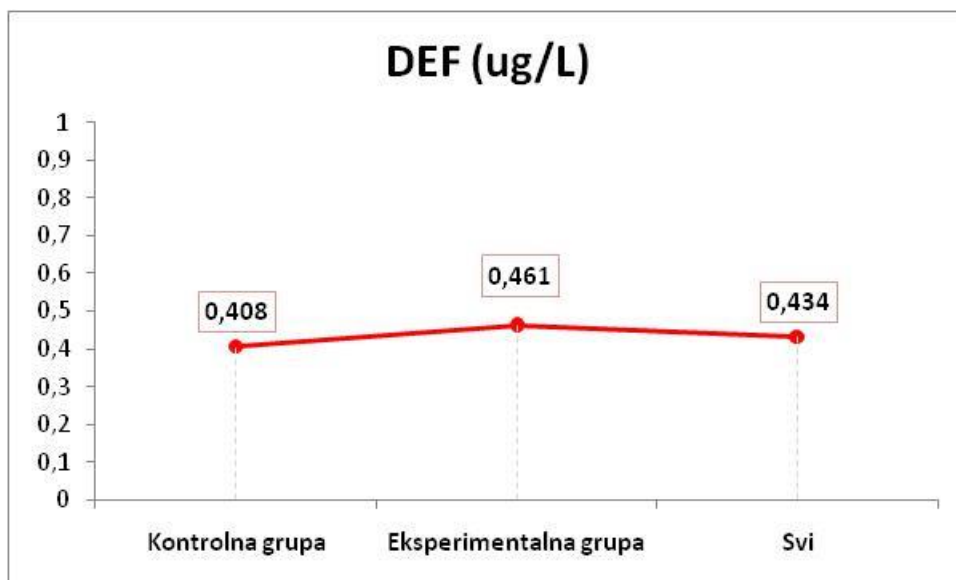
		Kriptorhizam			t	Df	p
		Ukupno					
		Ne	Da	(Σ)			
DMF (ug/L)	N	53	50	103	0,624	101	0,534
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	19,470	32,570	32,570			
	M	5,604	4,815	5,221			
	SD	6,103	6,729	6,395			
DMF (ug/mg CRE)	N	53	50	103	0,551	101	0,583
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	30,625	19,175	30,625			
	M	4,255	3,689	3,980			
	SD	5,851	4,452	5,201			
DEF (ug/L)	N	53	50	103	-0,513	101	0,609
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	1,680	1,760	1,760			
	M	0,408	0,461	0,434			
	SD	0,447	0,593	0,521			
DEF (ug/mg CRE)	N	53	50	103	-0,953	101	0,343
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	1,243	2,066	2,066			
	M	0,312	0,392	0,351			
	SD	0,346	0,499	0,427			
DMDTF (ug/L)	N	53	50	103	-1,093	101	0,277
	Min	0,000	0,000	0,000			

	Max	2,070	1,790	2,070			
	M	0,431	0,547	0,488			
	SD	0,508	0,570	0,539			
DMDTF (ug/mg CRE)	N	53	50	103			
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	2,946	1,842	2,946	-0,711	101	0,479
	M	0,399	0,481	0,439			
	SD	0,622	0,538	0,581			
		N	53	50	103		
DETF (ug/L)	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	1,890	2,360	2,360	-0,962	101	0,338
	M	0,403	0,529	0,464			
	SD	0,606	0,725	0,666			
		N	53	50	103		
DETF (ug/mg CRE)	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	1,206	2,498	2,498	-1,807	101	0,074
	M	0,256	0,448	0,349			
	SD	0,391	0,660	0,545			
		N	53	50	103		
DEDTF (ug/L)	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	1,570	1,810	1,810	0,039	101	0,969
	M	0,384	0,379	0,382			
	SD	0,595	0,606	0,597			
		N	53	50	103		
DEDTF (ug/mg CRE)	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	1,204	1,916	1,916	-0,730	101	0,467
	M	0,238	0,304	0,270			
	SD	0,379	0,525	0,455			

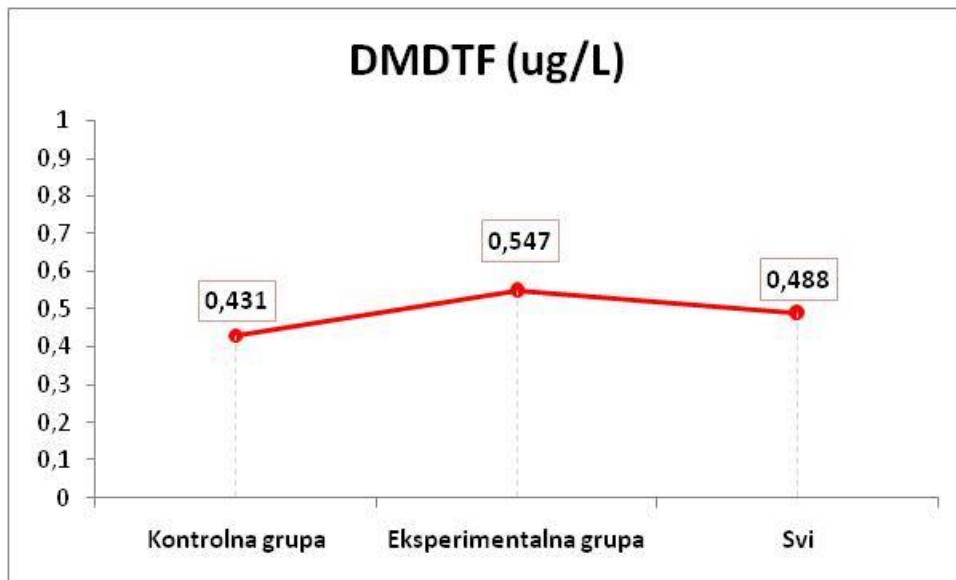
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t* - *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost



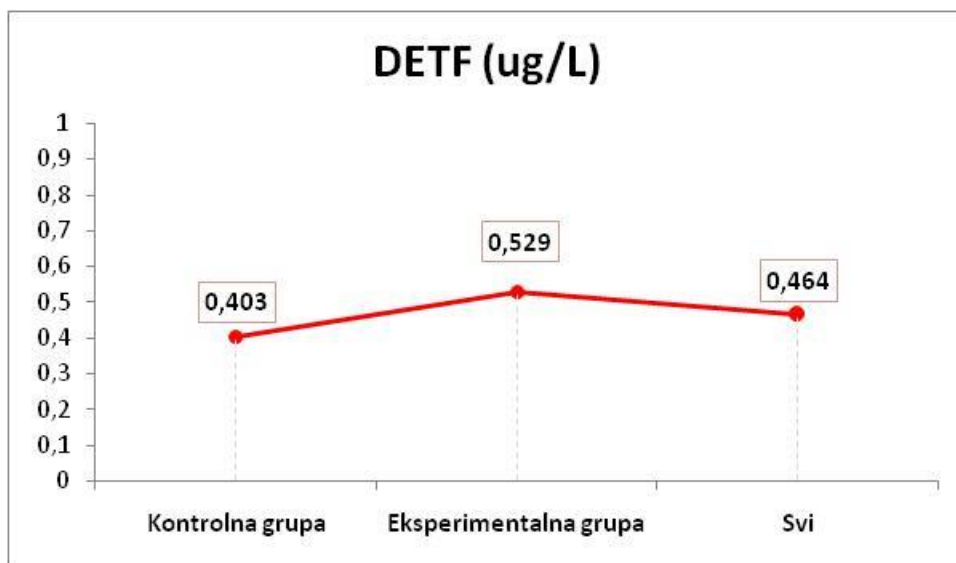
Grafikon br. 14: Razlike između ispitivanih grupa u odnosu na izmerene vrednosti DMF



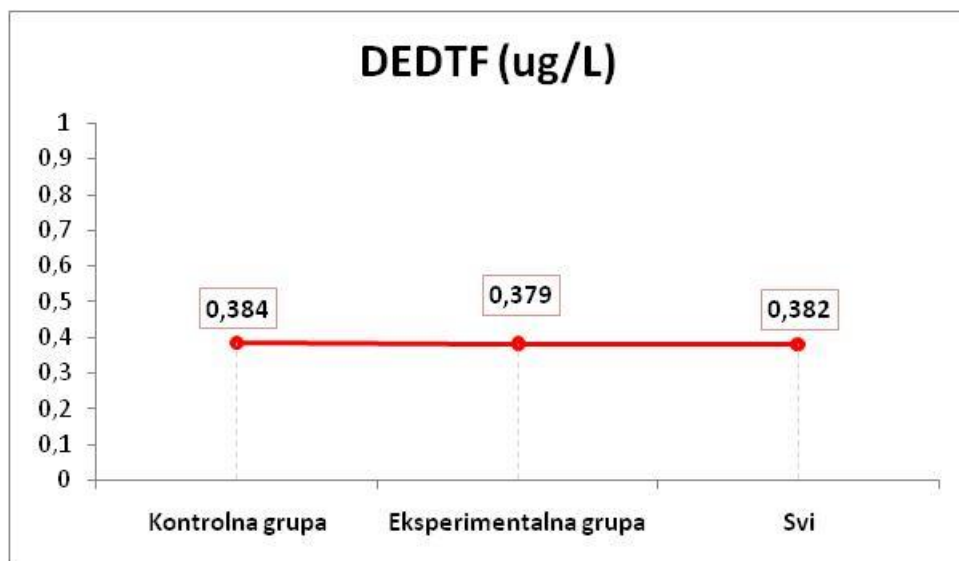
Grafikon br. 15: Razlike između ispitivanih grupa u odnosu na izmerene vrednosti DEF



Grafikon br. 16: Razlike između ispitivanih grupa u odnosu na izmerene vrednosti DMDTF



Grafikon br. 17: Razlike između ispitivanih grupa u odnosu na izmerene vrednosti DETF



Grafikon br. 18: Razlike između ispitivanih grupa u odnosu na izmerene vrednosti DEDTF

Međugrupnu razliku između eksperimentalne i kontrolne grupe na vrednostima metabolita OF pesticida testirali smo t testom za velike nezavisne uzorke, s obzirom na činjenicu da kategorička varijabla ima dva modaliteta, a da je druga numerička varijabla.

Statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe ne postoji ni na jednom od ispitanih vrednosti metabolita OF pesticida.

Prosečna vrednost DMF (ug/L) kontrolne grupe iznosi $5,604 \pm 6,103$, a eksperimentalne $4,815 \pm 6,729$, ($t=0,624$, $df=101$, $p=0,534$). DMF (ug/mg CRE) ima prosečnu vrednost u kontrolnoj grupi od $4,255 \pm 5,851$, a u eksperimentalnoj od $3,689 \pm 4,452$, dok statistička značajnost ne prelazi graničnu vrednost ($t=0,551$, $df=101$, $p=0,583$). Prosečna zabeležena vrednost DEF (ug/L) za kontrolnu grupu iznosi $0,408 \pm 0,447$, dok prosek eksperimentalne iznosi $0,461 \pm 0,593$, bez zabeleženih međugrupnih razlika ($t=0,513$, $df=101$, $p=0,609$). Bez statistički značajnih razlika ($t=0,953$, $df=101$, $p=0,343$) su i ostvarene prosečne vrednosti za DEF (ug/mg CRE) (kontrolna: $0,312 \pm 0,346$ vs. eksperimentalna: $0,392 \pm 0,499$). Prosečna vrednost DMDTF (ug/L) kontrolne

grupe iznosi $0,431 \pm 0,508$, a prosečna vrednost eksperimentalne grupe iznosi $0,547 \pm 0,570$, razlika između dve grupe ne postoji ($t=1,093$, $df=101$, $p=0,277$). Prosek za DMDTF (ug/mg CRE) kontrolne grupe iznosi $0,399 \pm 0,622$, a eksperimentalne $0,481 \pm 0,538$, bez međugrupnih razlika ($t=0,711$, $df=101$, $p=0,479$). Vrednosti DETF (ug/L) slične su u obe grupe (kontrolna: $0,403 \pm 0,606$ vs. eksperimentalna: $0,529 \pm 0,725$), ($t=0,962$, $df=101$, $p=0,338$). Ostvarene vrednosti eksperimentalne i kontrolne grupe za DETF (ug/mg CRE) su takođe bez potvrđene razlike ($t=1,807$, $df=101$, $p=0,074$). DEDTF (ug/L) za kontrolnu grupu iznosi $0,384 \pm 0,595$, a za eksperimentalnu $0,379 \pm 0,606$, bez međugrupnih razlika ($t=0,039$, $df=101$, $p=0,969$). Ni za DEDTF (ug/mg CRE) statistički značajnih razlika nema između dve grupe ($t=0,730$, $df=101$, $p=0,467$), (kontrolna: $0,238 \pm 0,379$ vs. eksperimentalna: $0,304 \pm 0,525$).

4.3. Predikcija ishoda kriptorhizma

U cilju izdvajanja prediktora kriptorhizma sprovedena je najpre univarijantna logistička regresija. Postojanje kriptorhizma korišćeno je kao zavisna varijabla kodirana kao dummy varijabla (1 = da, 0 = ne).

U univarijantni regresioni model ušle su one varijable koje su u prethodnim analizama pokazale statistički značajan odnos sa zavisnom varijablom. Varijabla način začeća iako je pokazala statistički značajan odnos sa zavisnom varijablom, nije uključena u regresioni model jer su samo 4 ispitanice imale IVF način začeća. Kao nezavisne varijable korišćene su:

1. Mesto stanovanja (selo=0 [referentna kategorija], grad=1)
2. Jedinica stanovanja (kuća=0 [referentna kategorija], stan=1)
3. Konzumiranje alkohola (ne=0 [referentna kategorija], da=1)

Pre sprovođenja same logističke regresije, ispitali smo prisustvo multikolinearnosti zavisnih varijabli. Multikolinearnost je ispitana u cilju obezbeđivanja stabilnih i preciznih regresionih koeficijenata. Kao pokazatelje multikolinearnosti koristili smo: nivo tolerancije i faktor porasta varijanse (VIF).

Tabela br. 17: Ispitivanje multikolinearnosti zavisnih varijabli

	Nivo	
	tolerancije	VIF
Mesto stanovanja	0,750	1,333
Jedinica stanovanja	0,743	1,346
Alkohol	0,985	1,015

VIF=Variance Inflation Factor

Vrednost nivoa tolerancije kreće se od 0 do 1. Nizak nivo tolerancije za jednu promenljivu znači da je ta promenljiva skoro linearna kombinacija drugih nezavisnih promenljivih. Drugi pokazatelj, VIF, definisan je kao recipročna vrednost nivoa tolerancije i poželjno je da ima vrednost blisku jedinici. Sve korišćene nezavisne promenljive imaju zadovoljavajući nivo tolerancije i VIF. Dakle, u regresioni model biće uvrštene sve nezavisne promenljive.

Najpre je sprovedena univarijantna binarana logistička regresija. Ocenjen je doprinos svake pojedinačne nezavisne varijable u objašnjenju postojanja kriptorhizma.

Tabela br 18: Predikcija kriptorhizma, univarijantna logistička regresija

	Wald	p	OR	95% Interval pouzdanosti		Cox & Snell R ²
				Donja granica	Gornja granica	
Mesto stanovanja	7,496	0,006	3,327	1,407	7,865	0,075
Jedinica stanovanja	4,908	0,027	2,521	1,112	5,713	0,050
Konzumiranje alkohola	4,488	0,034	0,345	0,129	0,923	0,046

p – statistička značajnost; OR – količnik šansi;

Kao statistički značajni prediktori, u univarijantnoj regresionoj analizi, za pojavu kriptorhizma izdvojili su se: mesto stanovanja (Wald=7,496, p=0,006), jedinica stanovanja (Wald=4,908, p=0,027) i konzumiranje alkohola (Wald=4,488, p=0,034). Dakle, sve varijable koje su u prethodnim analizama pokazale statistički značajan odnos sa zavisnom varijablom, ponovile su svoj doprinos objašnjenju zavisne varijable i u univarijantnom regresionom modelu.

Ispitanice koje žive u gradu imaju 3,3 puta veću šansu da rode dete sa kriptorhizmom (OR: 3,327; 95% CI (1,407 – 7,865)). Ova varijabla sama objašnjava 7,5 % varijanse zavisne promenljive. Stanovanje u stanu povećava šansu da se rodi dete sa kriptorhizmom za 2,5 puta

(OR: 2,52; 95 % CI (1,112 – 5,713)), objašnjavajući 5 % varijanse zavisne promenljive. Ukoliko majka konzumira alkohol smanjuje šansu da dete ima nespuštene testise 65 % (OR:0,345; 95% CI (0,129 – 0,923)). Varijabla objašnjava 4 % zavisne promenljive.

Nakon sprovedene univarijantne binarne logističke regresije, sproveli smo multivarijantnu binarnu logističku regresiju. Sprovedena je *Forward* metodom. Ova metoda podrazumeva postepeno uključivanje nezavisnih promenljivih u model. Redosled uključivanja u model određen je doprinosom svake konkretne promenljive objašnjenju zavisne promenljive.

Tabela br. 19: Predikcija pojave kriptorhizma kod dece, multivarijantna logistička regresija

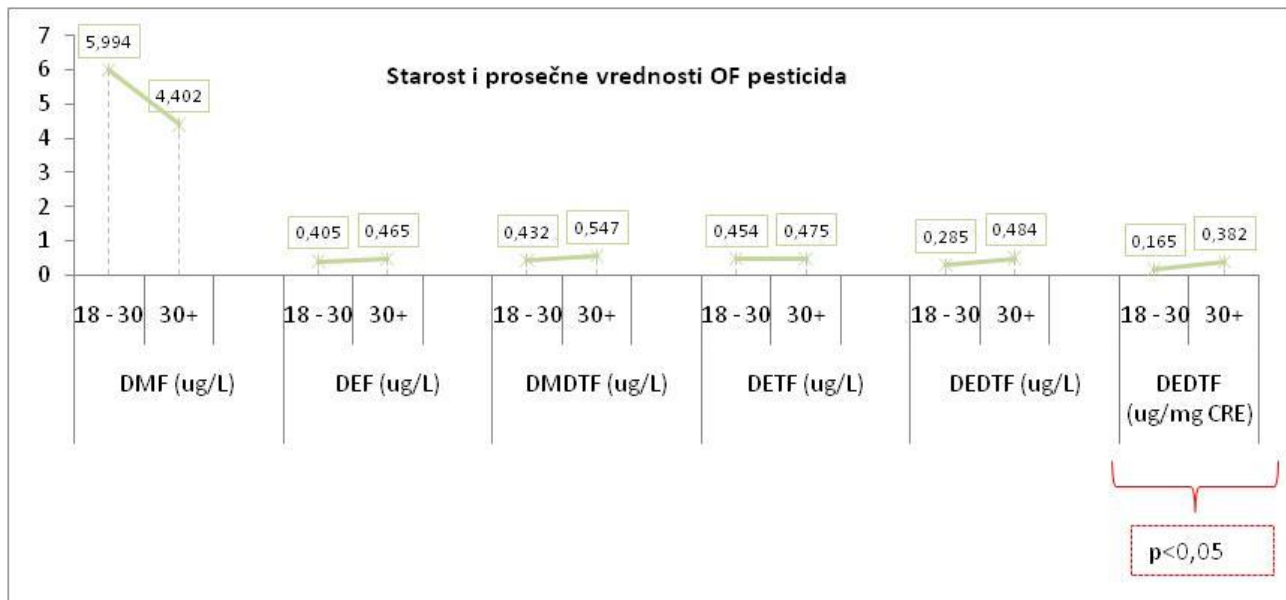
		Wald	p	OR	95 % Interval pouzdanosti	
					Donja granica	Gornja granica
Step 1	Mesto stanovanja	6,430	0,011	3,064	1,290	7,280
	Constant	5,720	0,017	,423		

Prema definisanim statističkim kriterijumima (p vrednost), izdvojen je jedan korak. Izdvojena je promenljiva: mesto stanovanja (Wald=6,43, p=0,011). Ova varijabla sama objašnjava 6,6 % varijanse zavisne promenljive (Cox & Snell R Square = 0,066). Varijable: jedinica stanovanja i konzumiranje alkohola nisu preskočile prag statističke značajnosti kada su se zajedno našle u istom modelu sa varijablom: mesto stanovanja. Dakle, u zajedničkom multivarijantnom modelu statističku značajnost pokazuje jedino varijabla mesto stanovanja, koja pokazuje da su majke koje žive u gradu u većem riziku da rode muške bebe sa nespuštenim testisima u odnosu na majke koje žive na selu.

4.4. Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod osoba sa različitim socio-demografskim i opštim karakteristikama

Nakon ispitanih razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe, kao i predikcije ishoda kriptorhizma, ispitali smo da li su sociodemografske varijable i opšte karakteristike ispitanica u statistički značajnoj vezi sa vrednostima metabolita OF pesticida.

Razlike su ispitane najpre na ukupnom uzorku, a zatim na poduzorcima eksperimentalne i kontrolne grupe.



Grafikon br. 19: Prosečne vrednosti dialkilsfosfata u odnosu na starosnu kategoriju svih ispitanica

Da li se prosečne vrednosti metabolita statistički značajno razlikuju s obzirom na starosnu kategoriju ispitanica ispitali smo t testom za velike nezavisne uzorke. Statistički značajna razlika postoji samo na: DEDTF (µg/mg CRE) ($t=2,479$, $df=101$, $p=0,015$). Starije ispitanice (30+) imaju više vrednosti ovog metabolita ($0,382 \pm 0,550$) u odnosu na ispitanice starosti 18 do 30 godina ($0,165 \pm 0,312$).

Tabela br. 20: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja s obzirom na starost, kontrolna grupa

	Godine		N	M	SD	T	df	p
	porodilje							
DMF (ug/L)	18 – 30	30	6,2677	6,6021	0,902	51	0,371	
	30+	23	4,7390	5,4040				
DMF (ug/mg CRE)	18 – 30	30	5,0407	6,9558	1,119	51	0,268	
	30+	23	3,2304	3,8981				
DEF (ug/L)	18 – 30	30	0,4193	0,4713	0,200	51	0,843	
	30+	23	0,3943	0,4243				
DEF (ug/mg CRE)	18 – 30	30	0,3296	0,3773	0,421	51	0,675	
	30+	23	0,2888	0,3076				
DMDTF (ug/L)	18 – 30	30	0,4210	0,5272	-0,167	51	0,868	
	30+	23	0,4448	0,4922				
DMDTF (ug/mg CRE)	18 – 30	30	0,3914	0,6055	-0,100	51	0,921	
	30+	23	0,4089	0,6567				
DETF (ug/L)	18 – 30	30	0,3320	0,5769	-0,973	51	0,335	
	30+	23	0,4957	0,6437				
DETF (ug/mg CRE)	18 – 30	30	0,2008	0,3521	-1,181	51	0,243	
	30+	23	0,3283	0,4344				
DEDTF (ug/L)	18 – 30	30	0,3190	0,5408	-0,904	51	0,370	
	30+	23	0,4683	0,6614				
DEDTF (ug/mg CRE)	18 – 30	30	0,1879	0,3215	-1,104	51	0,275	
	30+	23	0,3036	0,4421				

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t* - *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

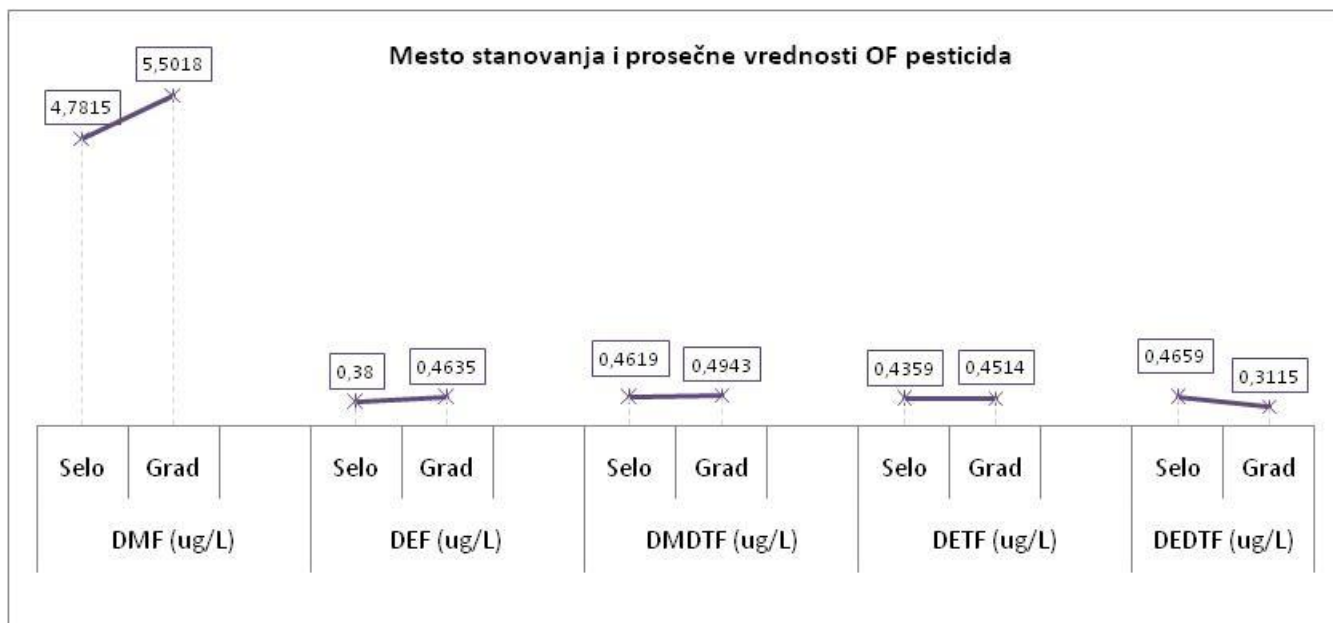
Razlike na prosečnim vrednostima metabolita OF pesticida ispitali smo i na poduzorku kontrolne grupe ispitanica. Ne postoji statistički značajna razlika između mlađih i starijih ispitanica kontrolne grupe, a na vrednostima metabolita OF pesticida.

Tabela br. 21: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja s obzirom na starost, eksperimentalna grupa

	Godine		N	M	SD	T	Df	p
	porodilje							
DMF (ug/L)	18 - 30	23	5,6365	7,9479	0,794	48	0,431	
	30+	27	4,1144	5,5485				
DMF (ug/mg CRE)	18 - 30	23	3,8130	5,0069	0,181	48	0,857	
	30+	27	3,5825	4,0146				
DEF (ug/L)	18 - 30	23	0,3865	0,5920	-0,822	48	0,415	
	30+	27	0,5252	0,5970				
DEF (ug/mg CRE)	18 - 30	23	0,3118	0,5340	-1,053	48	0,298	
	30+	27	0,4608	0,4667				
DMDTF (ug/L)	18 - 30	23	0,4461	0,5005	-1,164	48	0,250	
	30+	27	0,6337	0,6195				
DMDTF (ug/mg CRE)	18 - 30	23	0,3715	0,4423	-1,336	48	0,188	
	30+	27	0,5738	0,6002				
DETF (ug/L)	18 - 30	23	0,6130	0,7666	0,750	48	0,457	
	30+	27	0,4581	0,6939				
DETF (ug/mg CRE)	18 - 30	23	0,4608	0,5691	0,124	48	0,902	
	30+	27	0,4373	0,7399				
DEDTF (ug/L)	18 - 30	23	0,2409	0,5539	-1,509	48	0,138	
	30+	27	0,4970	0,6337				
DEDTF (ug/mg CRE)	18 - 30	23	0,1344	0,3042	-2,182	48	0,034	
	30+	27	0,4479	0,6283				

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Da li se prosečne vrednosti metabolita statistički značajno razlikuju u odnosu na starosnu kategoriju ispitanica eksperimentalne grupe ispitali smo t testom za velike nezavisne uzorke. Dobijeni rezultati slični su kao oni na ukupnom uzorku. Statistički značajna razlika postoji samo na: DEDTF (ug/mg CRE), ($t=2,182$, $df=48$, $p=0,034$). Starije ispitanice (30+) imaju više vrednosti ovog pesticida ($0,447 \pm 0,628$) u odnosu na ispitanice starosti 18 do 30 godina ($0,134 \pm 0,304$). Ostale vrednosti parametara slične su kod starijih i mlađih ispitanica eksperimentalne grupe.



Grafikon br. 20: Razlike u vrednostima dialkilsfosfata u zavisnosti od mesta stanovanja ispitanica

Da li se prosečne vrednosti metabolita OF pesticida statistički značajno razlikuju kod ispitanica koje žive u gradu i selu testirali smo t testom za velike nezavisne uzorke. Statistička značajnost ovog testa viša je od granične vrednosti od 0,05 na svim ispitanim parametrima, te možemo zaključiti da su vrednosti metabolita svih ispitanih OF pesticida slični kod ispitanica koje žive u gradu i onih koje žive na selu.

Tabela br. 22: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na mesto stanovanja, kontrolna grupa

	Mesto		N	M	SD	t	df	p
	stanovanja							
DMF (ug/L)	Selo		26	4,9756	5,8545	-0,733	51	0,467
	Grad		27	6,2096	6,3848			
DMF (ug/mg CRE)	Selo		26	4,4567	6,6101	0,244	51	0,808
	Grad		27	4,0610	5,1353			
DEF (ug/L)	Selo		26	0,3958	0,4076	-0,201	51	0,841
	Grad		27	0,4207	0,4902			
DEF (ug/mg CRE)	Selo		26	0,3378	0,3688	0,531	51	0,598
	Grad		27	0,2870	0,3279			
DMDTF (ug/L)	Selo		26	0,3835	0,4373	-0,670	51	0,506
	Grad		27	0,4774	0,5718			
DMDTF (ug/mg CRE)	Selo		26	0,3886	0,6625	-0,119	51	0,906
	Grad		27	0,4091	0,5931			
DETF (ug/L)	Selo		26	0,3796	0,5982	-0,273	51	0,786
	Grad		27	0,4256	0,6246			
DETF (ug/mg CRE)	Selo		26	0,2520	0,3979	-0,075	51	0,941
	Grad		27	0,2601	0,3922			
DEDTF (ug/L)	Selo		26	0,4350	0,6158	0,612	51	0,544
	Grad		27	0,3344	0,5811			
DEDTF (ug/mg CRE)	Selo		26	0,2923	0,4266	1,021	51	0,312
	Grad		27	0,1859	0,3265			

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

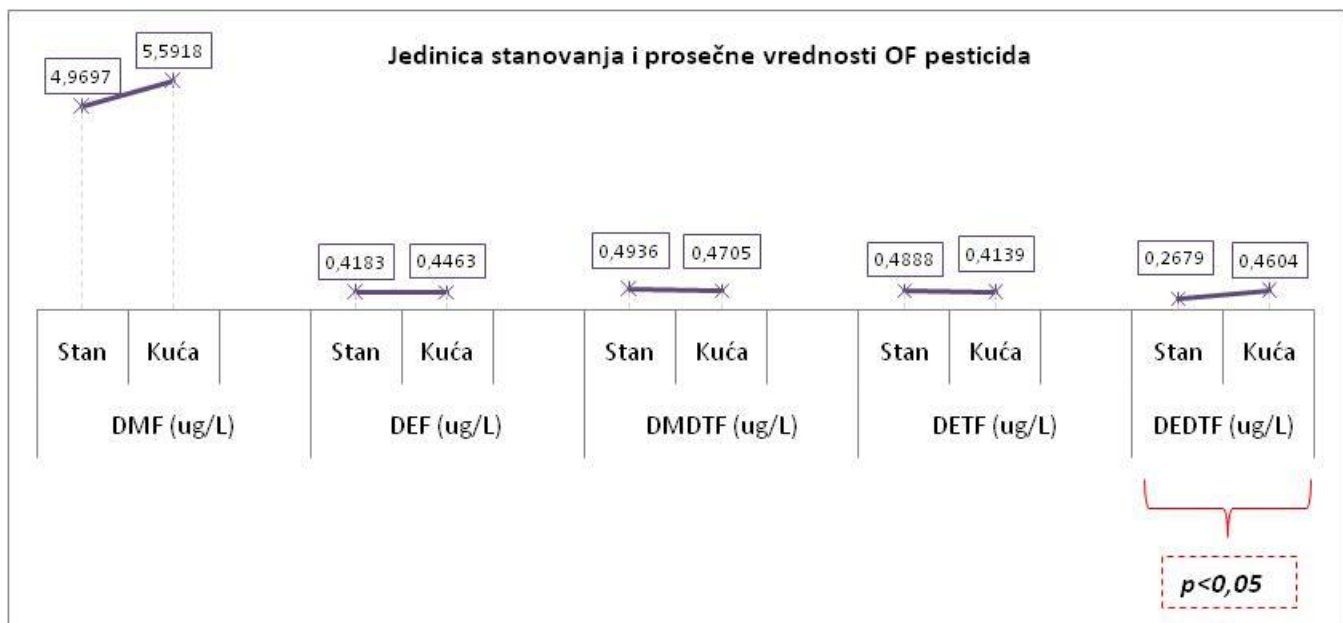
Analiza razlika između ispitanica iz grada i sa sela na prosečnim vrednostima OF pesticida ponovljena je na poduzorku kontrolne grupe. Testirane razlike nisu potvrđene ni u kontrolnoj grupi, te zaključujemo da se ispitanice kontrolne grupe koje žive u gradu i one koje žive na selu statistički značajno ne razlikuju na prosečnim vrednostima metabolita OF pesticida.

Tabela br. 23: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na mesto stanovanja, eksperimentalna grupa

	Mesto		N	M	SD	T	df	P
	stanovanja							
DMF (ug/L)	Selo		11	4,3227	5,1492	-0,288	47	0,775
	Grad		38	4,9989	7,2546			
DMF (ug/mg CRE)	Selo		11	2,8110	3,5347	-0,736	47	0,465
	Grad		38	3,9499	4,7509			
DEF (ug/L)	Selo		11	0,3427	0,5523	-0,734	47	0,467
	Grad		38	0,4939	0,6143			
DEF (ug/mg CRE)	Selo		11	0,1837	0,2606	-1,555	47	0,127
	Grad		38	0,4481	0,5429			
DMDTF (ug/L)	Selo		11	0,6473	0,5263	0,716	47	0,478
	Grad		38	0,5063	0,5875			
DMDTF (ug/mg CRE)	Selo		11	0,6318	0,6347	1,148	47	0,257
	Grad		38	0,4215	0,5046			
DETF (ug/L)	Selo		11	0,5691	0,8441	0,422	47	0,675
	Grad		38	0,4697	0,6392			
DETF (ug/mg CRE)	Selo		11	0,4699	0,7803	0,398	47	0,692
	Grad		38	0,3879	0,5435			
DEDTF (ug/L)	Selo		11	0,5391	0,6576	1,244	47	0,220
	Grad		38	0,2953	0,5474			
DEDTF (ug/mg CRE)	Selo		11	0,4416	0,6025	1,364	47	0,179
	Grad		38	0,2213	0,4294			

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Analiza razlika između ispitanica iz grada i sa sela na prosečnim vrednostima OF pesticida ponovljena je na poduzorku eksperimentalne grupe. Testirane razlike nisu potvrđene ni u ovoj podgrupi, te zaključujemo da se ispitanice eksperimentalne grupe koje žive u gradu i one koje žive na selu statistički značajno ne razlikuju na prosečnim vrednostima metabolita OF pesticida.



Grafikon br. 21: Vrednosti dialkilsfosfata kod ispitanica koje žive u stanu i kući

Da li su prosečne vrednosti metabolita OF pesticida statistički značajno različite kod ispitanica koje žive u kući i onih koje žive u stanu testirali smo *t* testom za velike nezavisne uzorke. Statistički značajna razlika postoji na: DEDTF (ug/mg CRE), ($t=2,071$, $df=97$, $p=0,041$). Statistička značajnost *t* testa je na nivou $p<0,05$ statističke značajnosti. Više vrednosti ovog

parametra zabeležene su kod ispitanica koje žive u kući ($0,3372 \pm 0,4901$) u odnosu na one koje žive u stanu ($0,1588 \pm 0,3102$). Razlike su testirane na ukupnom uzorku.

Tabela br. 24: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na jedinicu stanovanja, kontrolna grupa

	Jedinica						
	stanovanja	N	M	SD	T	df	P
DMF (ug/L)	Stan	17	6,3198	5,4707	0,583	51	0,563
	Kuća	36	5,2664	6,4260			
DMF (ug/mg CRE)	Stan	17	4,4344	4,7345	0,152	51	0,880
	Kuća	36	4,1705	6,3710			
DEF (ug/L)	Stan	17	0,3935	0,3997	-0,166	51	0,869
	Kuća	36	0,4156	0,4735			
DEF (ug/mg CRE)	Stan	17	0,2764	0,2991	-0,509	51	0,613
	Kuća	36	0,3287	0,3691			
DMDTF (ug/L)	Stan	17	0,5447	0,6173	1,120	51	0,268
	Kuća	36	0,3778	0,4465			
DMDTF (ug/mg CRE)	Stan	17	0,3949	0,4885	-0,033	51	0,974
	Kuća	36	0,4009	0,6825			
DETF (ug/L)	Stan	17	0,5429	0,6052	1,158	51	0,252
	Kuća	36	0,3369	0,6039			
DETF (ug/mg CRE)	Stan	17	0,3495	0,3954	1,199	51	0,236
	Kuća	36	0,2121	0,3869			
DEDTF (ug/L)	Stan	17	0,3812	0,6136	-0,022	51	0,983
	Kuća	36	0,3850	0,5945			
DEDTF (ug/mg CRE)	Stan	17	0,2095	0,3386	-0,374	51	0,710
	Kuća	36	0,2516	0,4006			

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Testiranje razlika između ispitanica koje žive u stanu i onih koje žive u kući ponovljeno je i na kontrolnoj grupi. Kada se analize rade samo na kontrolnoj grupi, statistički značajnih razlika nema ni na jednom parametru. Statistička značajnost t testa iznad je granične vrednosti od 0,05, te možemo zaključiti da su prosečne vrednosti metabolita OF pesticida slične kod onih ispitanica kontrolne grupe koje žive u stanu i u kući.

Tabela br. 25: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja s obzirom na jedinicu stanovanja, eksperimentalna grupa

	Jedinica stanovanja	N	M	SD	T	df	P
DMF (ug/L)	Stan	25	4,0516	5,7207	-1,023	44	0,312
	Kuća	21	6,1495	8,1470			
DMF (ug/mg CRE)	Stan	25	3,2902	3,9509	-0,834	44	0,409
	Kuća	21	4,4209	5,2396			
DEF (ug/L)	Stan	25	0,4352	0,5425	-0,355	44	0,724
	Kuća	21	0,4990	0,6767			
DEF (ug/mg CRE)	Stan	25	0,4144	0,5273	0,315	44	0,754
	Kuća	21	0,3668	0,4910			
DMDTF (ug/L)	Stan	25	0,4588	0,5901	-0,991	44	0,327
	Kuća	21	0,6295	0,5722			
DMDTF (ug/mg CRE)	Stan	25	0,3866	0,5059	-1,071	44	0,290
	Kuća	21	0,5594	0,5885			
DETF (ug/L)	Stan	25	0,4520	0,6370	-0,458	44	0,649
	Kuća	21	0,5457	0,7505			
DETF (ug/mg CRE)	Stan	25	0,3807	0,5545	-0,336	44	0,738
	Kuća	21	0,4411	0,6634			
DEDTF (ug/L)	Stan	25	0,1908	0,4533	-2,413	44	0,020
	Kuća	21	0,5895	0,6626			

DEDTF (ug/mg CRE)	Stan	25	0,1243	0,2913	-2,663	44	0,011
	Kuća	21	0,4838	0,5966			

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Razlike između ispitanica koje žive u kući i stanu na prosečnim vrednostima metabolita OF pesticida nisu potvrđene na kontrolnoj grupi, ali zato jesu u okviru eksperimentalne grupe i to na dva parametra: DEDTF (ug/L) ($t=2,413$, $df=44$, $p=0,020$) i DEDTF (ug/mg CRE) ($t=2,663$, $df=44$, $p=0,011$). Više vrednosti DEDTF (ug/L) zabeležene su kod ispitanica koje žive u kući ($0,5895 \pm 0,6626$) u odnosu na one koje žive u stanu ($0,1908 \pm 0,4533$). Više vrednosti i metabolita OF pesticida DEDTF (ug/mg CRE) zabeležene su kod ispitanica koje žive u kući ($0,4838 \pm 0,5966$) u odnosu na one koje žive u stanu ($0,1243 \pm 0,2913$).

Tabela br. 26: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na hormonsku terapiju, svi ispitanici

	Hormoni	N	M	SD	t	df	P
DMF (ug/L)	Ne	82	5,366	6,534	0,453	101	0,651
	Da	21	4,6543	5,9383			
DMF (ug/mg CRE)	Ne	82	4,0189	5,3713	0,149	101	0,882
	Da	21	3,8286	4,5937			
DEF (ug/L)	Ne	82	0,424	0,5028	-0,389	101	0,698
	Da	21	0,4738	0,5991			
DEF (ug/mg CRE)	Ne	82	0,3552	0,4408	0,201	101	0,841
	Da	21	0,3341	0,3783			
DMDTF (ug/L)	Ne	82	0,4643	0,5507	-0,869	101	0,387
	Da	21	0,579	0,4941			
DMDTF (ug/mg CRE)	Ne	82	0,414	0,5892	-0,849	101	0,398
	Da	21	0,5349	0,5527			

DETF (ug/L)	Ne	82	0,4043	0,6399	-1,83	101	0,070
	Da	21	0,699	0,7297			
DETF (ug/mg CRE)	Ne	82	0,2844	0,4544	-2,451	101	0,016
	Da	21	0,6031	0,7697			
DEDTF (ug/L)	Ne	82	0,3507	0,5765	-1,035	101	0,303
	Da	21	0,5019	0,6745			
DEDTF (ug/mg CRE)	Ne	82	0,2281	0,3764	-1,866	101	0,065
	Da	21	0,4332	0,6678			

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Da li su prosečne vrednosti metabolita OF pesticida statistički značajno različite kod ispitanica koje jesu ili nisu na hormonskoj terapiji testirali smo *t* testom za velike nezavisne uzorke. Statistički značajna razlika postoji na: DETF (ug/mg CRE), ($t=2,451$, $df=101$, $p=0,016$). Statistička značajnost *t* testa je na nivou $p<0,05$ statističke značajnosti. Više vrednosti ovog parametra zabeležene su kod ispitanica koje su bile na hormonskoj terapiji ($0,6031 \pm 0,7697$) u odnosu na one koje nisu bile ($0,2844 \pm 0,4544$). Razlike su testirane na ukupnom uzorku.

Tabela br. 27: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na hormonsku terapiju, kontrolna grupa

	Hormoni	N	M	SD	T	df	p
DMF (ug/L)	Ne	46	5,7864	6,2773	0,553	51	0,582
	Da	7	4,4071	5,0365			
DMF (ug/mg CRE)	Ne	46	4,2032	5,8354	-0,164	51	0,870
	Da	7	4,5960	6,4133			
DEF (ug/L)	Ne	46	0,4180	0,4175	0,395	51	0,694
	Da	7	0,3457	0,6498			
DEF (ug/mg	Ne	46	0,3351	0,3518	1,256	51	0,215

CRE)	Da	7	0,1596	0,2810			
DMDTF (ug/L)	Ne	46	0,4457	0,5186	0,523	51	0,603
	Da	7	0,3371	0,4511			
DMDTF (ug/mg CRE)	Ne	46	0,4255	0,6562	0,792	51	0,432
	Da	7	0,2249	0,2902			
DETF (ug/L)	Ne	46	0,4109	0,6126	0,239	51	0,812
	Da	7	0,3514	0,6064			
DETF (ug/mg CRE)	Ne	46	0,2691	0,4051	0,613	51	0,543
	Da	7	0,1712	0,2935			
DEDTF (ug/L)	Ne	46	0,3896	0,6017	0,180	51	0,858
	Da	7	0,3457	0,5904			
DEDTF (ug/mg CRE)	Ne	46	0,2481	0,3913	0,488	51	0,628
	Da	7	0,1725	0,3021			

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Testiranje razlika između ispitanica koje su bile na hormonskoj terapiji i onih koje nisu bile, ali u okviru zdravih kontrola nisu potvrđene.

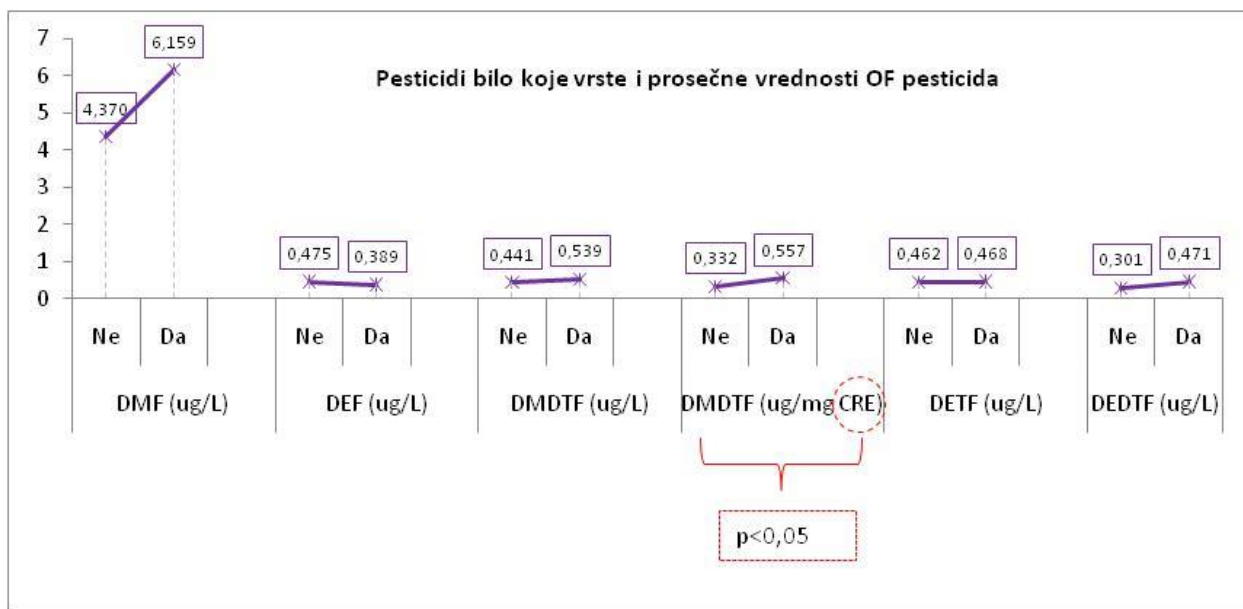
Tabela br. 28: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na hormonsku terapiju, eksperimentalna grupa

	Hormoni	N	M	SD	t	df	P
DMF (ug/L)	Ne	36	4,8289	6,9002	0,024	48	0,981
	Da	14	4,7779	6,5188			
DMF (ug/mg CRE)	Ne	36	3,7833	4,7839	0,239	48	0,812
	Da	14	3,4449	3,6064			
DEF (ug/L)	Ne	36	0,4317	0,6007	-0,565	48	0,575
	Da	14	0,5379	0,5865			
DEF (ug/mg	Ne	36	0,3809	0,5379	-0,254	48	0,800

CRE)	Da	14	0,4213	0,3990			
DMDTF (ug/L)	Ne	36	0,4881	0,5958	-1,185	48	0,242
	Da	14	0,7000	0,4842			
DMDTF (ug/mg CRE)	Ne	36	0,3994	0,4995	-1,750	48	0,086
	Da	14	0,6899	0,5946			
DETF (ug/L)	Ne	36	0,3958	0,6819	-2,167	48	0,035
	Da	14	0,8729	0,7429			
DETF (ug/mg CRE)	Ne	36	0,3039	0,5159	-2,621	48	0,012
	Da	14	0,8191	0,8491			
DEDTF (ug/L)	Ne	36	0,3011	0,5470	-1,478	48	0,146
	Da	14	0,5800	0,7206			
DEDTF (ug/mg CRE)	Ne	36	0,2026	0,3604	-2,272	48	0,028
	Da	14	0,5635	0,7676			

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Na poduzorku uzoraka testirane su razlike između ispitanica koje su bila na hormonskoj terapiji i onih koje nisu na prosečnim vrednostima metabolita OF pesticida. Razlike su potvrđene na parametrima: DETF (ug/L) ($t=2,167$, $df=48$, $p=0,035$), DETF (ug/mg CRE) ($t=2,621$, $df=48$, $p=0,012$) i DEDTF (ug/mg CRE) ($t=2,272$, $df=48$, $p=0,028$). Svi parametri su viši kod eksperimentalne u odnosu na kontrolnu grupu. DETF (ug/L) ($0,8729 \pm 0,7429$ vs. $0,3958 \pm 0,6819$), DETF (ug/mg CRE) ($0,8191 \pm 0,8491$ vs. $0,3039 \pm 0,5159$) i DEDTF (ug/mg CRE) ($0,5635 \pm 0,7676$ vs. $0,2026 \pm 0,3604$).



Grafikon br. 22: Razlike u vrednosti metabolita OF pesticida u zavisnosti od poznate izloženosti pesticidima

DMDTF (ug/mg CRE) je jedini metabolit OF pesticida čije vrednosti su statistički značajne u grupi onih žena koje su bile izložene pesticidima bilo koje vrste i onih koje nisu ($t=1,987$, $df=101$, $p=0,050$). Više vrednosti parametra DMDTF (ug/mg CRE) zabeležene su kod žena koje su bile izložene pesticidama ($0,5565 \pm 0,6732$) u odnosu na one koje nisu bile izložene ($0,3318 \pm 0,4642$). Razlike su testirane na ukupnom uzorku.

Tabela br. 29: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na pesticide bile koje vrste, kontrolna grupa

	Pesticidi						
	bilo koje vrste	N	M	SD	t	df	P
DMF (ug/L)	Ne	26	5,0627	5,7406	-0,630	51	0,531
	Da	27	6,1258	6,4988			
DMF (ug/mg CRE)	Ne	26	3,2610	4,1793	-1,220	51	0,228
	Da	27	5,2124	7,0519			
DEF (ug/L)	Ne	26	0,4585	0,4902	0,795	51	0,430
	Da	27	0,3604	0,4055			
DEF (ug/mg CRE)	Ne	26	0,3214	0,3327	0,195	51	0,846
	Da	27	0,3027	0,3647			
DMDTF (ug/L)	Ne	26	0,3927	0,5906	-0,540	51	0,592
	Da	27	0,4685	0,4207			
DMDTF (ug/mg CRE)	Ne	26	0,2592	0,4451	-1,630	51	0,109
	Da	27	0,5336	0,7384			
DETF (ug/L)	Ne	26	0,4438	0,6331	0,477	51	0,635
	Da	27	0,3637	0,5887			
DETF (ug/mg CRE)	Ne	26	0,2676	0,3935	0,206	51	0,837
	Da	27	0,2452	0,3962			
DEDTF (ug/L)	Ne	26	0,3465	0,5875	-0,444	51	0,659
	Da	27	0,4196	0,6107			
DEDTF (ug/mg CRE)	Ne	26	0,1887	0,3230	-0,931	51	0,356
	Da	27	0,2857	0,4269			

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Tabela br. 30: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na izloženost pesticidima bilo koje vrste, eksperimentalna grupa

	Pesticidi						
	bilo koje vrste	N	M	SD	t	df	P
DMF (ug/L)	Ne	28	3,7261	3,9930	-1,299	48	0,200
	Da	22	6,2000	9,0318			
DMF (ug/mg CRE)	Ne	28	3,2081	3,1025	-0,859	48	0,395
	Da	22	4,3000	5,7596			
DEF (ug/L)	Ne	28	0,4911	0,5847	0,396	48	0,694
	Da	22	0,4236	0,6144			
DEF (ug/mg CRE)	Ne	28	0,4646	0,5507	1,160	48	0,252
	Da	22	0,3001	0,4192			
DMDTF (ug/L)	Ne	28	0,4857	0,5859	-0,861	48	0,394
	Da	22	0,6259	0,5527			
DMDTF (ug/mg CRE)	Ne	28	0,3991	0,4794	-1,215	48	0,230
	Da	22	0,5845	0,5996			
DETF (ug/L)	Ne	28	0,4779	0,6892	-0,563	48	0,576
	Da	22	0,5950	0,7793			
DETF (ug/mg CRE)	Ne	28	0,4090	0,6336	-0,469	48	0,641
	Da	22	0,4979	0,7047			
DEDTF (ug/L)	Ne	28	0,2579	0,5196	-1,623	48	0,111
	Da	22	0,5336	0,6825			
DEDTF (ug/mg CRE)	Ne	28	0,2084	0,4534	-1,464	48	0,150
	Da	22	0,4250	0,5932			

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Kada se razlike testiraju zasebno na uzorku zdravih kontrola i uzoraka, a između žena koje su bile izložene pesticidima bilo koje vrste i onih koje nisu bile izložene pesticidima, statistički značajne razlike nisu potvrđene ni na jednom metabolitu OF pesticida. Dakle, rezultati koji su dobijeni na ukupnom uzorku, nisu potvrđeni na poduzorcima.



Grafikon br. 23: Posedovanje kućnih ljubimaca i prosečne vrednosti OF pesticida na ukupnom uzorku

Prosečna vrednost DEDTF (ug/L) statistički je značajno različita kod žena koje su se izjasnile da poseduju kućnog ljubimca i onih koje ne poseduju ($t=2,188$, $df=101$, $p=0,031$). Statistički značajna razlika zabeležena je na nivou 0,05 statističke značajnosti. Više prosečne vrednosti DEDTF (ug/L) ostvaruju ispitanice koje imaju kućne ljubimce ($0,5251 \pm 0,6381$) u odnosu na ispitanice koje nemaju kućne ljubimce ($0,2702 \pm 0,5435$).

Tabela br. 31: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na posedovanje kućnih ljubimaca, kontrolna grupa

	Kućni ljubimci						
		N	M	SD	T	df	P
DMF (ug/L)	Ne	27	5,493185	6,2240563	-0,134	51	0,894
	Da	26	5,719615	6,0960567			
DMF (ug/mg CRE)	Ne	27	3,522000	4,9988055	-0,928	51	0,358
	Da	26	5,016408	6,6356783			
DEF (ug/L)	Ne	27	0,342593	0,4714103	-1,095	51	0,279
	Da	26	0,476923	0,4191589			
DEF (ug/mg CRE)	Ne	27	0,237032	0,3131463	-1,630	51	0,109
	Da	26	0,389648	0,3673061			
DMDTF (ug/L)	Ne	27	0,382963	0,4638618	-0,703	51	0,485
	Da	26	0,481538	0,5540519			
DMDTF (ug/mg CRE)	Ne	27	0,366979	0,6197309	-0,379	51	0,706
	Da	26	0,432267	0,6350323			
DETF (ug/L)	Ne	27	0,369630	0,5888416	-0,405	51	0,687
	Da	26	0,437692	0,6337274			
DETF (ug/mg CRE)	Ne	27	0,238241	0,3935217	-0,337	51	0,738
	Da	26	0,274740	0,3956836			
DEDTF (ug/L)	Ne	27	0,281481	0,5397699	-1,284	51	0,205
	Da	26	0,490000	0,6401125			
DEDTF (ug/mg CRE)	Ne	27	0,168084	0,3368248	-1,383	51	0,173
	Da	26	0,310827	0,4123752			

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Tabela br. 32: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na posedovanje kućnih ljubimaca, eksperimentalna grupa

	Kućni ljubimci						
		N	M	SD	T	df	P
DMF (ug/L)	Ne	31	3,760968	5,2786143	-1,429	48	0,159
	Da	19	6,533684	8,4736357			
DMF (ug/mg CRE)	Ne	31	3,194256	3,8065213	-1,003	48	0,321
	Da	19	4,494968	5,3572670			
DEF (ug/L)	Ne	31	0,484839	0,5691097	0,354	48	0,725
	Da	19	0,423158	0,6434633			
DEF (ug/mg CRE)	Ne	31	0,458075	0,5286888	1,197	48	0,237
	Da	19	0,284762	0,4392353			
DMDTF (ug/L)	Ne	31	0,484839	0,5468935	-0,991	48	0,327
	Da	19	0,649474	0,6071104			
DMDTF (ug/mg CRE)	Ne	31	0,439247	0,5188209	-0,692	48	0,492
	Da	19	0,548357	0,5755962			
DETF (ug/L)	Ne	31	0,489677	0,7113015	-0,491	48	0,626
	Da	19	0,594211	0,7614921			
DETF (ug/mg CRE)	Ne	31	0,442442	0,6758883	-0,077	48	0,939
	Da	19	0,457433	0,6522679			
DEDTF (ug/L)	Ne	31	0,260323	0,5554727	-1,812	48	0,076
	Da	19	0,573158	0,6496499			
DEDTF (ug/mg CRE)	Ne	31	0,225467	0,5162522	-1,357	48	0,181
	Da	19	0,431316	0,5283141			

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Kada se razlike testiraju zasebno na uzorku zdravih kontrola i uzoraka, a između žena koje imaju i nemaju kućne ljubimce, statistički značajne razlike nisu potvrđene na vrednostima ni jednog metabolita OF pesticida. Dakle, rezultati koji su dobijeni na ukupnom uzorku, nisu potvrđeni na poduzorcima.

Tabela br. 33: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na poreklo voća koje konzumiraju, svi ispitanici

	Poreklo voća												F	p
	Domaće			Kupljeno			Mešano			Ukupno (Σ)				
	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD		
DMF (ug/L)	15	5,0033	4,9248	44	4,2391	4,8105	44	6,2770	7,9900	103	5,2209	6,3954	1,130	0,327
DMF (ug/mg CRE)	15	4,1850	4,6768	44	3,6560	4,2265	44	4,2343	6,2452	103	3,9801	5,2014	0,147	0,863
DEF (ug/L)	15	0,3107	0,4268	44	0,4586	0,5221	44	0,4518	0,5531	103	0,4342	0,5211	0,490	0,614
DEF (ug/mg CRE)	15	0,2446	0,3560	44	0,4246	0,4919	44	0,3134	0,3723	103	0,3509	0,4271	1,295	0,278
DMDTF (ug/L)	15	0,4273	0,4905	44	0,4282	0,5391	44	0,5677	0,5564	103	0,4877	0,5393	0,844	0,433
DMDTF (ug/mg CRE)	15	0,3079	0,3770	44	0,4127	0,6139	44	0,5092	0,6057	103	0,4387	0,5814	0,743	0,478
DETF (ug/L)	15	0,4587	0,6772	44	0,4036	0,6252	44	0,5270	0,7105	103	0,4644	0,6662	0,373	0,689
DETF (ug/mg CRE)	15	0,2946	0,4421	44	0,3407	0,5748	44	0,3766	0,5551	103	0,3493	0,5448	0,134	0,875
DEDTF (ug/L)	15	0,3380	0,5945	44	0,3166	0,5659	44	0,4614	0,6323	103	0,3816	0,5974	0,688	0,505
DEDTF (ug/mg CRE)	15	0,2033	0,3553	44	0,2395	0,4554	44	0,3231	0,4866	103	0,2699	0,4548	0,555	0,576

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *F*- Jednofaktorska analiza varijanse; *p* - statistička značajnost

Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) testirali smo da li postoji statistički značajna razlika između ispitanica koje konzumiraju domaće, kupljeno ili mešano voće, a u odnosu na prosečne vrednosti metabolita OF pesticida. ANOVA test ne pokazuje statističku značajnost, tj. pokazuje da su prosečne vrednosti merenih metabolita slične kod tri poređene grupe. Razlike su testirane na ukupnom uzorku.

Tabela br. 34: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na poreklo voća koje konzumiraju, kontrolna grupa

	Poreklo voća												F	P
	Domaće			Kupljeno			Mešano			Ukupno (Σ)				
	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD		
DMF (ug/L)	9	4,7122	5,2067	18	6,0078	5,6763	26	5,6337	6,8182	53	5,6043	6,1032	0,131	0,877
DMF (ug/mg CRE)	9	3,9887	5,1915	18	4,6485	5,0339	26	4,0750	6,7213	53	4,2551	5,8508	0,060	0,942
DEF (ug/L)	9	0,3256	0,4107	18	0,4144	0,4166	26	0,4331	0,4912	53	0,4085	0,4474	0,189	0,828
DEF (ug/mg CRE)	9	0,2436	0,3397	18	0,3263	0,3321	26	0,3256	0,3678	53	0,3119	0,3462	0,205	0,816
DMDTF (ug/L)	9	0,2789	0,4349	18	0,3806	0,4618	26	0,5192	0,5587	53	0,4313	0,5076	0,882	0,420
DMDTF (ug/mg CRE)	9	0,1538	0,2310	18	0,4143	0,7203	26	0,4733	0,6384	53	0,3990	0,6221	0,887	0,418
DETF (ug/L)	9	0,3356	0,6665	18	0,3800	0,5542	26	0,4423	0,6403	53	0,4030	0,6063	0,119	0,888
DETF (ug/mg CRE)	9	0,1585	0,3146	18	0,2633	0,3984	26	0,2850	0,4176	53	0,2561	0,3912	0,345	0,710
DEDTF (ug/L)	9	0,3344	0,6644	18	0,3667	0,6113	26	0,4127	0,5818	53	0,3838	0,5948	0,067	0,936
DEDTF (ug/mg CRE)	9	0,1580	0,3135	18	0,2485	0,4344	26	0,2586	0,3691	53	0,2381	0,3790	0,239	0,789

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *F*- Jednofaktorska analiza varijanse; *p* - statistička značajnost

Tabela br. 35: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na poreklo voća koje konzumiraju, eksperimentalna grupa

	Poreklo voća												F	p
	Domaće			Kupljeno			Mešano			Ukupno (Σ)				
	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD		
DMF (ug/L)	6	5,4400	4,9147	26	3,0146	3,7523	18	7,2061	9,5690	50	4,8146	6,7293	2,195	0,123
DMF (ug/mg CRE)	6	4,4795	4,2363	26	2,9688	3,5062	18	4,4645	5,6677	50	3,6885	4,4521	0,699	0,502
DEF (ug/L)	6	0,2883	0,4891	26	0,4892	0,5902	18	0,4789	0,6464	50	0,4614	0,5927	0,284	0,754
DEF (ug/mg CRE)	6	0,2461	0,4126	26	0,4926	0,5740	18	0,2959	0,3886	50	0,3922	0,4992	1,123	0,334
DMDTF (ug/L)	6	0,6500	0,5215	26	0,4612	0,5934	18	0,6378	0,5615	50	0,5474	0,5701	0,611	0,547
DMDTF (ug/mg CRE)	6	0,5392	0,4535	26	0,4116	0,5434	18	0,5610	0,5691	50	0,4807	0,5379	0,440	0,646
DETF (ug/L)	6	0,6433	0,7107	26	0,4200	0,6803	18	0,6494	0,8044	50	0,5294	0,7248	0,607	0,549
DETF (ug/mg CRE)	6	0,4988	0,5527	26	0,3944	0,6731	18	0,5089	0,7010	50	0,4481	0,6603	0,174	0,841
DEDTF (ug/L)	6	0,3433	0,5320	26	0,2819	0,5419	18	0,5317	0,7103	50	0,3792	0,6062	0,911	0,409
DEDTF (ug/mg CRE)	6	0,2714	0,4323	26	0,2333	0,4778	18	0,4162	0,6190	50	0,3037	0,5253	0,649	0,527

N-broj ispitanika; M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija; F- Jednofaktorska analiza varijanse; p - statistička značajnost

Nakon testiranih razlika između ispitanica koje konzumiraju domaće, kupljeno ili mešano voće, a s obzirom na prosečne vrednosti metabolita OF pesticida na ukupnom uzorku, isto testiranje ponovljeno je i na poduzorcima kontrola i uzoraka. Ponovljen je rezultat dobijen na ukupnom uzorku. Razlike nisu pronađene. Dakle, i ispitanice eksperimentalne i kontrolne grupe imaju slične vrednosti pesticida bez obzira na poreklo voća koje konzumiraju.

Tabela br. 36: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na konzumiranje pojedinog voća, svi ispitanici

		DMF		DEF		DMDTF		DETF		DEDTF	
		DMF (ug/L)	(ug/mg CRE)	DEF (ug/L)	(ug/mg CRE)	DMDTF (ug/L)	(ug/mg CRE)	DETF (ug/L)	(ug/mg CRE)	DEDTF (ug/L)	(ug/mg CRE)
banane, narandže,	M	5,3012	4,3006	0,4669	0,3803	0,5243	0,4981	0,4909	0,3860	0,3969	0,2950
	SD	6,8189	5,7518	0,5563	0,4608	0,5768	0,6633	0,7075	0,6074	0,6165	0,4988
limun, kivi, mandarine, grejp, ananas, nar	T	-0,8613	-0,8154	-1,0770	-1,2319	-1,3890	-1,6315	-0,7375	-1,0503	-0,5690	-0,8937
	P	0,3913	0,4169	0,2843	0,2211	0,1682	0,1062	0,4627	0,2963	0,5707	0,3738
Jabuke	M	5,3305	4,0931	0,3637	0,2692	0,4778	0,4216	0,4017	0,2586	0,3668	0,2441
	SD	6,9942	5,0877	0,5147	0,3695	0,5764	0,5955	0,6710	0,4341	0,6020	0,4182
	T	-0,8242	-0,2321	1,4993	2,1737	-0,1407	0,2002	1,0336	2,0348	0,1373	0,6260
	P	0,4120	0,8170	0,1372	0,0323	0,8884	0,8417	0,3040	0,0447	0,8911	0,5328
Grožđe	M	5,6623	4,2068	0,3417	0,2443	0,4672	0,3706	0,4797	0,3294	0,3614	0,2479
	SD	7,3691	5,2710	0,4910	0,3533	0,4943	0,4233	0,6330	0,4508	0,6063	0,4494
	T	-0,7506	-0,2537	1,0175	1,4537	0,0536	0,6525	-0,2237	0,1861	0,1285	0,2630
	P	0,4548	0,8003	0,3116	0,1494	0,9574	0,5157	0,8235	0,8528	0,8980	0,7932
Kruške	M	3,5360	2,6753	0,3370	0,3106	0,3880	0,4361	0,5140	0,5016	0,3700	0,3475
	SD	5,9247	4,1698	0,4967	0,4385	0,4699	0,5989	0,6680	0,7157	0,5872	0,6046
	T	1,0846	1,2411	0,8353	0,3651	0,7720	-0,0429	-0,4299	-1,4269	0,0275	-0,8903
	P	0,2809	0,2177	0,4057	0,7158	0,4421	0,9659	0,6683	0,1570	0,9781	0,3756
lubnica i dinja	M	4,1172	3,8004	0,4246	0,3647	0,4573	0,4717	0,5357	0,4583	0,3530	0,2849
	SD	5,5603	6,1937	0,5215	0,4909	0,5325	0,6343	0,6976	0,6732	0,6008	0,5277
	T	0,9697	0,2809	0,0278	-0,3884	0,2059	-0,5305	-0,9175	-1,5991	0,2644	-0,3114
	P	0,3347	0,7794	0,9779	0,6986	0,8373	0,5970	0,3612	0,1132	0,7921	0,7562
Šljive	M	3,9707	3,4658	0,3221	0,3158	0,4829	0,5148	0,2729	0,2470	0,3079	0,2299
	SD	5,7992	5,1837	0,5259	0,4771	0,5193	0,5785	0,5480	0,5112	0,5073	0,3848
	T	0,5955	0,3977	0,7837	0,2463	-0,0818	-0,5682	1,1042	0,7183	0,4439	0,3232
	P	0,5530	0,6917	0,4352	0,8060	0,9350	0,5713	0,2724	0,4743	0,6581	0,7473
Kajsije	M	2,4406	1,9672	0,3435	0,2694	0,4312	0,4254	0,2229	0,2483	0,1224	0,1552
	SD	3,4680	2,8189	0,5356	0,3955	0,6830	0,6661	0,5008	0,6403	0,3454	0,4780
	T	1,7773	1,7375	0,6993	0,7563	0,3374	0,0422	1,5883	0,7969	1,9490	1,1102
	P	0,0788	0,0856	0,4861	0,4514	0,7366	0,9665	0,1156	0,4275	0,0543	0,2698
breskve i nektarine	M	4,1768	3,4757	0,3956	0,3390	0,4940	0,4748	0,4181	0,3718	0,3467	0,2964
	SD	5,1609	4,2845	0,5381	0,4802	0,5697	0,6114	0,6249	0,6252	0,5591	0,5263
	T	1,1375	0,9526	0,5631	0,0817	-0,3988	-0,7234	0,5548	-0,4659	0,4388	-0,6415
	P	0,2582	0,3433	0,5747	0,9350	0,6910	0,4713	0,5804	0,6424	0,6618	0,5228

Jagode	M	3,3655	2,6031	0,3705	0,2946	0,3977	0,4223	0,3750	0,2910	0,3459	0,2751
	SD	5,2026	3,9232	0,4477	0,3454	0,4589	0,6044	0,6714	0,5977	0,5950	0,5109
	T	1,2990	1,3946	0,5550	0,5835	0,7251	0,0775	0,6430	0,5239	0,2450	-0,0993
	P	0,1972	0,1665	0,5802	0,5610	0,4702	0,9384	0,5218	0,6016	0,8070	0,9211
maline i kupine	M	6,7650	4,1492	0,7400	0,4712	0,7530	0,6624	0,8100	0,5566	0,7200	0,4889
	SD	7,0643	4,3676	0,7382	0,4828	0,4369	0,4721	0,9660	0,7862	0,7926	0,6260
	T	-0,9641	-0,0955	-1,9756	-0,9767	-1,7431	-1,3031	-1,7757	-1,2788	-1,9801	-1,6415
	P	0,3375	0,9241	0,0512	0,3313	0,0846	0,1958	0,0791	0,2042	0,0506	0,1041
višnje i trešnje	M	5,3818	4,5538	0,5200	0,4131	0,5264	0,5932	0,3827	0,2802	0,4145	0,2959
	SD	7,3274	6,3025	0,6530	0,5036	0,5283	0,7364	0,6585	0,4866	0,5772	0,4138
	T	-0,2551	-0,3655	-0,6101	-0,5630	-0,3514	-0,9600	0,3830	0,4136	-0,2437	-0,2254
	P	0,7992	0,7156	0,5433	0,5748	0,7260	0,3395	0,7026	0,6801	0,8080	0,8222
Smokve	M	3,1900	1,4570	0,2167	0,0990	0,5433	0,5172	0,5233	0,2390	0,5233	0,2390
	SD	5,5252	2,5235	0,3753	0,1714	0,5260	0,5370	0,9064	0,4140	0,9064	0,4140
	T	0,4720	0,8309	0,6839	0,9754	-0,2298	-0,2534	-0,1745	0,3366	-0,4424	0,1055
	P	0,6381	0,4081	0,4958	0,3319	0,8187	0,8005	0,8619	0,7371	0,6592	0,9162

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Nakon ispitanih razlika između ispitanica koje konzumiraju voće različitog porekla u vrednostima metabolita OF pesticida, ispitali smo da li se ispitanice razlikuju i u odnosu na konzumiranje pojedinih vrsta voća. Popunjavajući upitnik, ispitanice su imale mogućnost da se izjasne koje vrste voća su konzumirale tokom trudnoće.

Na ukupnom uzorku, one ispitanice koje nisu konzumirale jabuke, imaju povišene vrednosti DEF (ug/mg CRE) ($t=2,173$, $p=0,032$) i DETF (ug/mg CRE) ($t=2,034$, $p=0,047$) u odnosu na one koje su konzumirale ovo voće. Prosečna vrednost metabolita DEF (ug/mg CRE) kod onih ispitanica koje nisu konzumirale jabuke je $0,468 \pm 0,5211$ u odnosu na one koje su konzumirale ovo voće $0,269 \pm 0,369$. I vrednost DETF (ug/mg CRE) je viša kod ispitanica koje nisu konzumirale jabuke $0,494 \pm 0,696$ u odnosu na one koje su konzumirale $0,258 \pm 0,434$.

Razlike su uočene i između onih ispitanica koje su konzumirale maline i kupine u odnosu na one koje nisu na metabolitima: DEF (ug/L) ($t=1,975$, $p=0,051$) i DEDTF (ug/L) ($t=1,98$, $p=0,050$). Viša vrednost metabolita DEF (ug/L) je kod onih ispitanica koje su konzumirale maline i kupine ($0,740 \pm 0,738$) u odnosu na one koje nisu konzumirale ovo voće ($0,389 \pm 0,503$). I vrednosti metabolita DEDTF (ug/L) su više kod onih koje su konzumirale maline i kupine ($0,720 \pm 0,792$) u odnosu na one koji nisu ($0,332 \pm 0,558$).

Tabela br. 37: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na konzumiranje pojedinog voća, kontrolna grupa

		DMF (ug/L)	DMF (ug/mg CRE)	DEF (ug/L)	DEF (ug/mg CRE)	DMDTF (ug/L)	DMDTF (ug/mg CRE)	DETF (ug/L)	DETF (ug/mg CRE)	DEDTF (ug/L)	DEDTF (ug/mg CRE)
banane, narandže, limun, kivi, mandarine, grejp, ananas, nar	M	4,8641	4,3604	0,4100	0,3238	0,4206	0,4569	0,3813	0,2457	0,3274	0,2062
	SD	6,2107	6,7413	0,4823	0,3800	0,5347	0,7597	0,6232	0,4054	0,5692	0,3690
	T	0,230	-0,062	-0,384	-0,4	-0,456	-1,111	0,154	0,057	0,518	0,376
	P	0,819	0,951	0,703	0,392	0,651	0,273	0,878	0,955	0,607	0,709
Jabuke	M	4,9703	4,0060	0,3787	0,2666	0,4037	0,3638	0,3633	0,2262	0,3770	0,2370
	SD	5,8911	5,0642	0,4601	0,3132	0,5380	0,6328	0,6291	0,3971	0,5939	0,3824
	T	0,058	0,468	0,247	0,657	-0,125	0,271	0,417	0,512	-0,288	-0,419
	P	0,954	0,642	0,806	0,515	0,901	0,788	0,679	0,611	0,775	0,677
Grožđe	M	5,6231	4,2018	0,3193	0,2003	0,3593	0,2418	0,4780	0,2957	0,3553	0,1906
	SD	6,1659	5,2917	0,4251	0,2760	0,4198	0,2708	0,6172	0,3849	0,6144	0,3288
	T	-0,476	0,090	0,718	1,218	0,345	1,024	-0,665	-0,570	0,027	0,381
	P	0,637	0,929	0,476	0,230	0,732	0,312	0,509	0,572	0,979	0,705
Kruške	M	4,9063	3,2150	0,4800	0,3541	0,2600	0,1784	0,5338	0,3477	0,4525	0,3019
	SD	6,4573	3,9762	0,4417	0,3155	0,3709	0,2608	0,7677	0,4869	0,6301	0,4173
	T	0,052	0,551	-0,583	-0,537	0,836	0,978	-0,721	-0,788	-0,496	-0,690
	P	0,959	0,584	0,563	0,594	0,407	0,334	0,475	0,435	0,622	0,494
lubenica i dinja	M	5,7821	5,5159	0,4182	0,3270	0,5647	0,5741	0,5588	0,3818	0,4035	0,2510
	SD	6,3170	8,1465	0,4809	0,4070	0,5862	0,7301	0,6207	0,4242	0,6484	0,4142
	T	-0,661	-1,002	-0,294	-0,504	-1,760	-1,548	-1,438	-1,816	-0,395	-0,431
	P	0,512	0,322	0,770	0,617	0,085	0,129	0,157	0,076	0,695	0,669
Šljive	M	1,4767	0,9852	0,2333	0,1839	0,1683	0,1123	0,0000	0,0000	0,1717	0,1145
	SD	3,6171	2,4132	0,3754	0,2852	0,4123	0,2751	0,0000	0,0000	0,4205	0,2805
	T	1,560	1,431	0,880	0,792	1,189	1,095	1,712	1,695	0,839	0,757
	P	0,126	0,160	0,384	0,432	0,241	0,280	0,094	0,097	0,406	0,453
Kajsije	M	2,8383	2,5194	0,2533	0,2267	0,3450	0,2914	0,1750	0,1478	0,0000	0,0000
	SD	4,7729	4,1257	0,4086	0,3585	0,8451	0,7139	0,4287	0,3621	0,0000	0,0000
	T	0,94	0,76	0,77	0,48	0,27	0,37	0,92	0,67	1,64	1,61
	P	0,35	0,45	0,45	0,64	0,79	0,72	0,36	0,58	0,11	0,11
breskve i nektarine	M	4,2070	3,2466	0,3729	0,2942	0,3829	0,3546	0,3167	0,2193	0,2771	0,1748
	SD	5,3457	4,2519	0,4207	0,3385	0,5651	0,6322	0,5144	0,3639	0,5110	0,3228
	T	0,822	1,080	0,241	-0,037	0,168	0,268	0,751	0,450	0,866	0,771
	P	0,416	0,286	0,810	0,971	0,867	0,790	0,456	0,655	0,391	0,445

Jagode	M	4,8150	3,4897	0,5230	0,4000	0,3440	0,3919	0,3410	0,2120	0,3750	0,2322
	SD	6,4633	4,5199	0,5007	0,3737	0,4484	0,7430	0,5505	0,3470	0,6039	0,3774
	T	0,113	0,475	-1,001	-1,083	0,368	-0,048	0,289	0,324	-0,099	-0,115
	P	0,910	0,637	0,322	0,285	0,715	0,962	0,774	0,747	0,922	0,909
maline i kupine	M	7,3900	4,3267	0,4775	0,2871	0,4450	0,2618	0,5575	0,3312	0,6200	0,3666
	SD	8,5960	4,9965	0,5717	0,3572	0,5144	0,3035	0,6467	0,3923	0,7161	0,4285
	T	-0,822	-0,002	-0,380	0,029	-0,197	0,386	-0,564	-0,440	-0,936	-0,834
	P	0,415	0,998	0,706	0,977	0,845	0,701	0,575	0,662	0,355	0,409
višnje i trešnje	M	5,5786	5,0631	0,3729	0,3343	0,4571	0,5758	0,2214	0,1722	0,3057	0,2215
	SD	7,6826	6,9734	0,4736	0,4321	0,5770	0,8933	0,5858	0,4557	0,5226	0,3817
	T	-0,268	-0,341	0,111	-0,337	-0,339	-0,849	0,792	0,551	0,258	-0,009
	P	0,790	0,735	0,912	0,738	0,736	0,400	0,432	0,585	0,798	0,993
Smokve	M	4,7850	2,1855	0,3250	0,1484	0,5250	0,2398	0,7850	0,3585	0,7850	0,3585
	SD	6,7670	3,0907	0,4596	0,2099	0,7425	0,3391	1,1102	0,5070	1,1102	0,5070
	T	0,053	0,494	0,202	0,577	-0,362	0,315	-0,928	-0,404	-1,057	-0,542
	P	0,958	0,624	0,841	0,567	0,719	0,754	0,358	0,688	0,296	0,590

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t* - *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

U okviru kontrolne grupe, nema razlika između ispitanica koje su i koje nisu konzumirale pojedino voće, a u odnosu na prosečne vrednosti metabolita pesticida.

Tabela br. 38: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida kod porodilja u odnosu na konzumiranje pojedinog voća, eksperimentalna grupa

		DMF		DEF		DMDTF		DETF		DEDTF	
		(ug/L)	(ug/mg CRE)	(ug/L)	(ug/mg CRE)	(ug/L)	(ug/mg CRE)	(ug/L)	(ug/mg CRE)	(ug/L)	(ug/mg CRE)
banane, narandže, limun, kivi, mandarine, grejp, ananas, nar	M	5,6997	4,2462	0,5188	0,4319	0,6188	0,5357	0,5909	0,5139	0,4603	0,3761
	SD	7,4006	4,7791	0,6189	0,5242	0,6049	0,5707	0,7720	0,7285	0,6587	0,5870
	T	-1,362	-1,315	-1,044	-0,869	-1,419	-1,165	-1,067	-1,231	-1,276	-1,330
	P	0,180	0,195	0,302	0,389	0,163	0,250	0,291	0,225	0,208	0,190
Jabuke	M	5,6907	4,1803	0,3487	0,2719	0,5520	0,4793	0,4400	0,2910	0,3567	0,2511
	SD	8,0344	5,1962	0,5717	0,4239	0,6125	0,5604	0,7192	0,4729	0,6200	0,4577
	T	-1,118	-0,959	1,659	2,141	-0,148	-0,053	0,934	1,997	0,433	0,977
	P	0,269	0,342	0,104	0,038	0,883	0,958	0,355	0,052	0,667	0,334
Grožđe	M	5,7043	4,2122	0,3657	0,2915	0,5829	0,5085	0,4814	0,3655	0,3679	0,3092
	SD	8,7186	5,4484	0,5687	0,4269	0,5555	0,5171	0,6729	0,5248	0,6205	0,5574
	T	-0,566	-0,511	0,690	0,864	-0,310	-0,263	0,216	0,474	0,137	0,005
	P	0,574	0,612	0,493	0,392	0,758	0,794	0,830	0,638	0,892	0,996
Kruške	M	2,6225	2,3156	0,2417	0,2816	0,4733	0,6078	0,5008	0,6042	0,3150	0,3778
	SD	5,6411	4,4293	0,5265	0,5163	0,5235	0,7041	0,6287	0,8397	0,5784	0,7197
	T	1,303	1,224	1,468	0,856	0,474	-0,968	0,090	-1,007	0,466	-0,508
	P	0,199	0,227	0,149	0,396	0,638	0,338	0,929	0,319	0,643	0,614
lubenica i dinja	M	2,7020	2,3423	0,4300	0,3968	0,3660	0,3847	0,5160	0,5233	0,3100	0,3137
	SD	4,5153	3,4538	0,5660	0,5610	0,4783	0,5442	0,7724	0,8351	0,5707	0,6175
	T	1,865	1,780	0,285	-0,075	1,825	0,978	0,011	-0,755	0,730	-0,042
	P	0,068	0,082	0,777	0,941	0,074	0,333	0,992	0,454	0,469	0,967
Šljive	M	5,8413	5,3263	0,3888	0,4148	0,7188	0,8167	0,4775	0,4323	0,4100	0,3165
	SD	6,6168	6,0427	0,6334	0,5818	0,4805	0,5697	0,6678	0,6275	0,5690	0,4459
	T	-0,457	-1,129	0,363	-0,149	-0,948	-2,032	0,168	0,022	-0,116	-0,038
	P	0,650	0,265	0,719	0,882	0,348	0,058	0,868	0,983	0,908	0,970
Kajsije	M	2,2236	1,6659	0,3927	0,2928	0,4782	0,4985	0,2491	0,3031	0,1891	0,2399
	SD	2,7760	1,9799	0,6065	0,4293	0,6184	0,6621	0,5543	0,7623	0,4207	0,5859
	T	1,460	1,729	0,417	0,724	0,416	-0,154	1,403	0,758	1,228	0,495

	P	0,151	0,090	0,679	0,472	0,679	0,878	0,167	0,452	0,226	0,623
	M	4,1533	3,6538	0,4133	0,3739	0,5804	0,5683	0,4970	0,4903	0,4007	0,3910
	SD	5,1152	4,3820	0,6217	0,5708	0,5686	0,5895	0,6982	0,7559	0,5976	0,6319
	T	0,767	0,060	0,595	0,249	-0,510	-1,331	0,214	-0,621	-0,174	-1,194
breskve i nektarine	P	0,447	0,952	0,555	0,805	0,612	0,190	0,831	0,538	0,863	0,238
	M	2,1575	1,8643	0,2433	0,2067	0,4425	0,4476	0,4033	0,3568	0,3217	0,3108
	SD	3,7406	3,3702	0,3724	0,3082	0,4824	0,4941	0,7814	0,7571	0,6132	0,6153
	T	1,591	1,646	1,457	1,469	0,688	0,206	0,621	0,478	0,423	-0,007
Jagode	P	0,118	0,106	0,152	0,149	0,495	0,837	0,538	0,635	0,674	0,995
	M	6,3483	4,0309	0,9150	0,5939	0,9583	0,9294	0,9783	0,7068	0,7867	0,5705
	SD	6,7061	4,3949	0,8324	0,5457	0,2414	0,3633	1,1592	0,9760	0,8999	0,7584
	T	-0,580	-0,197	-2,055	-1,057	-1,947	-2,279	-1,689	-1,067	-1,750	-1,298
maline i kupine	P	0,564	0,845	0,046	0,296	0,058	0,027	0,098	0,291	0,087	0,201
	M	5,0375	3,6626	0,7775	0,5511	0,6475	0,6236	0,6650	0,4692	0,6050	0,4261
	SD	7,7894	5,7864	0,9132	0,6572	0,4836	0,4582	0,7694	0,5469	0,6986	0,4938
	T	-0,063	0,012	-1,111	-0,662	-0,379	-0,564	-0,420	-0,101	-0,743	-0,455
višnje i trešnje	P	0,950	0,990	0,272	0,511	0,707	0,575	0,676	0,920	0,461	0,651

N-broj ispitanika; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t* - *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

*smokve konzumira samo jedna ispitanica eksperimentalne grupe

Na uzorku eksperimentalne grupe, one ispitanice koje nisu konzumirale jabuke, imaju povišene vrednosti DEF (ug/mg CRE) ($t=2,141$, $p=0,038$) i DETF (ug/mg CRE) ($t=1,997$, $p=0,052$) u odnosu na one koje su konzumirale ovo voće. Prosečna vrednost metabolita DEF (ug/mg CRE) kod onih ispitanica koje nisu konzumirale jabuke je $0,577 \pm 0,572$ u odnosu na one koje su konzumirale ovo voće $0,271 \pm 0,423$. I vrednost DETF (ug/mg CRE) je viša kod ispitanica koje nisu konzumirale jabuke $0,667 \pm 0,847$ u odnosu na one koje su konzumirale $0,291 \pm 0,472$.

Razlike su uočene i između onih ispitanica koje su konzumirale maline i kupine u odnosu na one koje nisu na metabolitima: DEF (ug/L) ($t=2,055$, $p=0,046$) i DMDTF (ug/mg CRE) ($t=2,279$, $p=0,027$). Viša vrednost metabolita DEF (ug/L) je kod onih ispitanica koje su konzumirale maline i kupine ($0,915 \pm 0,832$) u odnosu na one koje nisu konzumirale ($0,369 \pm 0,541$). I vrednosti metabolita DMDTF (ug/mg CRE) su više kod onih koje su konzumirale maline i kupine ($0,929 \pm 0,363$) u odnosu na one koji nisu ($0,412 \pm 0,535$).

4.5. Razlike u vrednostima metabolita OF pesticida između eksperimentalne i kontrolne grupe nepušača i žena koje ne konzumiraju alkohol

Tabela br. 39: Razlika u prosečnim vrednostima metabolita OF pesticida između eksperimentalne i kontrolne grupe, poduzorak žena koje nisu pušači i ne konzumiraju alkohol

		Kriptorhizam			t	Df	P
		Ne	Da	Ukupno			
DMP (ug/L)	N	21,000	24,000	45,000	0,093	43	0,926
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	19,440	32,570	32,570			
	M	4,993	4,786	4,883			
	SD	6,625	8,077	7,353			
DMP (ug/mg CRE)	N	21,000	24,000	45,000	0,209	43	0,835
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	15,121	19,175	19,175			
	M	3,289	3,011	3,141			
	SD	4,432	4,459	4,398			
DEP (ug/L)	N	21,000	24,000	45,000	-0,306	43	0,761
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	1,260	1,740	1,740			
	M	0,360	0,405	0,384			
	SD	0,421	0,563	0,497			
DEP (ug/mg CRE)	N	21,000	24,000	45,000	-0,005	43	0,996
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	0,907	0,988	0,988			
	M	0,290	0,291	0,290			
	SD	0,342	0,373	0,355			
DMDTP (ug/L)	N	21,000	24,000	45,000	-1,939	43	0,059
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	1,240	1,790	1,790			
	M	0,235	0,531	0,393			
	SD	0,402	0,588	0,526			
DMDTP (ug/mg CRE)	N	21,000	24,000	45,000	-2,211	43	0,032
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	0,965	1,525	1,525			
	M	0,161	0,445	0,313			
	SD	0,287	0,525	0,449			
DETP (ug/L)	N	21,000	24,000	45,000	-0,942	43	0,352
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	1,890	2,360	2,360			
	M	0,326	0,515	0,427			
	SD	0,617	0,718	0,672			
DETP (ug/mg CRE)	N	21,000	24,000	45,000	-1,297	43	0,202
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	1,206	1,562	1,562			
	M	0,201	0,385	0,299			
	SD	0,390	0,538	0,479			

DEDTP (ug/L)	N	21,000	24,000	45,000	-0,319	43	0,752
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	1,330	1,810	1,810			
	M	0,295	0,352	0,326			
	SD	0,542	0,641	0,591			
DEDTP (ug/mg CRE)	N	21,000	24,000	45,000	-0,454	43	0,652
	Min	0,000	0,000	0,000			
	Max	0,863	1,771	1,771			
	M	0,179	0,233	0,208			
	SD	0,331	0,457	0,400			

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *df* – stepeni slobode; *p* - statistička značajnost

Iz ukupnog uzorka izdvojene su ispitanice koje nisu pušači i nisu konzumenti alkohola. Njihov ukupan broj je N=45 (21 ispitanica kontrolne grupe i 24 ispitanica eksperimentalne grupe). Na ovom uzorku ispitana je razlika u vrednostima OF pesticida.

Statistički značajna razlika između dve poređene grupe nađena je samo u vrednostima metabolita DMDTP (ug/mg CRE) ($t=2,211$, $df=43$, $p=0,032$). Viša vrednost ovog metabolita je kod eksperimentalne grupe u odnosu na kontrolnu grupu ($0,445 \pm 0,525$ vs. $0,161 \pm 0,287$). Na ostalim metabolitima statistički značajne razlike ne postoje.

5. DISKUSIJA

Prema podacima PAN (Pesticide Action Network), američke baze podataka o toksičnosti i zakonskim aktima u vezi pesticida, godišnje se u Sjedinjenim Američkim Državama potroši oko 450 milijardi kg pesticida. Ukupno je registrovano preko 25 000 različitih pesticida sa oko 700 aktivnih supstanci, a čak 267 različitih brendova pesticida nalazi se u grupi organofosfornih pesticida (81).

Postojanje više različitih puteva izloženosti OF pesticidima (preko sistema organa za disanje, sistema organa za varenje i putem kože) otežava tačno merenje količine unetih materija iz spoljašnje sredine, te biomonitoring predstavlja koristan indikator izloženosti ovim pesticidima (82). Biomonitoring je jedini način merenja tzv. unutrašnje doze apsorbovanih pesticida, tj. njihovih metabolita i podrazumeva određivanje njihovog prisustva i koncentracije u krvi, urinu ili tkivima.

Organofosforni pesticidi se brzo razlažu procesom hidrolize i nisu dugo prisutni u krvi, ali se detektuju u urinu ubrzo nakon ekspozicije. Brzina izlučivanja zavisi i od brzine metabolizma individue, te se razlikuje od osobe do osobe.

U našem istraživanju pretpostavili smo da se 100% apsorbovanih pesticida eliminiše putem urina kao metaboliti dimetil i dietilfosfata (DMF, DEF, DETF, DMDTF, DEDTF). Iako je kinetika eliminacije različita za metabolite iz ove dve grupe, većina ih se ekskretuje primarno, ali ne i isključivo putem urina (65, 83). Takođe, merenje koncentracije isključivo dialkifosfata u urinu može da podceni stvarnu ekspoziciju OF pesticidima jer iako se većina ovih pesticida razgrađuje do DAF to nije slučaj sa svim OF pesticidima. Smatra se da se oko 20% OF pesticida ne

metaboliše u DAF (84). Iako je direktna ekspozicija dialkylfosfatima moguća, oni se smatraju biomarkerima nedavne ekspozicije OF pesticidima (85).

Analiziranje prisustva metabolita OF pesticida u urinu predstavlja neinvazivni metod koji je široko rasprostranjen i predstavlja „zlatni standard“ za određivanje ovih metabolita. Obzirom na činjenicu da izmerene koncentracije metabolita OF pesticida pokazuju izloženost ovim pesticidima u intervalu od nekoliko časova do nekoliko dana pre uzimanja uzorka urina za analizu pretpostavlja se da jedan uzorak urina nije dovoljan za procenu izloženosti ovim pesticidima tokom dužeg vremenskog perioda. Poznato je da su pojedini autori u svojim radovima ukazali na razliku u izmerenim koncentracijama DAF merenim u intervalima od minimum 7 nedelja kod istih ispitanika (86, 87). Jedan od nedostataka ove studije predstavlja moguć uticaj varijacije u načinu ishrane i tretiranju namirnica pesticidima obzirom na činjenicu da su rezultati dobijeni tokom različitih godišnjih doba. U pomenutoj studiji Barr i saradnika trudnice su ispitivane o izloženosti pesticidima pre prvog uzimanja uzorka što je moglo značajno da utiče na smanjenje izlaganja OF pesticidima pre sledećeg uzorkovanja.

U našoj studiji je zbog nemogućnosti prenatalne detekcije nespuštenog testisa bilo nemoguće analizirati uzorke urina tokom trudnoće, te je dizajn ove studije bio pravi izazov. Uzorci su morali da se uzimaju posle porođaja, a obzirom na činjenicu da većina trudnica ostaje u porodilištu samo nekoliko dana uzimanje više uzoraka urina za analizu takođe je bilo nemoguće. Meeker i saradnici sa departmana zdravstvene zaštite životne sredine harvardske škole javnog zdravlja su u svom radu objavljenom 2005. godine dokazali da jedan uzorak urina može da ukaže na izloženost OF pesticidima tokom perioda od nekoliko meseci (88) što je predstavljalo osnovu za dizajn naše studije.

Da bismo izbegli poznate faktore rizika za razvoj kriptorhizma u studiju nisu uključene majke koje su se porodile pre 36. GN, kao ni majke koje su rodile blizance i više dece, a iz istraživanja su isključene majke koje su rodile decu sa nekom anomalijom detektovanom fizičkim pregledom odmah po rođenju. Sva novorođena deca majki potencijalno uključenih u našu studiju pregledana su od strane istog lekara, specijaliste urologije, kako po rođenju tako i kasnije do prve godine detetovog života, kako bismo bili sigurni da je dijagnoza postavljena poštujući iste kriterijume.

Rezultati ove studije pokazuju visoku izloženost porodilja, a samim tim i trudnica u Vojvodini, organofosforim pesticidima. Mnogobrojne studije u prethodne dve decenije istraživale su mogućnost prelaska pesticida kroz placentu (43, 89-91). Bradman et al su u svojoj studiji analizirali 20 uzoraka amnionske tečnosti u kojima su detektovali pojedine metabolite OF pesticida (89). Činjenica da su uzorci uzimani u intervalu od 15. do 19. nedelje ukazuje na ranu izloženost fetusa OF pesticidima, te njihovom mogućem negativnom uticaju na rani razvoj centralnog nervnog sistema, genitourinarnog i endokrinog sistema. Poznato je da ovi pesticidi deluju kao endokrini disruptori, te da mogu uticati na razvoj fetusa i dovesti do dugoročnih problema u razvoju jedinke. Odrasla osoba eliminiše metabolite organofosforim pesticida putem urina, ali fetus guta i „udiše“ amnionsku tečnost za koju je dokazano da može da sadrži metabolite pesticida, te je na taj način fetus potencijalno duže izložen njihovom štetnom uticaju. Pored amnionske tečnosti kao drugi mogući medijum za određivanje metabolita OF pesticida može da se koristi mekonijum - prva stolica novorođenčeta. Whyatt i Barr su u svojoj studiji iz 2001. godine detektovali DEF i DETF u 95 – 100 % mekonijuma, dok su DEDTF i DMF detektovali u 1 od 20 uzoraka mekonijuma (91). Prisustvo metabolita OF pesticida u amnionskoj tečnosti ukazuje nam na ranu ekspoziciju fetusa, dok njihovo prisustvo u mekonijumu na

izloženost fetusa tokom poslednjeg trimestra trudnoće. U oba ova perioda pesticidi koji deluju kao endokrini disruptori mogu negativno da se odraze na dalji razvoj fetusa i kasnije deteta.

Obzirom na činjenicu da je Vojvodina uglavnom poljoprivredna regija moguće je da su rezultati naše studije koji ukazuju na izloženost pesticidima rezultat života pored poljoprivrednih dobara ili konzumacije voća i povrća tretiranih pomenutim pesticidima. Upravo zbog toga proučavali smo uticaj mesta stanovanja (grad ili selo) na pojavu kriptorhizma kod dece. Kako naši rezultati pokazuju, velika većina ispitanica eksperimentalne grupe živi u gradu (77,6 %), dok u gradu živi oko polovine ispitanica kontrolne grupe (50,9 %). Iznenađujuće, ispitanice koje žive u gradu imaju 3,3 puta veću šansu da rode dete sa kriptorhizmom. U daljem ispitivanju, došli smo do zaključka da se ispitanice koje žive u gradu i one koje žive na selu statistički značajno ne razlikuju na prosečnim vrednostima metabolita OF pesticida, tako da je dobijeni rezultat posledica drugih faktora rizika.

Do sličnog zaključka došli smo i prilikom ispitivanja jedinice stanovanja (kuća ili stan) na pojavu kriptorhizma. Veći broj ispitanica u grupi onih koje su rodile decu sa nespuštenim testisom živi u stanu, ali su trudnice koje žive u kući imale statistički značajno više vrednosti DEDTF u odnosu na ispitanice koje su se izjasnile da žive u stanu. Moguće je da su ovi rezultati posledica činjenice da većina domaćinstava koje žive u kući imaju baštu i travnjake za čije je redovno održavanje potrebno ponekad upotrebljavati pesticide. Zbog široke upotrebe pesticida i naše izloženosti putem vazduha, vode, hrane i kože ovim agensima nemoguće je odrediti tačno poreklo unosa ovih pesticida u ljudski organizam.

Među poznatim faktorima rizika na pojavu kriptorhizma ubrajaju se pušenje i konzumacija alkohola. U našoj studiji skoro polovina ispitanica izjavila je da puši cigarete, kako u kontrolnoj tako i u eksperimentalnoj grupi. Iako veći broj ispitanica eksperimentalne grupe puši 10 do 20

cigareta na dan za razliku od kontrolne grupe gde ovaj broj iznosi od 1 do 10 cigareta na dan, ova razlika nije bila statistički značajna. Na ukupnom uzorku ispitanih žena njih 35,6 % bile su aktivni pušači i u trudnoći bez statistički značajnih razlika u ispitivanim grupama. Pojedine studije pokazuju da je pušenje tokom trudnoće povezano sa povećanim rizikom za razvoj kriptorhizma (92, 93). Međutim, u studiji Biggs i saradnika (70) ova povezanost nije dokazana, kao ni u studiji Moller i saradnika (94). Rezultati naše studije takođe ne pokazuju povezanost pušenja sa pojavom nespuštenog testisa.

Studija iz 2007. godine (95) ukazuje na moguću povezanost konzumiranja alkohola u trudnoći i pojave kriptorhizma kod novorođenčadi. U našoj studiji jedna trećina majki koje su rodile zdravu decu su konzumirale alkohol u trudnoći i neposredno pre trudnoće, dok je to činilo oko 15 % majki koje su rodile decu sa nespuštenim testisom. Većina ispitanica koje su konzumirale alkohol izjasnila se da je konzumirala niska alkoholna pića (pivo, vino) jednom nedeljno ili ređe uglavnom u početku trudnoće što eventualno može objasniti ovakvu distribuciju rezultata.

Upravo zbog činjenice da su pušenje i konzumacija alkohola mogući faktori rizika za pojavu nespuštenog testisa, iako to naša studija nije dokazala, odlučili smo da isključimo ove faktore i analiziramo vrednosti metabolita OF pesticida na preostalom uzorku podeljenom u dve grupe. Statistički značajna razlika pokazana je samo za metabolit DMDTF korigovan za vrednosti kreatinina. DMDTF je najčešći metabolit dimetoata, pesticida koji je registrovan i često se koristi u Vojvodini, što nam ukazuje da povišena ekspozicija ovom pesticidu kao i povišen nivo detekcije DMDTF u urinu može predstavljati faktor rizika za razvoj nespuštenog testisa. Iako se OF pesticidi brzo razgrađuju studija Meeker i saradnika pokazala je da jedna vrednost može da ukaže na istu ekspoziciju tokom dužeg vremenskog intervala iz čega zaključujemo da eventualna detekcija ili poznata izloženost ovom pesticidu pre začeća eventualno može izdvojiti trudnice sa

potencijalnim rizikom za razvoj nespuštenog testisa i edukovati ih da se adekvatno zaštite od štetnog dejstva pomenutog pesticida.

Organofosforni pesticidi bili su najčešće korišćeni insekticidi do početka XXI veka. Sve do sredine 1990ih godina zakonski akti o njihovoj upotrebi u SAD-u oslanjali su se na Federalni zakon o insekticidima, fungicidima i rodenticidima iz 1947. godine i Federalni zakon o hrani, lekovima i kozmetičkim preparatima iz 1938. godine. U cilju osnaživanja i boljeg usaglašavanja zakonskih regulativa trećeg avgusta 1996. godine usvojen je Zakon o očuvanju kvaliteta hrane. U ovom zakonu dodati su kumulativni efekti izloženosti pesticidima kao jedan od bitnih činioca u određivanju dozvoljenog nivoa izloženosti ljudi pesticidima putem hrane. Takođe je specijalno poglavlje posvećeno izloženosti dece pesticidima. Ubrzo je Agencija za zaštitu životne sredine Sjedinjenih Američkih Država u proces ponovne procene dozvoljene količine pesticida uvrstila organofosforne pesticide zbog njihove toksičnosti putem inhibicije enzima acetilholin-esteraze. Do avgusta 2006. godine, kao rezultat ovog istraživanja, skoro svi organofosforni pesticidi izbačeni su iz upotrebe u domaćinstvima (96). I pored toga upotreba organofosfornih pesticida beleži porast u periodu od 1996. do 1999. godine pre svega zbog programa eradikacije žiška u usevima pamuka koji je tada nanosio veliku štetu usevima u SAD. Do 2004. godine upotreba OF pesticida u poljoprivredi smanjena je za 50 % (97). Za razliku od postepenog smanjenja upotrebe OF pesticida u poljoprivredi, upotreba ovih pesticida u domaćinstvima doživela je nagli pad verovatno zbog zabrane korišćenja hlorporifosa i diazinona 2000. godine u domaćinstvima u SAD (98, 99). Diazinon je zabranjen za korišćenje u zatvorenim prostorima 2001. godine, a 2003. godine uvedena je zabrana korišćenja ovog pesticida i za tretiranje travnjaka, kao i njihova upotreba u baštama. U cilju ispitivanja efektivnosti zabrane korišćenja ovih pesticida u domaćinstvima Clune i saradnici su u svom istraživanju uporedili vrednosti dialkylfosfata u urinu

2874 odrasle osobe uzrasta 20 – 59 godina u periodu od 1999. do 2004. godine sa uzorkom od 197 ljudi starijih od 18 godina iz perioda 1988. do 1994. godine. Ovo istraživanje pokazalo je pad vrednosti dialkifosfata do 92 % sa izuzetkom dietilditiofosfata, najređe detektovanog metabolita organofosfornih pesticida kod koga nije detektovan pad vrednosti. Kao posledica zabrane korišćenja hlörpirifosa i diazinona u domaćinstvima detektovan je statistički značajan pad koncentracije dietilfosfata u odnosu na koncentracije dimetilfosfata u pomenutom vremenskom periodu (100). Treba napomenuti da se organofosforni pesticidi i dalje koriste u poljoprivredi, te da je ekspozicija najveća kod radnika u poljima, ali i putem hrane. Trenutno se istražuju kumulativni efekti ekspozicije organofosfornim pesticidima, kao i njihovim derivatima, posebno kod dece kao najvulnerabilnije populacije.

Obzirom na činjenicu da razgradnjom hlörpirifosa nastaje DEF očekivano je da u novijim istraživanjima u SAD-u dođe do pada koncentracije ovog metabolita. Srednje vrednosti DEF u kontrolnoj grupi u našem istraživanju iznose $0,408 \pm 0,447 \mu\text{g/L}$, a u eksperimentalnoj $0,461 \pm 0,593 \mu\text{g/L}$. Slične vrednosti detektovane su i nakon korekcije u odnosu na vrednosti kreatinina, $0,312 \pm 0,346 \mu\text{g/L}$ za kontrolnu grupu i $0,392 \pm 0,499 \mu\text{g/L}$ za eksperimentalnu grupu. Ove vrednosti su niže u odnosu na vrednosti zabeležene i objavljene u studiji sprovedenoj na Karipskim ostrvima (39) i u Palestini (101) što je prikazano u Tabeli br.40.

Tabela br. 40: Razlika u vrednostima metabolita OF pesticida u odnosu na objavljene vrednosti ovih metabolita od strane drugih istraživača

Evaluation of exposure to organophosphate, carbamate, phenoxy acid, and chlorophenol pesticides in pregnant women from 10 Caribbean countries (1)		DEF (µg/L)	DETF (µg/L)	DMF (µg/L)	DMDTF (µg/L)	DEDTF (µg/L)
	Antigua and Barbuda	4,47**	0,43	3,3**		
	Belize					
	Bermuda	1,95**		3,84*		
	Dominica	1,31**				
	Grenada	1,72**		1,29**		
	Jamaica	2,07**	0,71**			
	Montserrat					
	St Lucia			1,28**		
	St Kitts and Nevis	2,52**		3,17**		
	St Vincent and theGrenadines		0,35	1,51**		
	Caribbean islands	1,65**		1,6**		
	Palestina	PA	2,9**	0,9**	3,7*	0,4
JR		2,7**	0,6*	10,3**	0,5	0,09**
IBS		2,1**	0,5	14,4**	0,4	0,03**
Uzoračke vrednosti		0,434	0,464	5,221	0,439	0,382

*Statistička značajnost na nivou 0,05

**Statistička značajnost na nivou 0,01

Za testiranje razlika korišćen t test za jedan uzorak

Za razliku od vrednosti DEF i DETF gde su vrednosti u našoj studiji statistički značajno manje u odnosu na ispitivane vrednosti ovih metabolita na Karipskim ostrvima i u Palestini, vrednosti DMF u našoj studiji su statistički značajno veće u odnosu na vrednosti dobijene u studiji na Karipskim ostrvima, ali i statistički značajno manje u odnosu na vrednosti dobijene u studiji u Palestini. Vrednosti DEDTF u našoj studiji statistički su značajno veće u odnosu na Palestinsku studiju.

Na osnovu odluke regulatornih tela hlörpirifos, čijom razgradnjom nastaje DEF, sme da se koristi u poljoprivredi u količini koja ne snižava vrednosti enzima holinesteraze za više od 10%. Međutim novija istraživanja iz 2014. godine dokazala su da hlörpirifos negativno utiče na razvoj nervnog sistema i kod inhibicije enzima holinesteraze ispod 10% (102). Upravo to je bio razlog za potpunu zabranu hlörpirifosa koja je stupila na snagu 29.12.2016. godine, neposredno pre imenovanja nove administracije predsednika Donalda Trampa (103) koji je 29. marta 2017. godine opozvao sve prethodno donete odluke u vezi zabrane korišćenja hlörpirifosa. Peticija za reviziju donete odluke podneta je u junu 2017. godine, a naučnici se s pravom pitaju da li politika zaista ima prevagu nad naukom. U interesu je mnogih zainteresovanih strana da se održi upotreba ovog prethodno zabranjenog pesticida što se jasno potvrđuje upravo ovom odlukom nove administracije Donalda Trampa.

Sem upotrebe u poljoprivredi, organofosforni pesticidi, pre svega malation čijom razgradnjom nastaje metabolit dimetilfosfat, korišćeni su i koriste se u eradikaciji komaraca nosilaca virusa Zapadnog Nila. Ovo je jedan od puteva kontaminacije vazduha ovim pesticidima što doprinosi izloženosti šire populacije. Naučnici postavljaju pitanje da li je i koliko efikasan ovaj metod i da li on zaista ima pozitivan uticaj u zaštiti ljudi od virusa Zapadnog Nila (104) jer svakako dovodi do akumulacije derivata OF pesticida u ljudskom organizmu.

Neadekvatno rukovanje i nepoštovanje postupka o zaštiti tokom transporta pesticida može imati fatalne posledice što dokazuje iskustvo iz 1986. godine u Sijera Leoneu kada je 49 ljudi otrovano nakon što su pojeli hleb zagađen OF pesticidima jer je brašno korišćeno u proizvodnji transportovano kamionom koji je prethodno prenosio pesticide (105).

Dosadašnja saznanja o organofosforim pesticidima uglavnom su bazirana na efektima akutnog izlaganja ovim pesticidima i njihovom uticaju na ljudski organizam. Novija istraživanja dokazuju negativan uticaj na razvoj nervnog sistema, deficit pažnje i hiperaktivnost kod dece izložene OF pesticidima (59).

Iako naša studija ne pokazuje statistički značajnu razliku u vrednostima metabolita OF pesticida u zavisnosti od toga da li su majke rodile decu sa nespuštenim testisima ili zdravu decu, ona ne isključuje uticaj ovih metabolita na širok dijapazon oboljenja uključujući i razvoj nervnog sistema što je navedeno u studiji Eskenazi i saradnika iz 2007. godine. Takođe, ne pokazuje kumulativne efekte dugotrajne ekspozicije ovim pesticidima.

Većina studija koje su nam na raspolaganju ukazuju na trenutnu izloženost OF pesticidima, ali ni jedna se ne bavi hroničnom ekspozicijom, te ne znamo kakvi su efekti dugoročnog izlaganja manjim dozama OF pesticida.

U ovom momentu ne postoji ni jedan zakonski akt o dozvoljenom kumulativnom nivou izloženosti OF pesticidima kao ni o uticaju hronične ekspozicije na ljudski organizam. Agencija za zaštitu životne sredine SAD-a trenutno sprovodi istraživanje „Ecotox“ o organofosforim pesticidima, ali se i ova studija bazira na rizicima od kratkotrajne ekspozicije ovim pesticidima.

U ECOTOX bazi podataka mogu se pronaći podaci o uticaju pesticida na vodeni svet, kao i

kopnenu floru i faunu, sjedinjujući prethodno postojeće tri baze podataka, ali još uvek nema podataka o potencijalnim štetnim efektima hronične ekspozicije (106).

Prema podacima iz 2010. godine u Evropi je potrošeno 281 056 tona aktivnih supstanci u vrednosti od 8 biliona eura, dok je na svetskom nivou na pesticide potrošeno oko 38 biliona američkih dolara (107). Prema podacima iz iste godine Evropa je trošila najviše pesticida, slede Azija, Južna Amerika, potom Severna Amerika, a najmanje pesticida, oko deset puta manje u odnosu na Evropu, troši se u Africi. Na početku korišćenja pesticida niko nije obraćao pažnju na njihov uticaj na ljude, životinje i okolinu. Tokom poslednjih 50 godina njihova upotreba utrostručila je produktivnost u poljoprivredi, ali najbolji opis mogućih štetnih efekata dat je u knjizi iz 1962. godine "Tiho proleće" autora Rejčel Karson. Ova višestruko nagrađivana knjiga probudila je javnost i započete su mere u cilju što sigurnije upotrebe i redukovanja količine upotrebljenih pesticida. Ove mere podrazumevaju: tretiranje štetočina na više različitih načina, proizvodnja organskih proizvoda, kao i proizvodnja genetički modifikovanih poljoprivrednih proizvoda otpornih na štetočine.

Evropska Unija je u svom istraživanju tržišta došla do zaključka da 72 % stanovnika EU strahuje od ostataka pesticida na voću, povrću ili žitaricama (108). Upravo to nas je podstaklo da analiziramo vrednosti metabolita OF pesticida u zavisnosti od toga gde ispitanice nabavljaju voće i povrće, kao i koju vrstu voća su konzumirale u trudnoći jer je poznato da se pojedine vrste voća više tretiraju OF pesticidima, pre svega insekticidima, u odnosu na druge. Naša studija ne pokazuje statistički značajne razlike u vrednosti ni jednog metabolita OF pesticida kada je u pitanju činjenica da li ispitanice koriste domaće, kupovno ili i domaće i kupovno voće i povrće. Interesantno je zaključiti da smo na ukupnom uzorku i poduzorku eksperimentalne grupe pokazali da one ispitanice koje nisu konzumirale jabuke, imaju povišene vrednosti DEF (ug/mg

CRE) u odnosu na one koje su konzumirale ovo voće. I vrednost DETF (ug/mg CRE) je viša kod ispitanica koje nisu konzumirale jabuke u odnosu na one koje su konzumirale ovo voće. Ovi rezultati su u suprotnosti od očekivanih ako uzmemo u obzir da je jabuka voće koje se najviše tretira insekticidima iz grupe OF pesticida.

Razlike su uočene i između onih ispitanica koje su konzumirale maline i kupine u odnosu na one koje nisu. Viša vrednost metabolita DEF (ug/L) je uočena kod onih ispitanica koje su konzumirale maline i kupine u odnosu na one koje nisu konzumirale ovo voće. I vrednosti metabolita DMDTF (ug/mg CRE) su više kod onih koje su konzumirale maline i kupine u odnosu na one koji nisu.

Nove procedure u postupku autorizacije pesticida, nov pristup statističkoj obradi podataka i novi zakoni o mehanizaciji prilikom upotrebe pesticida u Evropi usvojeni su 2009. godine. Evropska regulativa 1107/2009 bavi se plasiranjem pesticida na tržište (109). Aktivne supstance da bi se plasirale na tržište moraju da dobiju autorizaciju Evropske Unije, tačnije Evropske Komisije putem implementacije zakonskog akta i procene Evropske agencije za bezbednost hrane, a kada se radi o produktima sa već poznatim aktivnim supstancama dovoljna je autorizacija zemlje članice EU koja važi 10 godina i mora biti obnovljena nakon tog perioda. Regulativa 1107/2009 deli EU na tri biogeografske zone: severnu, centralnu i južnu. Oko 1000 aktivnih supstanci podvrgnuto je reevaluaciji od strane Evropske Komisije koja je završena u martu 2009. godine. Jedna četvrtina aktivnih supstanci nije dobila dozvolu jer je nedostajao podatak o maksimalno dozvoljenoj količini ili je ovaj podatak bio nepotpun, 7 % aktivnih supstanci zabranjeno je za upotrebu (109).

Cilj direktive 2009/128/EC je smanjenje rizika i štetnog uticaja pesticida na ljudski organizam kao i životnu sredinu i promovisanje alternativnih nehemijskih postupaka (110). Prema ovoj

direktivi potrebna je dodatna obuka profesionalaca i prodavaca o rukovanju sa pesticidima. Takođe je zabranjeno korišćenje pesticida u vidu spreja osim u specijalnim slučajevima. Svaka članica EU u obavezi je da zaštiti površinske vode i pijaću vodu od kontaminacije pesticidima. Dodatno je određeno smanjenje korišćenja pesticida na javnim površinama i površinama zaštićenim od strane države. Predložena je rotacija useva, kao i njihova diverzifikacija u cilju redukcije upotrebe pesticida.

U našoj studiji samo pet ispitanica profesionalno je bilo izloženo pesticidima. Dve ispitanice nalazile su se u eksperimentalnoj grupi, a tri u kontrolnoj, te statistički značajna razlika nije postojala u ove dve grupe. Pomenute ispitanice prestale su sa radom u ranoj fazi trudnoće što je verovatno uticalo na smanjenje nivoa metabolita OF pesticida u momentu ispitivanja. Izloženost pesticidima bilo koje vrste u svom domaćinstvu potvrdilo je 50,9 % ispitanica kontrolne grupe i 44 % ispitanica eksperimentalne grupe. Međutim, kada smo ispitivali vrednosti pojedinih metabolita OF pesticida u odnosu na ekspoziciju pesticidima tokom trudnoće više vrednosti parametra DMDTF (ug/mg CRE) zabeležene su kod žena koje su bile izložene pesticidama u odnosu na one koje nisu bile izložene. Ove ispitanice najverovatnije su bile izložene pesticidima u čijem sastavu je dimetoat, a koji su registrovani za upotrebu u našoj zemlji.

Studija Andersen i saradnika objavljena 2008. godine ukazuje na vezu između profesionalne ekspozicije pesticidima majki koje su radile u staklenicima i pojave kriptorhizma kod njihove dece (68). Za razliku od pomenute studije u našem istraživanju nije postojala statistički značajna razlika u pojavi kriptorhizma između majki profesionalno izloženih pesticidima i onih koje to nisu. Prilikom razmatranja rezultata naše studije moramo uzeti u obzir činjenicu da su sve ispitanice uzorak urina za analizu koncentracije metabolita OF pesticida dale trećeg dana posle porođaja, odnosno da su bar tri dana pre davanja uzorka provele u istom okruženju, a kako se OF

pesticidi brzo razgrađuju moguće je da upravo zbog toga nije dobijena veća razlika u ispitivanim grupama. Ipak i činjenica da su bile izložene pesticidima u periodu začeća i ranoj fazi razvoja fetusa može imati kasnijeg uticaja na fertilitet ili eventualno druge smetnje u razvoju.

U cilju zaštite zdravlja ljudi i životinja, hrana prodana na teritoriji EU ne sme preći maksimalno dozvoljene nivoe ostataka pesticida u njima što je definisano u regulativi Evropske Komisije broj 396/2005 (111).

Shodno direktivi 2009/127/EC od decembra 2011. godine obavezna je inspekcija i striktno pridržavanje uslova za održavanje mašina korišćenih za upotrebu pesticida (112). Klasifikacija, pakovanje i označavanje opasnih preparata uključujući pesticide tema su regulative broj 1272/2008 (113). Zanimljivo je pomenuti da ni organski proizvodi nisu izuzeti od prskanja hemikalijama uključujući tu i pesticide. Prema regulativi broj 889/2008 Evropske Komisije dozvoljena je upotreba pesticida u uzgajanju organskih proizvoda samo ukoliko druge metode za odbranu od štetočina nisu bile efikasne (114). Uzgajivačima organskih proizvoda dozvoljeno je korišćenje pesticida iz Aneksa II ove regulative i uvek moraju dokumentovati razlog za korišćenje ovih proizvoda. Trenutno je na snazi nekoliko regulativa o zaštiti površinskih voda kojima su postavljeni limiti za određene hemikalije koje mogu štetno da utiču na vodeni svet, a u cilju njihovog očuvanja (115-117).

Promene su vidljive i na nivou statističke obrade podataka, pre svega prikupljanja informacija u svakoj zemlji članici EU (regulativa Evropske Komisije broj 1185/2009) (118).

Pored pomenutih regulativa i direktiva od strane EU, sve zemlje članice EU u obavezi su da se pridržavaju i internacionalnih dogovora o upotrebi pesticida. Međunarodna konvencija o zaštiti bilja ima za cilj zaštitu biljaka od štetočina i stupila je na snagu 1952. godine i priznale su je sve

zemlje članice EU (119). Roterdamska konvencija pokriva oblast svetske trgovine opasnim materijama i ima za cilj zaštitu ljudskog zdravlja i životne sredine (120). Evropska Unija i 26 zemalja članica su deo ove konvencije koja je stupila na snagu 2004. godine. Cilj Stokholmske konvencije o organskim zagađivačima je zaštita ljudskog zdravlja i okoline od izuzetno štetnih, dugodelujućih hemikalija (na primer DDT) putem smanjenja i zabrane njihove upotrebe (121). Ova lista se stalno dopunjuje. 2009. godine na listu je dodato još devet hemikalija. U novembru 2011. godine Evropski Parlament usvojio je izveštaj o zaštiti zdravlja pčela i izazovima u oblasti sektora zaštite pčelarstva upravo zbog razloga što veliki broj pesticida štetno deluje na pčele bez kojih se značajno smanjuje oprašivanje.

Ispitivanje hrane na različite pesticide godišnje se obavlja u gotovo svim zemljama članicama EU. Podaci iz 29 zemalja iz novembra 2011. godine pokazuju da su ostaci pesticida detektovani na 39% ispitivanih uzoraka hrane, od toga u 2,6 % slučajeva radilo se o količinama koje prevazilaze maksimalno dozvoljeni limit, što je pad za 1 % u odnosu na isti izveštaj iz 2010. godine. Na žalost, prema istraživanju Europolu oko 25 % pesticida koji se nalaze u upotrebi su ilegalni i upravo oni su najveći izvor zagađenosti hrane pesticidima.

Logično je pretpostaviti da se veliki broj poljoprivrednika, kojima je cilj veći prinos i zarada, suprotstavlja sve strožijim direktivama Evropske Komisije i drugih tela. Predstavnik evropskih poljoprivrednika Copa-Cogeca kao i Evropska asocijacija za zaštitu useva suprotstavljaju se ovim odlukama.

Tabela br. 41: Osnovne regulative, uredbe i direktive Evropske Komisije o upotrebi pesticida i internacionalni akti

Zakonski akti	Izvor	Referenca
Regulativa 1107/2009	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32009R1107	109
Direktiva 2009/128/EC	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32009L0128	110
Regulativa 369/2005	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32005R0396	111
Direktiva 2009/127/EC	//eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32009L0127	112
Regulativa 1272/2008	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32008R1272	113
Regulativa 889/2008	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32008R0889	114
Direktiva 2000/60/EC	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32000L0060	115
Direktiva 2008/105/EC	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32008L0105	116
Direktiva saveta	https://eur-lex.europa.eu/legal-	117

98/83/EC	content/EN/ALL/?uri=CELEX:31998L0083	
Regulativa 1185/2009	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32009R1185	118
Internacionalna konvencija o zaštiti bilja	https://www.ippc.int/en/	119
Roterdamska konvencija	http://www.pic.int/	120
Stolkomska konvencija	http://chm.pops.int/	121

U Republici Srbiji trenutno su na snazi tri zakona koja se odnose na upotrebu pesticida. To su Zakon o sredstvima za zaštitu bilja koji je objavljen u Službenom glasniku Republike Srbije broj 41/2009 (122), Zakon o hemikalijama objavljen u Službenom Glasniku RS broj 36/2009, 88/2010, 92/2011, 93/2012 i 25/2015 (123), Zakon o biocidnim proizvodima objavljen u Službenom Glasniku RS broj 36/2009, 88/2010, 92/2011 i 25/2015 (124).

Prema članu 5 Zakona o sredstvima za zaštitu bilja „sredstva za zaštitu bilja mogu se proizvoditi, stavljati u promet i primenjivati na teritoriji Republike Srbije ako su registrovana i snabdevena deklaracijom i uputstvom za primenu u skladu sa ovim zakonom i propisima donetim na osnovu njega, a aktivna supstanca, odnosno osnovna supstanca koju sredstva za zaštitu bilja sadrže može se proizvoditi i stavljati u promet na teritoriji Republike Srbije, ako je upisana u Listu odobrenih supstanci u skladu sa ovim zakonom i propisima donetim na osnovu njega“ (122). Sredstva koja nisu registrovana u našoj zemlji mogu se prema ovom članu proizvoditi u Republici Srbiji samo ako su namenjena izvozu u zemlju gde su ova sredstva dozvoljena. Rešenje o registraciji

sredstava izdaje se na deset godina i može se produžiti rešenjem ministra. Međutim u hitnim slučajevima i slučajevima nepredvidivih opasnosti koje mogu prouzrokovati štetni organizmi kada ih nije moguće suzbiti primenom registrovanih sredstava ili usled nestašice registrovanih sredstava za zaštitu bilja ministar rešenjem može odobriti ograničenu i kontrolisanu primenu neregistrovanih sredstava za zaštitu bilja prema članu 27 Zakona o sredstvima za zaštitu bilja (122).

I pored toga što je članom 46 ovog zakona obavezno stručno osposobljavanje svih korisnika sredstava za zaštitu bilja samo 3000 poljoprivrednika u Srbiji završilo je kurs o primeni pesticida.

Ostaci sredstava za zaštitu bilja u hrani i hrani za životinje ne smeju biti prisutni u količinama većim od maksimalno dozvoljene količine ostatka (član 52 Zakona o sredstvima za zaštitu bilja). Ministar propisuje maksimalno dozvoljene količine ostatka u hrani i hranu za koju se utvrđuju maksimalno dozvoljene količine ostatka, kao i metode uzorkovanja. Hrana za koju se utvrdi da sadrži veću količinu ostatka od maksimalno dozvoljenog mora se uništiti.

Na osnovu člana 20. stav 7. Zakona o sredstvima za zaštitu bilja Ministar poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede objavio je Listu sredstava za zaštitu bilja na osnovu izdatih rešenja o registraciji sredstava za zaštitu bilja u Službenom Glasniku Republike Srbije broj 51/18 od 3. jula 2018. godine. Na ovoj listi nalaze se sledeći organofosforni pesticidi: hlorpirifos, hlorpirifos-metil, hlorpirifos + bifentrin, hlorpirifos + cipermetrin, hlorpirifos + imidakloprid, dimetoat, malation, fosmet i pirimifos-metil. Kako je već navedeno hlorpirifos zabranjen je za upotrebu u SAD krajem 2016.godine dok se u našoj zemlji još uvek upotrebljava. Njegovom razgradnjom nastaje DEF, te bismo zabranom upotrebe ovog pesticida mogli značajno smanjiti nivoe ovog

metabolita u ljudskom organizmu. Spisak naziva sredstava za zaštitu bilja koja se koriste u našoj zemlji kao i sadržaj aktivnih supstanci nalazi se u tabeli br. 42 (prilog br. 4).

6. ZAKLJUČCI:

1. Izloženosti trudnica OF pesticidima nije značajno veća u grupi majki koje su rodile decu sa nespuštenim testisom u odnosu na izloženost OF pesticidima kod majki zdrave muške dece.

- Majke zdrave muške dece i dece sa nespuštenim testisima ne razlikuju se po starosti, trudnoći po redu, načinu porođaja, gestacijskoj nedelji pri porođaju, telesnoj masi majke pri porođaju, porođajnoj masi deteta, pušačkom statusu pre i tokom trudnoće, broju popušenih cigareta na dan pre i tokom trudnoće, pasivnom pušenju, konzumiranju kafe, hormonskoj terapiji tokom trudnoće, posedovanju kućnih ljubimaca, kao i poreklu i vrsti voća i povrća koje konzumiraju.
- Ispitanice koje žive u gradu, stanu i ne konzumiraju alkohol imaju veće šanse da rode dete sa nespuštenim testisom.

2. Vrednosti metabolita OF pesticida (dimetilfosfat, dimetilditiofosfat, dietilfosfat, dietiltiofosfat, dietilditiofosfat) u urinu majki koje su rodile mušku decu sa nespuštenim testisima nije viša u odnosu na vrednosti metabolita OF pesticida (dimetilfosfat, dimetilditiofosfat, dietilfosfat, dietiltiofosfat, dietilditiofosfat) izmerene u jutarnjem urinu majki koje su rodile zdravu mušku decu.

- Majke starije od 30 godina, one koje žive u kući i koje su se izjasnile da poseduju kućne ljubimce imaju više vrednosti DEDTF detektovanog u urinu nakon porođaja.
- Majke koje su tokom trudnoće bile na hormonskoj terapiji imaju više vrednosti DETF detektovanog u urinu, a one koje su bile na hormonskoj terapiji i rodile decu sa

nespuštenim testisima imaju više vrednosti DEDTF detektovanog u urinu nakon porođaja.

- Majke izložene pesticidima u trudnoći imaju više vrednosti DMDTF detektovanog u urinu nakon porođaja.
- Ispitanice koje nisu konzumirale jabuke u trudnoći imaju više vrednosti DEF i DETF korigovane za vrednost CRE detektovano u urinu nakon porođaja.
- Ispitanice koje su konzumirale maline i kupine imaju više vrednosti DEF i DEDTF detektovano u urinu nakon porođaja.

7. LITERATURA:

1. Chung E, Brock GB. Cryptorchidism and its impact on male fertility: a state of art review of current literature. *Can Urol Assoc J.* 2011;5:210–4.
2. Jensen MS, Wilcox AJ, Olsen J, Bonde JP, Thulstrup AM, Ramplau-Hansen CH, et al. Cryptorchidism and hypospadias in a cohort of 934 538 Danish boys: the role of birth weight, gestational age, body dimensions, and fetal growth. *Am J Epidemiol.* 2012;175:917-25.
3. Nikolić I, Rančić G, Radenković G, Lačković V, Todorović V, Mitić D. Embriologija čoveka: tekst i atlas. Drugo izdanje. Beograd: Data status; 2006.
4. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature.* 1990;346:240–6.
5. Somer Lj. Atlas razvojne morfologije fetalnog perioda. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2005.
6. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev.* 1997;18:259-80.
7. Nef S, Parada LF. Hormones in male sexual development. *Genes Dev.* 2000;14:3075-86.
8. Kaleva M, Toppari J. Genetics and hormones in testicular descent. *Hormones.* 2003;2:211-6.
9. El Houte B, Rouba H, Sibai H, Barakat A, Chafik A, Chadli et B, et al. Novel mutations involving the INSL3 gene associated with cryptorchidism. *J Urol.* 2007;177:1947-51.

10. Forest M, Sizonenko P, Cathiard A, Bertrand J. Hypophyso gonadal function in humans during the first year of life—I. Evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest.* 1974;53:819–28.
11. Winter J, Hughes I, Reyes F, Faiman C. Pituitary-gonadal relations in infancy—II. Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42:679–86.
12. Corbier P, Edwards D, Roffi J. The neonatal testosterone surge: a comparative study. *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique.* 1992;100:127–31.
13. Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, DeCruz S, Seminara SB, MacLaughlin DT, et al. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:152-60.
14. Giannopoulos MF, Vlachakis IG, Charissis GC. 13 Years' experience with the combined hormonal therapy of cryptorchidism. *Horm Res.* 2001;55:33-7.
15. Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179:105-9.
16. Sultan C, Paris F, Terouanne B, Balaguer P, Georget V, Poujol N, Jeandel C, et al. Disorders linked to insufficient androgen action in male children. *Hum Reprod Update.* 2001;7:314-22.
17. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, Selice R, Zuccarello D, Cazzadore C, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol.* 2006d;65:606-10.

18. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995;16:271-321.
19. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.* 2006;20:561-76.
20. Vidaeff AC, Sever LE. In utero exposure to environmental estrogens and male reproductive health: a systematic review of biological and epidemiologic evidence. *Reprod Toxicol.* 2005;20:5-20.
21. Grossman E, Vandenberg L, Thayer K, Birnbaum L. Theodora (Theo) Colborn: 1927-2014. *EHP.* 2015;123:54.
22. Sharpe RM. Declining sperm count in men—is there an endocrine cause? *J Endocrinol.* 1993;136:357–60.
23. Sharpe RM. Regulation of spermatogenesis. In: Knobil and Neill JD, editors. *The Physiology of Reproduction.* New York: Raven Press; 1994. p. 1-72.
24. Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, Lambright C, Parks L, et al. Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update.* 2001;7:248-64.
25. Wolf C Jr, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J, et al. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, ipradione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol Ind Health.* 1999;15:94-118.

26. Choi SM, Lee BM. An alternative mode of action of endocrine-disrupting chemicals and chemoprevention. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2004;7:451-63.
27. Adewale HB, Jefferson WN, Newbold RR, Patisaul HB. Neonatal bisphenol-a exposure alters rat reproductive development and ovarian morphology without impairing activation of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biol Reprod.* 2009;81:690-9.
28. Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Prenatal exposure to bisphenol-a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environ Health Perspect.* 2009;117:879-85.
29. Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J, Lamartiniere CA. Oral exposure to bisphenol a increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environ Health Perspect.* 2009;117:910-5.
30. Moral R, Wang R, Russo IH, Mailo DA, Lamartiniere CA, Russo J. The plasticizer butyl benzyl phthalate induces genomic changes in rat mammary gland after neonatal/prepubertal exposure. *BMC Genomics.* 2007;8:453.
31. Schmutzler C, Bacinski A, Gotthardt I, Huhne K, Ambrugger P, Klammer H, et al. The ultraviolet filter benzophenone 2 interferes with the thyroid hormone axis in rats and is a potent in vitro inhibitor of human recombinant thyroid peroxidase. *Endocrinology.* 2007;148:2835-44.
32. Schlecht C, Klammer H, Wuttke W, Jarry H. A dose-response study on the estrogenic activity of benzophenone-2 on various endpoints in the serum, pituitary and uterus of female rats. *Arch Toxicol.* 2006;80:656-61.
33. Schlecht C, Klammer H, Jarry H, Wuttke W. Effects of estradiol, benzophenone-2 and benzophenone-3 on the expression pattern of the estrogen receptors (ER) alpha and beta,

- the estrogen receptor-related receptor1 (ERR1) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult ovariectomized rats. *Toxicology*. 2004;205:123-30.
34. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30:293-342.
35. Sifakis S, Androutopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017;51:56-70.
36. Hernandez AF, Parron T, Tsatsakis AM, Requena M, Alarcon R, Lopez-Guamido O. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: their relevance to human health. *Toxicology*. 2013;307:163-45.
37. Shadnia S, Azizi E, Hosseini R, Khoei S, Fouladdel S, Pajoumand A, et al. Evaluation of oxidative stress and genotoxicity in organophosphorous insecticide formulators. *Hum Exp Toxicol*. 2005;24:439-45.
38. Wessles D, Barr DB, Mendola P. Use of biomarkers to indicate exposure to children to organophosphate pesticides: Implications for a longitudinal study children's environmental health. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1939-46.
39. Forde M, Robertson L, Laouan Sidi E, Cote S, Gaudreau E, Drescher O, et al. Evaluation of exposure to organophosphate, carbamate, phenoxy acid, and chlorphenol pesticides in pregnant women from 10 Caribbean countries. *Environ Sci Process Impacts*. 2015;17:1661-71.

40. Androutsopoulos VP, Hernandez AF, Liesivuori J, Tsatsakis AM. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology*. 2013;307:89-94.
41. Forsberg ND, Rodriguez-Proteau R, Ma L, Morre J, Christensen M, Maier CS, et al. Organophosphorus pesticide degradation product in vitro metabolic stability and time-course uptake and elimination in rats following oral and intravenous dosing. *Xenobiotica*. 2011;41:422-9.
42. Tamura H, Maness SC, Reischmann K, Dorman DC, Gray LE, Gaido KW. Androgen receptor antagonism by the organophosphate insecticide fenitrothion. *Toxicol Sci*. 2001;60:56-62.
43. McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2001;22:319-41.
44. Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol Lett*. 2014;230:146-56.
45. Kitamura S, Suzuki T, Ohta S, Fujimoto N. Antiandrogenic activity and metabolism of the organophosphorus pesticide fenthion and related compounds. *Environ Health Perspect*. 2003;111:503-8.
46. Usmani KA, Rose RL, Hodgson E. Inhibition and activation of the human liver and human cytochrome P450 3A4 metabolism of testosterone by deployment-related chemicals. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:384-91.

47. Uzumcu M, Kuhn PE, Marano JE, Armenti AE, Passantino L. Early postnatal methoxychlor exposure inhibits folliculogenesis and stimulates anti-Mullerian hormone production in the rat ovary. *J Endocrinol.* 2006;191:549-58.
48. Berman S. Organophosphates. [homepage on the Internet]. New York: Medscape [cited 2019 Mar 15]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1175139-overview>.
49. Levy-Khademi F, Tenenbaum AN, Wexler ID, Amitai Y. Unintentional organophosphate intoxication in children. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:716-8.
50. Jayawardane P, Dawson AH, Weerasinghe V, Karalliedde L, Buckley NA, Senanayake N. The spectrum of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: a prospective cohort study from Sri Lanka. *PloS Med.* 2008;5:e147.
51. Morreto A. Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents. *Toxicol Lett.* 1998;102-103:509-13.
52. Lopez-Arrieta LM, Schneider L. Metrifonate for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:CD003155.
53. Jewsbury JM. Metrifonate in schistosomiasis – therapy and prophylaxis. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1981;49 Suppl 5:123-30.
54. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016;87:419-25.
55. Berman T, Hochner-Celnikier D, Barr DB, Needham L, Amitai Y, Wormser U, et al. Pesticide exposure among pregnant women in Jeruasalim, Isreal: Results of a pilot study. *Environ Int.* 2011;37:198-203.

56. Cecchi A, Royedatti M, Sabino G, Magnarelli G. Environmental exposure to organophosphate pesticides: Assessment of endocrine disruption and hepatotoxicity in pregnant women. *Environ Saf.* 2012;80:280-7.
57. Peiris – John RJ, Wickremasinghe R. Impact of low-level exposure to organophosphates on human reproduction and survival. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:239-45.
58. Wang P, TianY, Wang X, Gao Y, Shi R, Wang G, et al. Organophosphate pesticide exposure and perinatal outcomes in Shanghai, China. *Environ Int.* 2012;42:100-4.
59. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate Pesticide Exposure and Neurodevelopment in Young Mexican-American Children. *Eviron Health Pers.* 2007;115:792-8.
60. De Silva HJ, Samarawickrema NA, Wickremasinghe AR. Toxicity due to organophosphorus compounds: what about chronic exposure? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100:803-6.
61. Alavanja M. Pesticides Use and Exposure Extensive Worldwide. *Rev Environ Health.* 2009;24:303-9.
62. Fenner-Crisp PE. Risk-assessment and risk management: the regulatory process. In: Kreiger R, editor. *Handbook of Pesticide Toxicology.* 2nd Ed. San Diego: Academic; 2001. p. 681–90.
63. Penske RA, Kissel JC, LU C, Kalman DA, Simcox NJ. Biologically based pesticide dose estimates for children in an agricultural community. *Environ Health Perspect.* 2000;108:515–20.

64. Raanan R, Harley KG, Balmes JR, Bradman A, Lipsett M, Eskenazi B. Early life exposure to organophosphate pesticides and pediatric respiratory symptoms in the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect.* 2015;123:179-85.
65. Krieger RI, Dinoff TM. Malathion deposition, metabolite clearance, and cholinesterase status of date dusters and harvesters in California. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2000;38:546-53.
66. Roca M, Miralles-Marco A, Ferre J, Perez R, Yusa V. Biomonitoring exposure assessment to contemporary pesticides in a school children population of Spain. *Environ Res.* 2014;131:77–85.
67. Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Nogueras-Ocana M, de Dios Luna-del-Castillo J, Espigares Garcia M, Olea N, et al. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect.* 1996;104:1090–5.
68. Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, Jensen TK, Budtz-Jorgensen E, Kjaerstad MB, et al. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2008;116:566–72.
69. Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, et al. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case–control study in rural Sicily. *Int J Androl.* 2007;30:3–13.
70. Biggs ML, Baer A, Critchlow CW. Maternal, delivery, and perinatal characteristics associated with cryptorchidism: a population-based case–control study among births in Washington State. *Epidemiology.* 2002;13:197–204.

71. Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg.* 2000;10:304-9.
72. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod.* 2008;23:1708-18.
73. Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, et al. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect.* 2006;114:1133-8.
74. Wu C, Liu P, Zheng L, Chen J, Zhon Z. GC-FPD measurement of urinary dialkylphosphate metabolites of organophosphorous pesticides as pentafluorobenzyl derivatives in occupationally exposed workers and in a general population in Shanghai (China). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878:2575-81.
75. Hamza AF, Elrahim M, Elnagar, Maaty SA, Bassiouny E, Jehannin B. Testicular descent: when to interfere? *Eur J Pediatr Surg.* 2001;11:173-6.
76. Perry MJ, Venners SA, Barr DB, Xu X. Environmental pyrethroid and organophosphorus insecticide exposures and sperm concentration. *Reprod Toxicol.* 2007;23:113-8.
77. Hossain F, Ali O, D'Souza UJ, Naing DK. Effects of pesticide use on semen quality among farmers in rural areas of Sabah, Malaysia. *J Occup Health.* 2010;52:353-60.
78. Geng X, Shao H, Zhang Z, Ng JC, Peng C. Malathion-induced testicular toxicity is associated with spermatogenic apoptosis and alterations in testicular enzymes and hormone levels in male Wistar rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;39:659-67.

79. Hardt J, Angerer J. Determination of Dialkyl phosphates in human urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2000;24:678-84.
80. Ueyamaa J, Saito I, Kamijima M, Nakajima T, Gotoh M, Suzuki T, et al. Simultaneous determination of urinary dialkylphosphate metabolites using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2006;832:58-66.
81. Pesticide Action Network. Pesticide Use. [homepage on the Internet]. Berkeley, CA, 2019: PAN Pesticide Database [cited 2019 Mar 16]. Available from: http://pesticideinfo.org/Search_Use.jsp
82. Barr JR, Driskell WJ, Hill RH, Ashley DL, Needham LL, Head SL, et al. Strategies for biological monitoring of exposure for contemporary-use pesticides. *Toxicol Ind Health.* 1999;15:169-80.
83. Griffin P, Mason H, Heywood K, Cocker J. Oral and dermal absorption of chlorpyrifos: A human volunteer study. *Occup Environ Med.* 1999;56:10-3.
84. Castorina R, Bradman A, McKone TE, Barr DB, Harnly ME, Eskenazi B. Cumulative organophosphate pesticide exposure and risk assessment among pregnant women living in an agricultural community: A case study from the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1640-8.
85. Barr DB, Bishop A, Needham LL. Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. *Reprod Toxicol.* 2007;23:260-6.
86. Spaan S, Pronk A, Koch HM, Jusko TA, Joddoe VW, Shaw PA, et al. Reliability of concentrations of organophosphate pesticide metabolites in serial urine specimens from pregnancy in the Generation R study. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015;25:286-94.

87. Barr DB, Bravo R, Weerasekera G, Caltabiano LM, Whitehead RD, Olsson AO, et al. Concentrations of dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in the US population. *Environ Health Perspect.* 2004;112:186-200.
88. Meeker JD, Barr DB, Ryan L, Herrick RF, Bennett DH, Bravo R, et al. Temporal variability of urinary levels of nonpersistent insecticides in adult men. *J Expos Anal Environ Epidemiol.* 2005;15:271-81.
89. Bradman A, Barr DB, Claus Henn BG, Drumheller T, Curry C, Eskenazi B. Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of pre-natal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1779-82.
90. Ostrea Jr EM, Bielawski DM, Posecion Jr NC, Corrion M, Villanueva-Uj E, Bernardo RC, et al. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res.* 2009;109:116-22.
91. Whyatt RM, Barr DB. Measurement of organophosphate metabolites in postpartum meconium as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect.* 2001; 109(4):417-20.
92. Jensen MS, Toft G, Thufstrup AM, Bonde JP, Olsen J. Cryptorchidism according to maternal gestational smoking. *Epidemiology.* 2007;18:220-5.
93. Thorup J, Cortes D, Petersen BL. The incidence of bilateral cryptorchidism is increased and the fertility potential is reduced in sons born to mothers who have smoked during pregnancy. *J Urol.* 2006;176:734-7.

94. Moller H, Skakkebaek NE. Risks of testicular cancer and cryptorchidism in relation to socio-economic status and related factors: case-control studies in Denmark. *Int J Cancer*. 1996;66:287-93.
95. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM. Cryptorchidism and maternal alcohol consumption during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2007;115:272-7.
96. U.S. EPA (US Environmental Protection Agency). Organophosphorus Cumulative Risk Assessment. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs. 2006a.
97. Grube A, Donaldson D, Kiely T, Wu L. 2006-2007 Market Estimates. Washington, DC:U.S. Environmental Protection Agency. 2011.
98. U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Registration Eligibility Decision for Chlorpyrifos. (Office of Prevention PaTS, ed). Washington, DC:U.S. Environmental Protection Agency. 2006b.
99. U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Registration Eligibility Decision for Diazinon. (Office of Prevention PaTS, ed). Washington, DC:U.S. Environmental Protection Agency. 2006c.
100. Clune AL, Ryan PB, Barr DB. Have Regulatory Efforts to Reduce Organophosphorus Insecticide Exposures Been Effective? *Environ Health Perspect*. 2012;120:521-5.
101. Abdeen Z, Berman T, Azmi K, Abu Seir R, Agha H, Ein-Mor E, et al. Urinary metabolite levels in Palestinian pregnant women: Results of the Middle East Regional Cooperation Project. *Int J Environ Health Res*. 2016;26:254-66.

102. Campbell LM, Backstrom TD, Aidala JV. EPA's evaluation and determination of epidemiological data for chlorpyrifos. [cited 2019 Mar 18]. Washington, D.C: Bergeson & Campbell, P.C. Available from: http://www.lawbc.com/uploads/docs/EPA%E2%80%99s_Evaluation_And_Determination_Of_Epidemiological_Data_For_Chlorpyrifos.PDF
103. Campbell LM, Backstrom TD, Aidala JV. EPA Updates Literature Review and FQPA Determination. [cited 2019 Mar 18]. Washington, D.C: Bergeson & Campbell, P.C. Available from: <http://pesticideblog.lawbc.com/entry/epa-updates-literature-review-and-fqpa-determination>
104. Shapiro H, Micucci S. Pesticide use for West Nile virus. CMAJ. 2003;168:1427-30.
105. Etzel RA, Forthal DN, Hill RH, Demby A. Fatal parathion poisoning in Sierra Leone. Bull World Health Organ. 1987;65:645-9.
106. ECOTOX knowledgebase. [homepage on the Internet]. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency. [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://cfpub.epa.gov/ecotox/>
107. Erbach G. Pesticide legislation in the EU. Towards sustainable use of plant protection products. Library Briefing. Library of the European Parliament. 2012.
108. European food safety authority. Food – Related Risks. Special Eurobarometer 354/Wave 73.5. TNS Opinion & Social. Brussels: Belgium, 2010
109. European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council

Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC. [homepage on the Internet]. Strasbourg: EUR-Lex. [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32009R1107>

110. European Parliament, Council of the European Union. Directive 2009/128/EC of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 establishing a framework for Community action to achieve the sustainable use of pesticides (Text with EEA relevance). [homepage on the Internet]. Brussels: EUR-Lex. [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32009L0128>
111. European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council of 23 February 2005 on maximum residue levels of pesticides in or on food and feed of plant and animal origin and amending Council Directive 91/414/EEC Text with EEA relevance. [homepage on the Internet]. Brussels: EUR-Lex. [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32005R0396>
112. European Parliament, Council of the European Union. Directive 2009/127/EC of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 amending Directive 2006/42/EC with regard to machinery for pesticide application (Text with EEA relevance). [homepage on the Internet]. Brussels: EUR-Lex. [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32009L0127>
113. European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on

classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 (Text with EEA relevance). [homepage on the Internet]. Strasbourg: EUR-Lex. [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32008R1272>

114. European Parliament, Council of the European Union. Commission Regulation (EC) No 889/2008 of 5 September 2008 laying down detailed rules for the implementation of Council Regulation (EC) No 834/2007 on organic production and labelling of organic products with regard to organic production, labelling and control. [homepage on the Internet]. Brussels: EUR-Lex. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32008R0889>
115. The European Parliament and the Council of the European union. Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy. [homepage on the Internet]. Brussels: EUR-Lex. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32000L0060>
116. European Parliament, Council of the European Union. Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on environmental quality standards in the field of water policy, amending and subsequently repealing Council Directives 82/176/EEC, 83/513/EEC, 84/156/EEC, 84/491/EEC, 86/280/EEC and amending Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council. [homepage on the Internet]. Brussels: EUR-Lex. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32008L0105>

117. European Parliament, Council of the European Union. Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. [homepage on the Internet]. Brussels: EUR-Lex. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:31998L0083>
118. European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 1185/2009 of the European Parliament and of the Council of 25 November 2009 concerning statistics on pesticides (Text with EEA relevance). [homepage on the Internet]. Brussels: EUR-Lex. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32009R1185>
119. Secretariat of the International Plant Protection Convention. International Plant Protection Convention (1997). [homepage on the Internet]. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations. [cited 2019 Mar 19]. Available from: https://www.ippc.int/static/media/files/publication/en/2019/02/1329129099_ippc_2011-12-01_reformatted.pdf
120. Rotterdam Convention Secretariat. Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade Rotterdam Convention. (Revised in 2017). [homepage on the Internet]. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations and Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <http://www.pic.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/1048/language/en-US/Default.aspx>
121. Secretariat of the Stockholm Convention. Stockholm Convention on persistent organic pollutants. [homepage on the Internet]. Geneva, Switzerland: Conference of the

parties – seventh meeting. [cited 2019 Mar 19]. Available from:
[http://chm.pops.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/2232/Default.a
spx](http://chm.pops.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/2232/Default.aspx)

122. Zakon o sredstvih za zaščito bilja. Sl. glasnik RS, br. 41/2009
123. Zakon o hemikalijama. Sl. glasnik RS, br. 36/2009, 88/2010, 92/2011, 93/2012 i
25/2015
124. Zakon o biocidnim proizvodima. Sl. glasnik RS, br. 36/2009, 88/2010, 92/2011 i
25/2015

8. PRILOZI:

8.1. Prilog br. 1

OBAVEŠTENJE ZA UČESNICE ISPITIVANJA

Poštovana gospođo/gospođice,

Zamoljeni ste da se uključite u studiju gde se ispituje izloženost trudnica pesticidima i srodnim supstancama na teritoriji AP Vojvodine i uticaj takvih supstanci na razvoj ploda i novorođenčeta. Pesticidi i njima srodne supstance utiču na razvoj brojnih organa, a pre svega mogu da oštete reproduktivne organe i nervni sistem zbog čega se javljaju posledice u vidu neplodnosti i otežanog razvoja deteta.

Na našoj Klinici sprovodiće se ispitivanje u kojem će se pratiti izloženost trudnica pesticidima. U studiju će biti uključene osobe ženskog pola starosti od 18 do 45 godina.

Posle razgovora sa lekarom o ispitivanju, ukoliko se odlučite da učestvujete u ispitivanju potpisaćete pristanak, a Vaša obaveza bila bi da tokom boravka u porodilištu popunite upitnik o navikama (pitanja vezano za pušenje cigareta, unos kafe i drugih napitaka koji sadrže kofein itd.). Nakon porođaja bićete zamoljeni da date uzorak od 20ml urina. Iz ovog uzorka odrediće se nivo pesticida. Pored pomenutog za potrebe ispitivanja biće korišćena i Vaša medicinska dokumentacija.

Tokom ove studije ne bi trebalo da se jave bilo kakva neželjena dejstva.

U ovom ispitivanju ne morate da učestvujete i to je Vaša slobodna odluka. Ukoliko ne budete učestvovali Vaša odluka neće uticati na bilo koju sadašnju ili buduću medicinsku negu koju Vam Vaš lekar može pružiti.

Ukoliko se saglasite da učestvujete u ispitivanju, možete se povući iz ispitivanja u bilo kom trenutku ispitivanja, bez davanja bilo kakvog objašnjenja.

Vaše pravo je da zatražite sve dodatne informacije pre nego što donesete odluku o pristupanju ispitivanju. U slučaju da ne želite da pristupite ovom ispitivanju (ili u slučaju da pristanete, a da tokom vremena želite odustati) nećete snositi nikakve posledice i Vaš lekar će Vas dalje lečiti na uobičajen način.

Vaše ime i prezime, kao i svi podaci o Vašem učešću u kliničkom ispitivanju su poverljivi i ostaju poslovna tajna.

U slučaju da se slažete sa učešćem u kliničkom ispitivanju dobićete obrazac, koji ćete potpisati.

8.2. Prilog br. 2

OBRAZAC ZA PRISTANAK ISPITANICE

Upoznata sam sa medicinskim i naučnim značenjem studije o izloženosti trudnica pesticidima na teritoriji AP Vojvodine i uticaj takvih supstanci na razvoj novorođenčeta. Zadovoljna sam odgovorima na pitanja u vezi sa planom studije i njenim izvođenjem, koja sam postavila voditelju studije. Iz ovog ispitivanja ne očekujem nikakvu materijalnu korist, a iz ispitivanja mogu da istupim u svakom trenutku bez bojazni da ću u daljem tretmanu snositi bilo kakve posledice. Ako tokom ogleda osetim bilo kakvu smetnju koja bi mogla nastati usled ispitivanja, prijavicu voditelju studije. Pročitala sam priloženu informaciju o ispitivanju, u potpunosti sam razumela uslove mog učestvovanja, dobrovoljno odlučujem da učestvujem u studiji.

POTPIS ISPITANICE

POTPIS SVEDOKA

Potvrđujem da sam ispitanici objasnio/la prirodu, svrhu i mogući rizik napred navedenog ispitivanja:

POTPIS ISPITIVAČA

DATUM:

8.3. Prilog br. 3

UPITNIK

Poštovana gospođo/gospođice,

Zamoljeni ste da se uključite u studiju gde se ispituje izloženost trudnica pesticidima i srodnim supstancama na teritoriji AP Vojvodine i uticaj takvih supstanci na razvoj ploda i novorođenčeta.

U ovom istraživanju ne morate da učestvujete i to je Vaša slobodna odluka. Ukoliko se saglasite da učestvujete u istraživanju, molimo Vas da odgovorite na pitanja koja slede. Vaše ime i prezime, kao i svi podaci o Vašem učešću u istraživanju su poverljivi i ostaju poslovna tajna.

Podaci dobijeni ovim upitnikom korišće se isključivo u naučne svrhe.

Oznaka ispitanice:	
Mesto stanovanja: Jedinica stanovanja (kuća/stan):	
Godine:	
Telesna visina:	
Telesna masa:	
Porodična amaneza:	
Začće:	spontano inseminacija IVF
Trudnoća po redu/dete po redu:	
Trudnoća:	normalna održavanje

Komplikacije:	eklampsija	dijabetes	drugo
Porodaj:	spontani	indukovan	carski rez
Nedelja gestacije pri porođaju:			
Telesna masa pri rođenju deteta:			
Da li ste bili pušač pre trudnoće?			
Ako da, koliko ste cigareta pušili dnevno?			
Da li ste pušili i u trudnoći?			
Ako da, koliko ste cigareta pušili dnevno?			
Da li ima pušača u kući pre ili tokom trudnoće i koliko puši?			
Da li ste pili alkohol pre ili tokom trudnoće?			
Da li ste pili kafu/koka kola/pepsi pre ili tokom trudnoće?			
Da li ste pili neke lekove pre ili tokom trudnoće? (koje, koliko dugo, koja doza)			
Šta ste po zanimanju?			
Gde radite, kakvi su tamo uslovi?			

(u pogledu pušenja, upotrebe pesticida)	
Da li ste tokom trudnoće bili u kontaktu sa pesticidima bilo koje vrste? (koristili lično, neko od ukućana, neko iz deratizacije) (sprej, trake, lepak)	
Ukoliko jeste, sa kojima?	
Koliko često ste jeli voće tokom trudnoće, koje voće i odakle ga dobavljate?	
Koliko često ste jeli povrće tokom trudnoće i gde ga dobavljate?	
Da li držite kućne ljubimce?	
Da li ste koristili pesticide na travnjaku, ili po kući u spreju ili neke druge?	

Zahvaljujemo Vam se što ste izdvojili Vaše vreme da učestvujete u našem istraživanju!

Ukoliko smatrate da postoji bitan podatak koji nije obuhvaćen ovim upitnikom ili ukoliko imate neke primedbe ili sugestije slobodno ih navedite u nastavku:

8.4. Prilog br. 4

<i>Redni broj</i>	<i>Naziv sredstva za zaštitu bilja</i>	<i>Naziv i sadržaj aktivne supstance</i>	<i>Skrraćeno poslovno ime proizvođača, zastupnika, odnosno predstavnika</i>	<i>Broj i datum rešenja o registraciji</i>	<i>Rešenje važi do</i>			
		Naziv	Sadržaj	Proizvođač	zastupnik	registracija	Izmena i dopuna	
1.	Ditox	Dimetoat	400g/l	CNCCJC, China	BV Komerc, Novi Sad	321-02-00012-320/2003-0620/08/2004	321-01-00465/2017-1102/03/2017	31.12.2019
2.	Danadim progres	Dimetoat	400g/l	Cheminova, Denmark	Fitonova, Beograd	321-01-389/2012-1124/12/2012	321-01-00028/2015-1109/03/2015	10.12.2022
3.	Dimetogal	Dimetoat	400g/l	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-02-00020-83/2005-1125/01/2006	321-01-1538/2011-1127/09/2012	31.12.2019
4.	Fosfamid 40 EC	Dimetoat	400g/l	Zorka Klotild Agrotehnohem, Subotica	-	321-02-00023-53/2006-1112/06/2006	321-01-987/2012-1121/12/2012	31.12.2019
5.	Perfekthion	Dimetoat	400g/l	BASF SE, Deutschland	BASF Srbija, Beograd	321-01-1643/2011-1127/01/2012	321-01-479/2017-1107/02/2018	31.12.2019
6.	Zagor	Dimetoat	400g/l	Iskra Zelina kemijska industrija, Hrvatska	Seles, Beograd	321-02-00023-265/2006-1127/12/2006	321-01-220/2017-1104/10/2017	31.12.2019
7.	Sistemin 40 EC	Dimetoat	400g/l	Župa, Kruševac	-	321-01-00003-71/2009-1119/03/2009	321-01-492/2017-1123/06/2017	31.12.2019
8.	Sonar	Dimetoat	400g/l	Chemical Agrosava, Beograd	-	321-01-2327/2015-1111/04/2016	321-01-2327/2015-1119/04/2017	10.04.2026
9.	Imidan 50 WP	Fosmet	500g/kg	Gowan, Portugal	Chemical Agrosava, Beograd	321-01-00003-126/2009-1119/05/2009	321-01-00872/2018-1128/02/2018	31.12.2019
10.	Galation ekstra	Hlorpirifos	37,5 g/kg	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01-1266/2014-1108/02/2015	-	05.02.2025
11.	Radar versus G	Hlorpirifos	75 g/kg	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01-00021-75/2008-11	321-01-1236/2016-11	31.12.2019

						14/11/2008	17/07/2017	
12.	Rovocid	hlorpirifos	75 g/kg	Zaštita bilja, Niš	-	321-01- 1189/2014- 11 15/01/2015	-	01.01.2025
13.	Saturn 7,5 GR	Hlorpirifos	75 g/kg	Chemical Agrosava, Beograd	-	321-01- 1614/2013- 11 17/01/2014	321-01- 206/2016-11 27/09/2016	10.01.2024
14.	Saturn terra	Hlorpirifos	75 g/kg	Chemical Agrosava, Beograd	-	321-01- 791/2014-11 24/02/2015	321-01- 314/2016-11 03/06/2016	10.02.2025
15.	Pyrinex 10 G	Hlorpirifos	100 g/kg	Adama Makhteshim, Israel	Adama SRB, Beograd	321-01- 00003- 82/2009-11 12/03/2009	321-01- 664/2014-11 27/02/2015	31.12.2019
16.	Pyrinex 25 CS	Hlorpirifos	250 g/l	Adama Makhteshim, Israel	Adama SRB, Beograd	321-01- 1045/2011- 11 07/12/2011	321-01- 2453/2013- 11 09/03/2015	01.12.2021
17.	Saturn 250 EC	Hlorpirifos	250 g/l	Chemical Agrosava, Beograd	-	321-01- 1835/2013- 11 03/03/2014	-	01.03.2024
18.	Radar 250 ME	Hlorpirifos	250 g/l	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01- 00758/2012- 11 21/01/2013	-	20.01.2023
19.	Radar 300 EW	Hlorpirifos	300 g/l	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01- 00021- 62/2008-11 30/12/2008	321-01- 1088/2011- 11 14/03/2012	31.12.2019
20.	Radar 300 EC	Hlorpirifos	300 g/l	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01- 1721/2011- 11 28/01/2013	-	28.01.2023
21.	Radar 300 ME	Hlorpirifos	300 g/l	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01- 1717/2011- 11 17/08/2015	-	15.08.2025
22.	Callifos 48	Hlorpirifos	480 g/l	Arysta LifeScience, France	Agrovojevodina Komerčservis, Subotica	321-02- 00023- 86/2006-11	-	31.12.2019

						15/05/2006		
23.	Cyren 480 SC	Hlorpirifos	480 g/l	Cheminova, Denmark	Fitonova, Beograd	321-01-1971/2011-11 20/02/2013	321-01-00027/2016-11 02/02/2017	01.06.2022
24.	Kozma	Hlorpirifos	480 g/l	Agromarket, Kragujevac	-	321-01-00021-43/2008-11 28/01/2008	321-01-1378/2016-11 02/02/2017	31.12.2019
25.	Pyrinex 48 EC	Hlorpirifos	480 g/l	Adama Makhteshim, Israel	Adama SRB, Beograd	321-01-160/2012-11 21/01/2013	321-01-665/2014-11 26/02/2015	31.12.2019
26.	Vikofloss	Hlorpirifos	480 g/l	Kingtai, China	Team Chem, Niš	321-01-271/2012-11 28/12/2012	321-01-457/2014-11 25/08/2016	10.12.2022
27.	Reldan 22	hlorpirifos-metil	225 g/l	Dow Agrosiences, Austria	Agromarket, Kragujevac	321-01-993/2013-11 03/07/2013	321-01-01011/2017-11 28/04/2017	01.07.2023
28.	Glowis CS	Hlorpirifos + bifentrin	400 + 20 g/l	FMC Chemical, Belgium	Fitonova, Beograd	321-01-1296/2014-11 20/03/2015	321-01-00864/2017-11 23/01/2018	01.03.2025
29.	Pyrinex super	Hlorpirifos + bifentrin	400 + 20 g/l	Adama Makhteshim, Israel	Adama SRB, Beograd	321-01-1324/2009-11 10/12/2010	321-01-659/2014-11 27/02/2015	01.12.2020
30.	Galition forte	Hlorpirifos + cipermetrin	75 + 8 g/kg	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01-2152/2015-11 17/05/2017	-	17.05.2027
31.	Konzul 220 EW	Hlorpirifos + cipermetrin	200 + 20 g/l	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01-753/2009-11 27/08/2009	321-01-1018/2011-11 01/10/2013	31.12.2019
32.	Savanur 220 EC	Hlorpirifos + cipermetrin	200 + 20 g/l	Chemical Agrosava, Beograd	-	321-01-1836/2013-11 04/09/2014	321-01-1114/2014-11 27/04/2015	20.09.2024
33.	Callifos super	Hlorpirifos + cipermetrin	500 + 50 g/l	Zorka Klotild Agrotehnohem, Subotica	-	321-01-00021-94/2008-11 13/02/2008	321-01-2008/2013-11 17/01/2014	31.12.2019

34.	Corelle D	Hlorpirifos + cipermetrin	500 + 50 g/l	Jiangsu Flag, China	BV Komerc, Novi Sad	321-01-02562/2013-11 30/03/2015	-	25.03.2025
35.	Despot	Hlorpirifos + cipermetrin	500 + 50 g/l	Agromarket, Kragujevac	-	321-01-00021-41/2008-11 28/01/2008	321-01-673/2017-11 02/10/2017	31.12.2019
36.	Anthocid D	Hlorpirifos + cipermetrin	500 + 50 g/l	Nanjing Baofen, China	Agrolink, Beograd	321-02-00023-75/2006-11 24/01/2007	321-01-1071/2011-11 27/12/2011	31.12.2019
37.	Konzul	Hlorpirifos + cipermetrin	500 + 50 g/l	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01-00049-60/2007-11 28/02/2007	321-01-1019/2011-11 01/10/2013	31.12.2019
38.	Nurelle D	Hlorpirifos + cipermetrin	500 + 50 g/l	Arysta Life Science, Belgium	Agromarket, Kragujevac	321-02-00023-129/2006-11 06/06/2006	321-01-2269/2013-11 01/06/2017	31.12.2019
39.	Runel EC	Hlorpirifos + cipermetrin	500 + 50 g/l	Agro Care, China	Agrointer, Begeč	321-01-00003-38/2009-1 06/03/2009	321-01-01120/2011-11 17/08/2012	31.12.2019
40.	Savanur EC	Hlorpirifos + cipermetrin	500 + 50 g/l	Chemical Agrosava, Beograd	-	321-02-00020-705/2005-11 25/08/2006	321-01-510/2014-11 31/08/2015	31.12.2019
41.	Primidex	Hlorpirifos + imidakloprid	50 + 15 g/kg	Adama Celsius, Netherlands	Adama SRB, Beograd	321-01-00003-81/2009-11 03/03/2009	321-01-663/2014-11 08/07/2015	31.12.2019
42.	Primidex forte	Hlorpirifos + imidakloprid	50 + 15 g/kg	Adama Makhteshim, Israel	Adama SRB, Beograd	321-01-1562/2011-11 20/01/2012	321-01-1080/2016-11 31/10/2016	31.12.2021
43.	Etiol specijal	Malation	10 g/kg	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01-02226/2010-11	-	31.12.2019

						18/04/2011		
44.	Etiol prah 5	Malation	50 g/kg	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01- 02227/2010- 11	-	31.12.2019
						18/04/2011		
45.	Fyfanon 440 EW	Malation	440 g/l	Cheminova, Denmark	Fitonova, Beograd	321-01- 2118/2010- 11	321-01- 00118/2015- 11	01.05.2021
						21/02/2012	09/03/2015	
46.	Etiol tečni	Malation	600 g/l	Galenika Fitofarmacija, Zemun	-	321-01- 02223/2010- 11	-	31.12.2019
						18/04/2011		
47.	Actellic 50	pirimifos- metil	500 g/l	Syngenta Crop Protection, Switzerland	Syngenta Agro, Beograd	321-01- 00848/2009- 11	321-01- 00918/2011- 11	31.12.2019
						31/12/2009	30/09/2011	
48.	Ahilus 50 EC	Pirimifos- metil	500 g/l	CNCCJC, China	BV Komerc, Novi Sad	321-01-3- 207/2009-11	321-01- 160/2016-11	31.12.2019
						17/11/2009	05/09/2016	