

# Udruženost depresije, anksioznosti i stresa s N-glikozilacijom imunoglobulina G u studenata

---

**Vidović, Stipe**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:959793>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Stipe Vidović**

**UDRUŽENOST DEPRESIJE,  
ANKSIOZNOSTI I STRESA S N-  
GLIKOZILACIJOM  
IMUNOGLOBULINA G U STUDENATA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Stipe Vidović**

**UDRUŽENOST DEPRESIJE,  
ANKSIOZNOSTI I STRESA S N-  
GLIKOZILACIJOM  
IMUNOGLOBULINA G U STUDENATA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Rad je ostvaren u: Medicinski fakultet Osijek, Katedra za medicinsku biologiju i genetiku.

Mentorica rada: prof. prim. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.

Diplomski rad ima 26 listova i 9 tablica.

## **ZAHVALE**

*Hvala mentorici prof. prim. dr. sc. Ladi Zibar, dr. med., na pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala prof. dr. sc. Mariji Heffer, dr. med., profesorici koja me posljednjih šest godina strpljivo uči životu i znanosti.*

*Hvala obitelji i prijateljima koje volim.*

*Na kraju... hvala dragom Bogu na svemu.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1. 1. Mentalno zdravlje studenata.....	1
1. 2. N-glikozilacija i mentalne bolesti.....	2
2. HIPOTEZA .....	3
3. CILJEVI.....	4
4. ISPITANICI I METODE .....	5
4. 1. Ustroj istraživanja .....	5
4. 2. Ispitanici .....	5
4. 3. Upitnik.....	5
4. 4. Uzorkovanje venske krvi.....	6
4. 5. Analiza N-glikana imunoglobulina G .....	6
4. 6. Statističke metode .....	7
5. REZULTATI.....	8
6. RASPRAVA .....	17
6. 1. Zastupljenost simptoma depresije, anksioznosti i stresa ispitanika.....	17
6. 2. N-glikani IgG i simptomi depresije, anksioznosti i stresa .....	18
7. ZAKLJUČAK .....	20
8. SAŽETAK.....	21
9. SUMMARY .....	22
10. LITERATURA .....	23

## POPIS KRATICA

**A2[6]G1S1** – monogalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar

**A2B[3]G1** – digalaktoziliran biantenar s račvućim N-acetilglukozamin

**A2G2[6]S1** – monogalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar

**CGE-LIF** – kapilarna gel elektroforeza s laserom potpomognutom detekcijom (prema engl. *capillary gel electrophoresis with laser-induced fluorescence*)

**DASS 21** – Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21 (prema engl. *Depression Anxiety Stress Scale 21*)

**DASS 21 A** – Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21: Podljestvica anksioznosti (prema engl. *Depression Anxiety Stress Scale 21: Anxiety subscale*)

**DASS 21 D** – Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21: Podljestvica depresivnosti (prema engl. *Depression Anxiety Stress Scale 21: Depression subscale*)

**DASS 21 S** – Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21: Podljestvica stresa (prema engl. *Depression Anxiety Stress Scale 21: Anxiety subscale*)

**FA2** – sržno fukoziliran, agalaktoziliran biantenar

**FA2B** – sržno fukoziliran, agalaktoziliran biantenar

**FA2B[3]G1** – sržno fukoziliran, monogalaktoziliran biantenar s račvućim N-acetilglukozaminom

**FA2G2** – sržno fukoziliran, digalaktoziliran biantenar

**HILIC** – tekućinska kromatografija ultravisoke djelotvornosti temeljena na hidrofilnim interakcijama (prema engl. *hydrophilic interaction ultra-high-performance liquid chromatography with fluorescence detection*)

**IgG** – imunoglobulin G

**PNG-F** – peptidil-N4-(N-acetil-β-glukozaminil) asparagin amidaza F

## 1. UVOD

### 1. 1. Mentalno zdravlje studenata

Mentalne bolesti predstavljaju značajan javnozdravstveni problem današnjice (1, 2). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, jedna od četiri osobe u svijetu tijekom svog života oboli od neke mentalne bolesti, pri čemu su anksioznost i depresija najčešći (3). Razvijeni su brojni preventivni programi i intervencije s ciljem smanjenja rastućeg trenda mentalnih bolesti i njihovih negativnih posljedica. Međutim, od 1990. godine nije uočeno smanjenje zastupljenosti mentalnih poremećaja na svjetskoj razini (4 – 6).

Brojni poremećaji mentalnog zdravlja imaju najveću učestalost tijekom adolescencije i rane odrasle dobi (7, 8). U dvadesetima pojedinci prelaze iz adolescencije u odraslu dob, pri čemu se velik udio njih odlučuje na tercijarno obrazovanje (9). Za brojne studente odlazak na sveučilište predstavlja značajan izvor stresa zbog naglih promjena u životnim uvjetima i načinu života (10). Suočavaju se s brojnim izazovima, uključujući donošenje odluka o karijeri, selidbi i ispunjavanju akademskih zahtjeva (11, 12). Sukladno tomu, rezultati istraživanja diljem svijeta upućuju na to da su studenti koji pohađaju sveučilišne programe izloženiji većem riziku razvoja mentalnih bolesti u usporedbi s vršnjacima koji se nisu odlučili za tercijarno obrazovanje (13). Metaanaliza i sustavni pregled Daniali i sur. (2023.), ukazuje na to da studenti na globalnoj razini izražavaju više razine simptoma depresije, anksioznosti i stresa u usporedbi s vršnjacima koji ne studiraju (14).

Brojna istraživanja utvrdila su veliku zastupljenost negativnih afektivnih emocija unutar studentske populacije. Rezultati metaanaliza i sustavnih pregleda upućuju na to da približno trećina studenata na svjetskoj razini izražava simptome depresije, anksioznosti i stresa (15 – 17). Presječna istraživanja u Hrvatskoj su također utvrdila veliku zastupljenost negativnih emocija unutar studentske populacije, gdje je približno polovica studenata imalo simptome depresije, anksioznosti i stresa (18 – 20).

Usporedbom po spolu, istraživanja pokazuju da su žene sklonije razvoju negativnih afektivnih poremećaja, odnosno depresije, anksioznosti i posttraumatskog stresa kada su izložene stresnim situacijama (21, 22). Unutar studentske populacije također su nađene razlike u zastupljenosti simptoma negativnih afektivnih emocija po spolu (14). Rezultati metaanalize i



sustavnog pregleda Daniali i sur. (2023.) pokazuju da studentice u usporedbi sa studentima, na globalnoj razini izražavaju više razine simptoma depresije, anksioznosti i stresa (14).

## **1. 2. N-glikozilacija i mentalne bolesti**

Glikozilacija je posttranslacijska modifikacija pri kojoj se šećerne strukture (glikani) kovalentno vežu za bjelančevine i lipide (23, 24). U eukariotskim stanicama prisutna su dva temeljna tipa proteinske glikozilacije: N-glikozilacija (N-vezana glikozilacija) i O-glikozilacija (O-vezana glikozilacija) (23). N-glikozilacija započinje u endoplazmatskom retikulumu, a daljnje modifikacije vrše se u Golgijevom aparatu (25). Sam proces N-glikozilacije važan je za pravilno funkcioniranje i lokalizaciju bjelančevina jer navedena posttranslacijska modifikacija doprinosi različitim funkcijama bjelančevina kao što su stanična adhezija, prijenos signala, aktivacija receptora, molekularno prometovanje i sustavno čišćenje (26). Suvremene visokoprotočne analize glikana omogućile su sustavnu analizu glikoma u predkliničkim i kliničkim istraživanjima, otkrivajući abnormalne strukture glikana kao obilježja brojnih bolesti (23). Utvrđeno je da se promijenjene strukture N-glikana nalaze u autoimunim bolestima, zaraznim bolestima i kroničnim upalnim bolestima, raku te starenju (23, 27). Nedavna istraživanja upućuju na moguću poveznicu N-glikozilacije i različitih mentalnih bolesti u ljudi, kao što su veliki depresivni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, poremećaj pažnje s hiperaktivnošću i demencija (28 – 32). Navedena saznanja otvaraju mogućnost razvoja novih dijagnostičkih alata i terapijskih strategija, potencijalno pružajući nov pristup u liječenju mentalnih bolesti (23).

## **2. HIPOTEZA**

Studenti medicine Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta u Osijeku izražavaju visoke razine simptoma depresije, anksioznosti i stresa te se s obzirom na prisutnost navedenih simptoma razlikuju u N-glikozilacijskom profilu imunoglobulina G.

### 3. CILJEVI

1. Ispitati prisutnost simptoma depresije, anksioznosti i stresa među studentima.
2. Istražiti postoji li razlika u pojavnosti simptoma depresije, anksioznosti i stresa među studentima po spolu i godini studiranja.
3. Istražiti udruženost simptoma depresije, anksioznosti i stresa s N-glikozilacijom imunoglobulina G u studenata.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4. 1. Ustroj istraživanja

Presječno istraživanje.

### 4. 2. Ispitanici

Ispitanici istraživanja bili su studenti prve i druge godine integriranog preddiplomskog i diplomskog studija medicine, Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku. Prije početka provođenja istraživanja, ispitanici su informirani o strukturi i ciljevima istraživanja te njihovim ulogama u istoj. Naglašena je važnost iskrenog odgovora te da je sudjelovanje u istraživanju dobrovoljno i anonimno. Ispitanicima koji su se odlučili sudjelovati u istraživanju i koji su potpisali suglasnost za sudjelovanje dodijeljen je jedinstveni slučajni broj (šifra) pod kojim je vođen svaki uzorak. Nakon uručenog jedinstvenog slučajnog broja, studenti su zamoljeni da ispune upitnik.

### 4. 3. Upitnik

Upitnik koji se koristio u ovom istraživanju sastojao se od dva dijela. Prvi dio upitnika ispitivao je sociodemografska obilježja sudionika, kao što su dob, spol, godina studija, mjesto stanovanja, prosjek ocjena prošle akademske godine, pušenje cigareta i konzumiranje alkohola.

Drugi dio upitnika ispitivao je prisutnost simptoma depresije, anksioznosti i stresa za što je korištena Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21 – DASS 21 (prema engl. *Depression Anxiety Stress Scale 21*). DASS 21 predstavlja skraćenu verziju DASS 42 ljestvice (prema engl. *Depression Anxiety Stress Scale 42*), koja se koristi za prepoznavanje i razlikovanje simptoma tri emocionalna stanja: depresije, anksioznosti i stresa. Ljestvica DASS 21 je podijeljena u tri podljestvice: DASS 21 D (prema engl. *Depression, anxiety, and stress scale 21: Depression subscale*), DASS 21 A (prema engl. *Depression, anxiety, and stress scale 21: Anxiety subscale*) i DASS 21 S (prema engl. *Depression, anxiety, and stress scale 21: Stress subscale*). Svaka podljestvica sadrži sedam pitanja, na koja ispitanici odgovaraju zaokruživanjem jednoga od četiri ponuđena odgovora označena brojevima na Likertovoj skali od 0 do 3. Nula (0) označava „Uopće se nije odnosilo na mene“, 1 „Odnosilo se na mene u određenoj mjeri ili neko vrijeme“, 2 „Odnosilo se na mene u većoj mjeri ili dobar dio vremena“ i 3 „Gotovo u potpunosti ili većinu vremena se odnosilo na mene“. Zbrajanjem odgovora izračunavaju se ukupni rezultati podljestvica DASS 21 D, DASS 21 A i DASS 21 S. Na osnovi ukupnog rezultata podljestvica, ispitanike se kategorizira

u jednu od pet razina simptoma: normalna, blaga, umjerena, teška i izrazito teška razina simptoma depresije, anksioznosti i stresa.

#### 4. 4. Uzorkovanje venske krvi

Nakon ispunjenog upitnika studentima je učinjeno uzorkovanje krvi na Katedri za medicinsku biologiju i genetiku, Laboratorij za medicinsku genetiku Medicinskog fakulteta Osijek. Venepunkcija se vršila minimalnim invazivnim postupkom iz lakatne jame uz poštivanje svih mjera opreza tehničara (educiranoga za izvođenje venepunkcije) i ispitanika. Za svrhu ovog istraživanja od ispitanika je uzeto 5 ml pune krvi u epruvete s antikoagulansom etilendiamintetraoctenom kiselinom (EDTA). Uzorci krvi inkubirani su 30 minuta na sobnoj temperaturi, nakon čega je slijedilo centrifugiranje (1670 okretaja u minuti tijekom 10 minuta) radi odvajanja plazme. Uzorci plazme su spremljeni na  $-80^{\circ}\text{C}$  do daljnje analize.

#### 4. 5. Analiza N-glikana imunoglobulina G

U svrhu određivanja N-glikana imunoglobulina G (IgG) korištena je kapilarna gel elektroforeza s laserom potpomognutom detekcijom (CGE-LIF, engl. *capillary gel electrophoresis with laser-induced fluorescence*) u skladu s prethodno opisanim postupcima analize N-glikana IgG (33, 34). Navedenom analizom je određeno 27 kromatografskih vršaka N-glikana IgG. U analitičkom protokolu prvo se izvršila izolacija IgG iz krvne plazme pomoću pločice monolita s proteinom G. Nakon izolacije IgG, otpuštanje N-glikana s IgG učinjeno je pomoću enzima PNGase F (peptidil-N4-(N-acetil- $\beta$ -glukozaminil) asparagin amidaza F). U idućem koraku napravljena je derivatizacija N-glikana reduktivnom aminacijom gdje se reducirajući kraj N-glikana obilježio fluorescentnom bojom (8-aminopiren1,3,6-trisulfonat). Prije odvajanja i detekcije obilježenih N-glikana provedeno je pročišćavanje zaostale količine bjelancevina i soli u reakcijskoj smjesi. Pročišćavanje je učinjeno postupkom ekstrakcije na čvrstoj fazi pomoću tekućinske kromatografije temeljene na hidrofilnim interakcijama (HILIC-SPE, engl. *hydrophilic interaction ultra-high-performance liquid chromatography with fluorescence detection-based solid phase extraction*). U konačnici, glikoprofiliranje obilježenih N-glikana IgG provodilo se CGE-LIF postupkom na DNA (prema engl. *deoxyribonucleic acid*, deoksiribonukleinska kiselina) sekvenceru (3130 Genetic Analyzer, Applied Biosystems, Waltham, MA, USA).

#### 4. 6. Statističke metode

Nominalne varijable deskriptivno su prikazane kao apsolutne i relativne učestalosti (postotci). Srednje vrijednosti numeričkih varijabli prikazane su medijanom i interkvartilnim rasponom (IQR, od engl. *interquartile range*). Za usporedbu ukupnih rezultata DASS 21 D, DASS 21 A i DASS 21 S po spolu i godini studiranja korišten je Mann-Whitneyev U test. Mann-Whitneyev U test također je korišten za usporedbu vrijednosti kromatografskih vršaka N-glikoma IgG između ispitanika koji su izražavali i onih koji nisu izražavali simptome depresije, anksioznosti i stresa. Razina statističke značajnosti je određena uz  $P < 0.05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS (inačica 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

## 5. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 82 ispitanika (23 muškarca i 59 žena), medijana dobi od 19 godina. 44 ispitanika pohađalo je prvu, a 38 njih drugu godinu integriranog preddiplomskog i diplomskog studija medicine Medicinskog fakulteta u Osijeku. Sva prikupljena sociodemografska obilježja prikazana su u tablici 1.

**Tablica 1.** Sociodemografska obilježja ispitanika (N = 82)

		Medijan (IQR*) ili n (%)
<b>Spol</b>	Muško	23 (28,1)
	Žensko	59 (72,9)
<b>Dob (godine)</b>		20 (19 – 20)
<b>Godina studija</b>	Prva godina	44 (53,7)
	Druga godina	38 (46,3)
<b>Prosjek ocjena</b>		4,5 (4,06 – 4,86)
<b>Mjesto stanovanja</b>	Grad	65 (79,3)
	Selo	17 (20,7)
<b>Trenutačno živim</b>	Sam	14 (17,1)
	S obitelji	41 (50)
	Sa cimerom	27 (32,9)
<b>Materijalno stanje</b>	Vrlo loše	1 (1,2)
	Loše	0 (0)
	Dobro	56 (68,3)
	Vrlo dobro	25 (30,5)
<b>Obrazovanje oca</b>	Osnovna škola	2 (2,4)
	Srednja škola	46 (56,1)
	Fakultet/veleučilište	34 (41,5)
<b>Obrazovanje majke</b>	Osnovna škola	3 (3,7)
	Srednja škola	44 (53,6)
	Fakultet/veleučilište	35 (42,7)
<b>Roditelji žive</b>	Zajedno	74 (90,2)
	Razdvojeno	8 (9,8)
<b>Pitanje partnera</b>	Slobodan/a	48 (58,4)
	U vezi	34 (41,5)
<b>Pušenje cigareta</b>	Da	12 (14,6)
	Ne	70 (85,4)
<b>Konsumacija alkohola</b>	Nikada	25 (30,5)
	Ponekad	50 (61)
	Dva puta tjedno	7 (8,5)
	Tri i više puta tjedno	0 (0)

\*interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

Simptome depresije, anksioznosti i stresa izražavalo je 28 %, 50 % i 41,2 % ispitanika. Izrazito teške razine simptoma depresije, anksioznosti i stresa imalo je 6,1 %, 8,5 % i 3,6 % ispitanika. Zastupljenost razina simptoma negativnih afektivnih emocija ispitanika prikazana je u tablici 2.

**Tablica 2.** Prisutnost i razine simptoma depresije, anksioznosti i stresa ispitanika DASS 21\* (N = 82)

		n (%)
<b>Simptomi depresije</b>	Da	23 (28)
	Ne	59 (72)
<b>Razina simptoma depresije</b>	Blaga	6 (7,3)
	Umjerena	10 (12,2)
	Teška	2 (2,4)
	Izrazito teška	5 (6,1)
<b>Simptomi anksioznosti</b>	Da	41 (50)
	Ne	41 (50)
<b>Razina simptoma anksioznosti</b>	Blaga	20 (24,4)
	Umjerena	11 (13,4)
	Teška	3 (3,7)
	Izrazito teška	7 (8,5)
<b>Simptomi stresa</b>	Da	33 (41,2)
	Ne	49 (59,8)
<b>Razina simptoma stresa</b>	Blaga	13 (15,9)
	Umjerena	10 (12,2)
	Teška	7 (8,5)
	Izrazito teška	2 (3,6)

\*Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21 (prema engl. Depression Anxiety Stress Scale 21)

Usporedbom ukupnog rezultata DASS 21 D, DASS 21 A i DASS-21 S po spolu, studentice su imale veći ukupni rezultat DASS 21 S od muških studenata ( $P = 0,028$ ) (Tablica 3).



**Tablica 3.** Usporedba ukupnog rezultata DASS-21\* D, DASS-21 A†, DASS-21 S‡ prema spolu ispitanika (Mann-Whitneyev U test) (N = 82)

	Muško (n = 23)		Žensko (n = 59)		U	P
	Medijan	IQR§	Medijan	IQR§		
DASS 21 D*	1	1 – 4	3	1 – 5,5	531	0,124
DASS 21 A†	3	1 – 4,5	4	2 – 6	583	0,323
DASS 21 S‡	4	2 – 7,5	7	4 – 11	467	<b>0,028</b>

\*Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21: Podljestvica depresivnosti (prema engl. *Depression, anxiety, and stress scale 21: Depression subscale*).

†Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21: Podljestvica anksioznosti (prema engl. *Depression, anxiety, and stress scale 21: Anxiety subscale*).

‡Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21: Podljestvica stresa (prema engl. *Depression, anxiety, and stress scale 21: Stress subscale*).

§intervartilni raspon (engl. *interquartile range*)

Nije nađena razlika u ukupnim rezultatima DASS 21 D ( $P < 0,248$ ), DASS 21 A ( $P = 0,328$ ) i DASS 21 S ( $P = 0,422$ ) između ispitanika prve i druge godine studija (Tablica 4).

**Tablica 4.** Usporedba ukupnog rezultata DASS 21 D\*, DASS 21 A†, DASS 21 S‡ prema godini studiranja ispitanika (Mann-Whitneyev U test) (N = 82)

	Prva godina (n = 44)		Druga godina (n = 38)		U	P
	Medijan	IQR§	Medijan	IQR§		
DASS-21 D*	3	1 – 7	2	(1 – 4)	959	0,248
DASS-21 A†	4	2 – 6	3	(1,25 – 5)	941	0,328
DASS-21 S‡	6,5	3 – 11	7	(2,25 – 8)	923	0,422

\*Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21: Podljestvica depresivnosti (prema engl. *Depression, anxiety, and stress scale 21: Depression subscale*).

†Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21: Podljestvica anksioznosti (prema engl. *Depression, anxiety, and stress scale 21: Anxiety subscale*).

‡Ljestvica depresivnosti, anksioznosti i stresa 21: Podljestvica stresa (prema engl. *Depression, anxiety, and stress scale 21: Stress subscale*).

§intervartilni raspon (engl. *interquartile range*)

Kapilarnom gel elektroforezom određeno je 27 kromatografskih vršaka, odnosno 27 GP-ova (prema engl. *glycan peak*, glikanski vršak). Opis glikanskih struktura koje su najvećim udjelom činile pojedine kromatografske vrške prikazan je u tablici 5.

**Tablica 5.** Najzastupljenije glikanske strukture kromatografskih vršaka (GP, prema engl. *glycan peak*) N-glikana IgG

Kromatografski vršak	N-glikan* (kratica strukture)	Opis strukture
GP1	A2G2S2	digalaktoziliran, disijaliniziran biantenar
GP2	A2BG2S2	digalaktoziliran, disijaliniziran biantenar s računjućim N-acetilglukozaminom
GP3	FA2G2S2	sržno fukoziliran, digalaktoziliran, disijaliniziran biantenar
GP4	FA2BG2S2	sržno fukoziliran, digalaktoziliran, disijaliniziran biantenar s računjućim N-acetilglukozaminom
GP5	A2[6]G1S1	monogalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar
GP6	A2[3]G1S1	monogalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar
GP7	FA2[6]G1S1	sržno fukoziliran, monogalaktoziliran i monosijaliniziran biantenar
GP8	FA2[3]G1S1	sržno fukoziliran, monogalaktoziliran i monosijaliniziran biantenar
GP9	A2G2[6]S1	monogalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar
GP10	A2G2[3]S1	monogalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar
GP11	A2BG2S1	digalaktoziliran i monosijaliniziran biantenar
GP12	FA2G2S1	sržno fukoziliran, digalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar
GP13	FA2BG2S1	sržno fukoziliran, digalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar s računjućim N-acetilglukozaminom
GP14	A2B	biantenar s računjućim N-acetilglukozaminom
GP15	FA2	sržno fukoziliran, agalaktoziliran biantenar
GP16	A2[6]G1	digalaktoziliran biantenar
GP17	A2[3]G1	digalaktoziliran biantenar
GP18	FA2B	sržno fukoziliran, agalaktoziliran biantenar
GP19	A2B[6]G1	digalaktoziliran biantenar s računjućim N-acetilglukozaminom
GP20	A2B[3]G1	digalaktoziliran biantenar s računjućim N-acetilglukozaminom
GP21	FA2[6]G1	sržno fukoziliran, monogalaktoziliran biantenar
GP22	FA2[3]G1	sržno fukoziliran, monogalaktoziliran biantenar
GP23	FA2B[6]G1	sržno fukoziliran, monogalaktoziliran biantenar s računjućim N-acetilglukozaminom
GP24	FA2B[3]G1	sržno fukoziliran, monogalaktoziliran biantenar s računjućim N-acetilglukozaminom
GP25	A2BG2	digalaktoziliran biantenar s računjućim N-acetilglukozaminom
GP26	FA2G2	sržno fukoziliran, digalaktoziliran biantenar
GP27	FA2BG2	sržno fukoziliran, digalaktoziliran biantenar s računjućim N-acetilglukozaminom

\*F na početku kratice – sržna fukoza; Ax – broj antena (grana); B – računjući N-acetilglukozamin; Gx – broj galaktoza; Fx nakon Ax označava antenarnu fukoza; Sx – broj sijalinskih kiselina; [3] i [6] označavaju na kojoj grani je vezana monosaharidna jedinica.

U istraživanju su analizirana 82 uzorka plazme. Rezultati analize kromatografskih vršaka N-glikoma IgG dobivenih kapilarnom gel elektroforezom prikazani su u tablici 6.

**Tablica 6.** Vrijednosti kromatografskih vršaka (GP, od engl. *glycan peak*) N-glikoma imunoglobulina G dobivenih kapilarnom gel elektroforezom

Kromatografski vršak*	Medijan	IQR†
GP1	0,4	0,35 – 0,45
GP2	0,22	0,19 – 0,25
GP3	2,19	1,89 – 2,57
GP4	1,79	1,61 – 2,01
GP5	0,16	0,15 – 0,18
GP6	0,03	0,03 – 0,05
GP7	0,27	0,25 – 0,28
GP8	2,22	1,95 – 2,44
GP9	0,26	0,24 – 0,29
GP10	0,56	0,5 – 0,65
GP11	0,28	0,26 – 0,32
GP12	11,9	10,41 – 13,26
GP13	2,38	2,1 – 2,57
GP14	0,3	0,27 – 0,33
GP15	14,23	11,89 – 16,52
GP16	0,4	0,29 – 0,59
GP17	0,26	0,2 – 0,32
GP18	2,04	1,81 – 2,41
GP19	0,22	0,19 – 0,25
GP20	0,27	0,24 – 0,31
GP21	18,85	17,72 – 20,14
GP22	11,19	10,35 – 12,17
GP23	4,9	4,51 – 5,24
GP24	0,56	0,52 – 0,62
GP25	0,14	0,13 – 0,16
GP26	21,47	19,58 – 23,49
GP27	1,59	1,44 – 1,8

\* opis i kratica najzastupljenijih glikanskih struktura svakog od 27 kromatografskih vršaka prikazana je u tablici 5.

† interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

Usporedbom vrijednosti kromatografskih vršaka N-glikoma IgG nije nađena statistički značajna razlika između studenata koji su izražavali simptome depresije i onih koji nisu izražavali simptome depresije (Tablica 7).

**Tablica 7.** Usporedba vrijednosti kromatografskih vršaka N-glikoma imunoglobulina G (GP1 – GP27) između ispitanika koji su izražavali simptome depresije i onih koji nisu izražavali simptome depresije, Mann-Whitneyev U test (N = 82)

Kromatografski vršak*	Simptomi depresije				U	P
	Da (n = 23)		Ne (n = 59)			
	Medijan	IQR <sup>†</sup>	Medijan	IQR <sup>†</sup>		
GP1	0,43	0,37 – 0,47	0,39	0,35 – 0,44	814	0,163
GP2	0,22	0,19 – 0,25	0,22	0,19 – 0,25	691	0,901
GP3	2,19	1,86 – 2,54	2,2	1,90 – 2,6	615	0,516
GP4	1,76	1,50 – 1,90	1,82	1,61 – 2,07	582	0,322
GP5	0,16	0,15 – 0,18	0,16	0,15 – 0,18	738	0,543
GP6	0,04	0,03 – 0,05	0,03	0,02 – 0,05	761	0,397
GP7	0,26	0,24 – 0,28	0,27	0,25 – 0,29	603	0,439
GP8	1,98	1,82 – 2,44	2,22	2 – 2,44	559	0,219
GP9	0,26	0,23 – 0,27	0,27	0,24 – 0,3	493	0,056
GP10	0,56	0,49 – 0,66	0,56	0,5 – 0,63	700	0,828
GP11	0,27	0,26 – 0,29	0,3	0,27 – 0,32	513	0,089
GP12	11,92	10,46 – 13,04	11,9	10,32 – 13,3	683	0,967
GP13	2,33	2,13 – 2,41	2,39	2,09 – 2,7	560	0,223
GP14	0,29	0,25 – 0,33	0,3	0,28 – 0,33	587	0,348
GP15	14,44	11,36 – 16,12	13,87	11,97 – 17,19	648	0,757
GP16	0,42	0,29 – 0,65	0,4	0,29 – 0,54	767	0,364
GP17	0,26	0,22 – 0,33	0,25	0,2 – 0,32	769	0,353
GP18	2,02	1,78 – 2,29	2,06	1,83 – 2,42	656	0,82
GP19	0,22	0,19 – 0,25	0,21	0,19 – 0,25	746	0,489
GP20	0,28	0,23 – 0,32	0,27	0,24 – 0,31	667	0,91
GP21	18,77	17,95 – 19,88	18,9	17,74 – 20,16	653	0,796
GP22	11,33	9,61 – 12,17	11,19	10,54 – 12,13	624	0,577
GP23	5,11	4,60 – 5,48	4,84	4,51 – 5,11	838	0,101
GP24	0,55	0,53 – 0,58	0,56	0,51 – 0,63	623	0,57
GP25	0,15	0,13 – 0,17	0,14	0,13 – 0,16	751	0,457
GP26	21,78	20,57 – 23,83	21,3	19,44 – 23,44	772	0,337
GP27	1,59	1,49 – 1,7	1,54	1,42 – 1,82	704	0,796

\* opis i kratica najzastupljenijih glikanskih struktura svakog od 27 kromatografskih vršaka prikazana je u tablici 5.

<sup>†</sup> interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

Usporedbom vrijednosti kromatografskih vršaka N-glikoma IgG između studenata koji su imali simptome anksioznosti i onih koji nisu imali simptome anksioznosti ustvrđeno je da su studenti sa simptomima anksioznosti imali niže razine GP20 (A2B[3]G1 – digalaktoziliran biantenar s računajućim GlcNAc-om) ( $P = 0,016$ ) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Usporedba vrijednosti kromatografskih vršaka N-glikoma imunoglobulina G (GP1 – GP27) između ispitanika koji su izražavali simptome anksioznosti i onih koji nisu izražavali simptome anksioznosti, Mann-Whitneyev U test ( $N = 82$ )

Kromatografski vršak*	Simptomi anksioznosti				U	P
	Da (n = 41)		Ne (n = 41)			
	Medijan	IQR <sup>†</sup>	Medijan	IQR <sup>†</sup>		
GP1	0,43	0,36 – 0,46	0,39	0,35 – 0,44	996	0,151
GP2	0,22	0,20 – 0,25	0,21	0,18 – 0,24	1016	0,105
GP3	2,19	1,89 – 2,58	2,23	1,90 – 2,56	833	0,948
GP4	1,82	1,63 – 2,12	1,76	1,61 – 1,97	885	0,683
GP5	0,16	0,15 – 0,18	0,16	0,15 – 0,18	934	0,388
GP6	0,04	0,03 – 0,05	0,03	0,02 – 0,04	919	0,469
GP7	0,27	0,24 – 0,29	0,27	0,25 – 0,28	798	0,697
GP8	2,18	1,87 – 2,45	2,22	2,06 – 2,44	730	0,308
GP9	0,26	0,23 – 0,29	0,27	0,25 – 0,29	687	0,156
GP10	0,57	0,5 – 0,68	0,56	0,50 – 0,59	942	0,349
GP11	0,28	0,26 – 0,33	0,29	0,26 – 0,31	856	0,889
GP12	11,9	10,07 – 13,26	11,91	10,72 – 13,26	780	0,578
GP13	2,38	2,19 – 2,72	2,37	2,05 – 2,47	945	0,335
GP14	0,29	0,27 – 0,32	0,3	0,28 – 0,33	767	0,498
GP15	14,38	11,56 – 16,22	13,87	12,03 – 17,07	830	0,926
GP16	0,41	0,29 – 0,62	0,39	0,31 – 0,53	893	0,63
GP17	0,26	0,2 – 0,34	0,25	0,2 – 0,31	935	0,383
GP18	2,02	1,8 – 2,27	2,09	1,85 – 2,42	771	0,522
GP19	0,22	0,19 – 0,25	0,21	0,19 – 0,25	858	0,875
GP20	0,25	0,23 – 0,29	0,28	0,25 – 0,32	580	<b>0,016</b>
GP21	18,77	17,79 – 19,87	19,41	17,69 – 20,53	749	0,399
GP22	11,28	10,33 – 12,3	11,14	10,43 – 12,04	836	0,97
GP23	4,92	4,58 – 5,25	4,84	4,51 – 5,14	909	0,528
GP24	0,54	0,52 – 0,62	0,56	0,52 – 0,61	761	0,464
GP25	0,15	0,13 – 0,17	0,14	0,13 – 0,16	943	0,344
GP26	22,33	19,91 – 24,17	20,95	19,57 – 23,02	932	0,399
GP27	1,59	1,48 – 1,79	1,54	1,41 – 1,80	899	0,591

\* opis i kratica najzastupljenijih glikanskih struktura svakog od 27 kromatografskih vršaka prikazana je u tablici 5.

<sup>†</sup> interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

Usporedbom vrijednosti kromatografskih vršaka N-glikoma IgG između studenata sa simptomima stresa i onih bez simptoma, nađene su značajne razlike vrijednosti u sedam kromatografskih vršaka. Studenti sa simptomima stresa imali su više razine GP5 (A2[6]G1S1 – monogalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar) ( $p = 0,006$ ) i GP26 (FA2G2 – sržno fukoziliran, digalaktoziliran biantenar) ( $P = 0,005$ ), dok su imale niže razine P9 (A2G2[6]S1 – monogalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar) ( $P = 0,03$ ), P15 (FA2 – sržno fukoziliran, agalaktoziliran biantenar) ( $P = 0,038$ ), P18 (FA2B – sržno fukoziliran, agalaktoziliran biantenar) ( $P = 0,014$ ) i P20 (A2B[3]G1 – digalaktoziliran biantenar s računjućim N-acetilglukozaminom) ( $P = 0,002$ ) (Tablica 9).

**Tablica 9.** Usporedba vrijednosti kromatografskih vršaka N-glikoma imunoglobulina G (GP1 – GP27) između ispitanika koji su izražavali simptome stresa i onih koji nisu izražavali simptome stresa, Mann-Whitneyev U test (N = 82)

Kromatografski vršak*	Simptomi stresa				U	P
	Da (n = 33)		Ne (n = 49)			
	Medijan	IQR <sup>†</sup>	Medijan	IQR <sup>†</sup>		
GP1	0,43	0,36 – 0,45	0,39	0,35 – 0,45	936	0,23
GP2	0,22	0,2 – 0,27	0,22	0,18 – 0,24	935	0,233
GP3	2,25	1,93 – 2,58	2,12	1,89 – 2,55	863	0,61
GP4	1,8	1,62 – 2,01	1,78	1,61 – 2,05	770	0,719
GP5	0,17	0,16 – 0,19	0,16	0,15 – 0,17	1100	<b>0,006</b>
GP6	0,04	0,03 – 0,05	0,03	0,03 – 0,04	963	0,145
GP7	0,27	0,25 – 0,29	0,26	0,24 – 0,28	915	0,316
GP8	2,1	1,81 – 2,4	2,22	2,01 – 2,46	627	0,087
GP9	0,25	0,22 – 0,29	0,27	0,25 – 0,29	578	<b>0,03</b>
GP10	0,56	0,48 – 0,7	0,56	0,5 – 0,6	884	0,478
GP11	0,28	0,26 – 0,33	0,29	0,26 – 0,31	893	0,427
GP12	11,96	10,89 – 13,55	11,61	9,8 – 12,82	977	0,112
GP13	2,33	2,15 – 2,47	2,39	2,09 – 2,57	722	0,416
GP14	0,29	0,26 – 0,32	0,31	0,28 – 0,34	626	0,085
GP15	13,86	11,16 – 14,88	14,73	12,83 – 17,35	588	<b>0,038</b>
GP16	0,4	0,29 – 0,65	0,4	0,28 – 0,53	920	0,294
GP17	0,27	0,22 – 0,35	0,24	0,2 – 0,29	977	0,112
GP18	1,94	1,75 – 2,11	2,1	1,92 – 2,44	549	<b>0,014</b>
GP19	0,22	0,18 – 0,24	0,21	0,19 – 0,25	808	0,988
GP20	0,25	0,22 – 0,28	0,29	0,25 – 0,33	477	<b>0,002</b>
GP21	18,77	17,44 – 19,96	19,36	18,03 – 20,34	703	0,321
GP22	10,92	9,59 – 12,04	11,28	10,68 – 12,21	635	0,102
GP23	5,01	4,67 – 5,33	4,82	4,51 – 5,11	979	0,108
GP24	0,53	0,5 – 0,59	0,57	0,54 – 0,63	560	<b>0,019</b>
GP25	0,15	0,13 – 0,17	0,14	0,13 – 0,15	982	0,102
GP26	22,78	21,3 – 24,89	20,56	18,82 – 22,83	1105	<b>0,005</b>
GP27	1,62	1,5 – 1,78	1,54	1,4 – 1,8	930	0,253

\*opis i kratica najzastupljenijih glikanskih struktura svakog od 27 kromatografskih vršaka prikazana je u tablici 5.

<sup>†</sup>interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

## 6. RASPRAVA

### 6. 1. Zastupljenost simptoma depresije, anksioznosti i stresa ispitanika

Rezultati istraživanja upućuju na veliku zastupljenost simptoma negativnih afektivnih emocija među studentima prve i druge godine medicine Sveučilišta u Osijeku. Uspoređujući s rezultatima istraživanja iz svijeta, sličnu zastupljenost simptoma depresije (37 %), anksioznosti (29 %) i stresa (23 %) utvrdili su Wang i sur. metaanalizom i sustavnim pregledom 28 istraživanja u 436 799 studenata na globalnoj razini (15). Također, sličnu zastupljenost simptoma depresije (34 %) i anksioznosti (39 %) studenata na globalnoj razini ustanovili su Li i sur., sustavnim pregledom i metaanalizom 64 istraživanja u 100 187 ispitanika (16). Nadalje, Zhang i sur. su metaanalizom ispitivali zastupljenost simptoma negativnih afektivnih emocija među studentima Istočne Europe te su također utvrdili sličnu zastupljenost depresije (31 %) i anksioznosti (32 %) (17). Presječna istraživanja provedena u Hrvatskoj također su pronašla veliku zastupljenost simptoma negativnih afektivnih emocija. Milić i sur. su među studentima Medicinskog fakulteta u Osijeku, Sveučilišta u Osijeku pronašli veću zastupljenost depresije (60 %) i anksioznosti (55 %) u odnosu na rezultate ovog istraživanja (20). Veću zastupljenost simptoma depresije (51 %), anksioznosti (51 %) i stresa (50 %) među studentima Sveučilišta u Osijeku utvrdili su i Talapko i sur. (18). Velika zastupljenost depresije, anksioznosti i stresa u studenata može nastati zbog akademskog pritiska koji je često izazvan ispitnim rokovima i očekivanjima za visokim ocjenama (35). Nadalje, studenti s nižim materijalnim statusom često doživljavaju dodatni stres zbog školarina i životnih troškova (36). Također, socijalna izolacija studenata uz nedostatak podrške obitelji i obrazovnih institucija može potaknuti osjećaje usamljenosti i emocionalne izolacije što u konačnici može pridonijeti većoj zastupljenosti negativnih emocija (37 – 39).

Usporedbom po spolu utvrđeno je da su studentice izražavale više razine stresa. Navedenu razliku po spolu opisuju Daniali i sur. koji su metaanalizom i sustavnim pregledom 59 istraživanja u 193 337 ispitanika utvrdili da studentice na globalnoj razini izražavaju veće razine stresa (14). Nadalje, Talapko i sur. također su pronašli da studentice Sveučilišta u Osijeku izražavaju veće razine stresa od muških studenata (18). nađena razlika mogla bi se objasniti rezultatima istraživanja koja upućuju na to da su žene, psihološki gledano, sklonije internalizaciji stresa i emocija, što potencijalno donosi pojačanju osjećaja stresa (40). Dodatno, izraženije hormonske fluktuacije u žena mogu doprinijeti povećanoj razdražljivosti i emocionalnim reakcijama, odnosno višim



razinama stresa (41). Također, često se od mladih žena uz akademsku izvrsnost očekuje i sposobnost upravljanja složenim socijalnim i obiteljskim aktivnostima pa bi usklađivanje ovih zahtjeva formativnim godinama bi moglo doprinijeti višim razinama emocionalnog stresa studentica (42).

## 6. 2. N-glikani IgG i simptomi depresije, anksioznosti i stresa

Ovo istraživanje je jedinstveno jer po prvi puta ispituje udruženost N glikozilacije IgG i simptoma depresije, anksioznosti i stresa ispitanika. Uspoređujući N-glikane IgG između studenata koji su imali simptome depresije i onih koji nisu imali simptome depresije, nije uočena statistički značajna razlika. Značajno je za napomenuti da u ovom istraživanju nismo kategorizirali ispitanike na osnovi postojanosti dijagnoze depresije, nego smo uz pomoć DASS 21 ispitanike kategorizirali na one koji su imali i one koji nisu imali simptome depresije. Stoga se rezultati ovog istraživanja ne bi trebali koristiti u svrhu komentiranja poveznice depresije kao mentalne bolesti i N glikana IgG. Istraživanja koja su analizirala N-glikane IgG ispitanika s uspostavljenim dijagnozama depresije uočile su da je teža klinička slika depresije povezana sa promjenama N-glikana IgG u plazmi (29, 38, 39). Studija Boeck i sur. utvrdila je da su izraženiji simptomi depresije pacijenata s dijagnozom depresije povezani s višim razinama agalaktoziliranih N-glikana te nižim razinama triantenarnih N-glikana (43). Nadalje, istraživanje Park i sur. koje je analiziralo N-glikane plazme bolesnika s dijagnosticiranim velikim depresivnim poremećajem utvrdila je da oni s izraženijim simptomima depresije imaju veći udio galaktoziliranih i sijaliliranih glikoformi N-glikoma IgG (29).

Do sada nisu bila provedena istraživanja koja su ispitivala poveznicu anksioznosti i N-glikozilacije IgG u ljudi. Ovim istraživanjem nađeno je da su ispitanici sa simptomima anksioznosti imali niže razine GP20 (A2B[3]G1) od ispitanika koji nisu izražavali simptome anksioznosti. Navedeni rezultat upućuje na potrebitost provođenja daljnjih istraživanja s ciljem utvrđivanja moguće poveznice N-glikozilacije IgG i anksioznosti u ljudi.

Studenti sa simptomima stresa imali su više razine dva N-glikana IgG (A2[6]G1S1 i FA2G2) i niže razine 5 N-glikana IgG (A2G2[6]S1, FA2, FA2B, A2B[3]G1 i FA2B[3]G1) u usporedbi s ispitanicima koji nisu izražavali simptome stresa. Dosadašnja istraživanja nisu istraživala poveznicu prisutnosti simptoma stresa i N-glikoma IgG unutar zdrave populacije, no istraživanje Tudor i sur. analiziralo je N-glikane IgG osoba s dijagnosticiranim posttraumatskim

stresnim poremećajem (PTSP) (28). Nađeno je da osobe s PTSP-om imaju niže razine FA2B; N-glikana IgG čije su vrijednosti bile snižene u ispitanika ovog istraživanja koji su izražavali simptome stresa (28). Nadalje, u ovom istraživanju je utvrđeno da su ispitanici sa simptomima stresa imali više razine FA2G2 od ispitanika koji nisu izražavali simptome stresa. Fazekas i sur. su na modelima štakora utvrdili da su veće razine FA2G2 u plazmi štakora prije izlaganja traume bile povezane s izraženijim stresnim odgovorom i izraženijim ponašanjem povezanim s PTSP-om štakora (45). Navedeno upućuje na potrebitost daljnjih istraživanja poveznice razine FA2G2 N-glikana i osjetljivosti pojedinca na stres.

S obzirom na to da rezultati ovog istraživanja upućuju na postojanost razlike u N-glikanskim strukturama IgG između ispitanika koji jesu i onih koji nisu izražavali simptome anksioznosti i stresa, stavlja se naglasak na potrebitost daljnjeg istraživanja poveznice N-glikozilacije IgG i negativnih afektivnih emocija zbog možebitnog korištenja struktura N-glikana IgG kao biomarkera izraženosti anksioznosti i stresa u ljudi.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- studenti integriranog preddiplomskog i diplomskog studija medicine Sveučilišta u Osijeku su izražavali visoke razine simptoma depresije, anksioznosti i stresa;
- usporedbom po spolu, žene su izražavale više razine stresa od muškaraca;
- ispitanici koji su izražavali simptome anksioznosti i stresa imali su različit N-glikanski profil u usporedbi s ispitanicima koji nisu izražavali simptome anksioznosti i stresa.

## 8. SAŽETAK

### Udruženost depresije, anksioznosti i stresa s N-glikozilacijom imunoglobulina G u studenata

**Cilj istraživanja.** Cilj je bio ispitati zastupljenost simptoma depresije, anksioznosti i stresa među studentima te istražiti udruženost navedenih simptoma s N-glikozilacijom imunoglobulina G (IgG).

**Nacrt studije.** Presječno istraživanje.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 82 studenta (23 muškarca i 59 žena). Za procjenu zastupljenosti simptoma depresije, anksioznosti i stresa korišten je DASS 21 (prema engl. *Depression, Anxiety, and Stress Scale 21*). IgG je izoliran iz plazme, a sastav N-glikana je analiziran kapilarnom gel elektroforezom.

**Rezultati.** Simptome depresije, anksioznosti i stresa izražavalo je 38 %, 50 % i 41,2 % ispitanika. Studentice su izražavale više razine stresa od muških studenata ( $P = 0,028$ ). Nije nađena značajna razlika u N-glikomu IgG ispitanika koji su izražavali simptome depresije i onih koji nisu izražavali simptome depresije. Ispitanici sa simptomima anksioznosti izražavali su niže razine A2B[3]G1 (digalaktoziliran biantenar s račvajućim N-acetilglukozaminom) od studenata bez takvih simptoma ( $P = 0,016$ ). Studenti sa simptomima stresa imali su više vrijednosti A2[6]G1S1 (monogalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar) ( $P = 0,006$ ) i FA2G2 (sržno fukoziliran, digalaktoziliran biantenar) ( $P = 0,005$ ), a niže vrijednosti A2G2[6]S1 (monogalaktoziliran, monosijaliniziran biantenar) ( $P = 0,03$ ), FA2 (sržno fukoziliran, agalaktoziliran) ( $P = 0,038$ ), FA2B (sržno fukoziliran, agalaktoziliran biantenar) ( $P = 0,014$ ) i A2B[3]G1 od studenata koji nisu imali simptome stresa ( $P = 0,002$ ).

**Zaključak.** Unutar studentske populacije nađena je visoka zastupljenost simptoma depresije, anksioznosti i stresa. Utvrđene su razlike u N-glikanima IgG između ispitanika koji su imali simptome anksioznosti i stresa i onih koji nisu imali navedene simptome.

**Ključne riječi:** depresija; anksioznost; stress; N-glikani; imunoglobulin G; studenti

## 9. SUMMARY

### **Association of depression, anxiety, and stress with N-glycosylation of immunoglobulins G in students**

**Objectives.** The study aimed to examine the prevalence of depression, anxiety, and stress symptoms among students, and investigate their association with immunoglobulin G (IgG) N-glycosylation.

**Study design.** Cross-sectional study.

**Participants and methods.** The study involved 82 students (23 males and 59 females). The DASS 21 (Depression, Anxiety, and Stress Scale 21) was used to assess the prevalence depression, anxiety, and stress symptoms. IgG was isolated from plasma, and the composition of N-glycans was analyzed by capillary gel electrophoresis.

**Results.** Depression symptoms were reported in 38 % of participants, anxiety in 50 %, and stress in 41.2 %. Female students exhibited higher levels of stress than male students ( $P = 0.028$ ). No difference in N-glycans was observed between participants with symptoms of depression and those without symptoms of depression. Participants with anxiety symptoms expressed lower levels of A2B[3]G1 (digalactosylated biantennary with branching N-acetylglucosamine) than students without symptoms of anxiety ( $P = 0.016$ ). Students with stress symptoms had higher levels of A2[6]G1S1 (monogalactosylated, monosialylated biantennary) ( $P = 0.006$ ) and FA2G2 (core fucosylated, digalactosylated biantennary) ( $P = 0.005$ ), but lower levels of A2G2[6]S1 (monogalactosylated, monosialylated biantennary) ( $P = 0.03$ ), FA2 (core fucosylated, agalactosylated) ( $P = 0.038$ ), FA2B (core fucosylated, agalactosylated biantennary) ( $P = 0.014$ ) and A2B[3]G1 compared to students without stress symptoms ( $P = 0.002$ ).

**Conclusion.** A high prevalence of depression, anxiety, and stress symptoms was observed within the student population. Differences in IgG N-glycans were found between participants who had symptoms of anxiety and stress and those who did not have these symptoms.

**Keywords:** depression; anxiety; stress; N-glycans; immunoglobulin G; students

**10. LITERATURA**

1. Rehm J, Shield KD. Global burden of disease and the impact of mental and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(2):10.
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, i sur. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020;396(10258):1204-22.
3. Charlson F, Van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2019;394(10194):240–8.
4. Singh V, Kumar A, Gupta S. Mental Health Prevention and Promotion – A Narrative Review. *Front Psychiatry.* 2022; 13:898009.
5. Durlak JA. Primary prevention mental health programs for children and adolescents are effective. *J Ment Health.* 1998;7(5):463–8.
6. Durlak JA, Wells AM. Primary prevention mental health programs: the future is exciting. *Am J Community Psychol.* 1997;25(2):233-43.
7. Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S i sur.. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature: *Curr Opin Psychiatry.* 2007;20(4):359-64.
8. Jones PB. Adult mental health disorders and their age at onset. *Br J Psychiatry.* 2013;202(54):s5-10.
9. Marginson S. The worldwide trend to high participation higher education: dynamics of social stratification in inclusive systems. *High Educ.* 2016;72(4):413-34.
10. Zhao S, Zhang Y, Yu C, Zhang H, Xie M, Chen P, i sur. Trajectories of perceived stress among students in transition to college: mindset antecedents and adjustment outcomes. *J Youth Adolesc.* 2023;52(9):1873-86.
11. Credé M, Niehorster S. Adjustment to college as measured by the student adaptation to college questionnaire: a quantitative review of its structure and relationships with Correlates and Consequences. *Educ Psychol Rev.* 2012;24(1):133-65.
12. Arnett JJ. College students as emerging adults: the developmental implications of the college context. *Emerg Adulthood.* 2016;4(3):219-22.
13. Arsandaux J, Montagni I, Macalli M, Texier N, Pouriel M, Germain R, i sur. Mental health condition of college students compared to non-students during COVID-19 lockdown: the CONFINS study. *BMJ Open.* 2021;11(8):e053231.
14. Daniali H, Martinussen M, Flaten MA. A global meta-analysis of depression, anxiety, and stress before and during COVID-19. *Health Psychol.* 2023;42(2):124-38.

15. Wang C, Wen W, Zhang H, Ni J, Jiang J, Cheng Y, i sur. Anxiety, depression, and stress prevalence among college students during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Health*. 2023;71(7):2123-30.
16. Li W, Zhao Z, Chen D, Peng Y, Lu Z. Prevalence and associated factors of depression and anxiety symptoms among college students: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022;63(11):1222-30.
17. Zhang SX, Miller SO, Xu W, Yin A, Chen BZ, Delios A, i sur. Meta-analytic evidence of depression and anxiety in Eastern Europe during the COVID-19 pandemic. *Eur J Psychotraumatology*. 2022;13(1):2000132.
18. Talapko J, Perić I, Vulić P, Pustijanac E, Jukić M, Bekić S, i sur. Mental Health and physical activity in health-related university students during the COVID-19 pandemic. *healthcare*. 2021;9(7):801.
19. Milić J, Skitarelić N, Majstorović D, Zoranić S, Čivljak M, Ivanišević K, i sur. Levels of depression, anxiety and subjective happiness among health sciences students in Croatia: a multi-centric cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):50.
20. Milić J, Škrlec I, Milić Vranješ I, Podgornjak M, Heffer M. High levels of depression and anxiety among Croatian medical and nursing students and the correlation between subjective happiness and personality traits. *Int Rev Psychiatry*. 2019;31(7–8):653-60.
21. Altemus M. Sex differences in depression and anxiety disorders: Potential biological determinants. *Horm Behav*. 2006;50(4):534-8.
22. Goldfarb EV, Seo D, Sinha R. Sex differences in neural stress responses and correlation with subjective stress and stress regulation. *Neurobiol Stress*. 2019;11:100177.
23. Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(6):346-66.
24. Pradeep P, Kang H, Lee B. Glycosylation and behavioral symptoms in neurological disorders. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):154.
25. Fisher P, Thomas-Oates J, Wood AJ, Ungar D. The N-Glycosylation processing potential of the mammalian golgi apparatus. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:157.
26. Ohtsubo K, Marth JD. Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease. *Cell*. 2006;126(5):855-67.
27. Gudelj I, Lauc G, Pezer M. Immunoglobulin G glycosylation in aging and diseases. *Cell Immunol*. 2018;333:65-79.
28. Tudor L, Nedic Erjavec G, Nikolac Perkovic M, Konjevod M, Svob Strac D, Uzun S, i sur. N-glycomic profile in combat related post-traumatic stress disorder. *Biomolecules*. 2019 Dec;9(12):834.

29. Park DI, Štambuk J, Razdorov G, Pučić-Baković M, Martins-de-Souza D, Lauc G, i sur. Blood plasma/IgG N-glycome biosignatures associated with major depressive disorder symptom severity and the antidepressant response. *Sci Rep.* 2018;8(1):179.
30. Pivac N, Knežević A, Gornik O, Pučić M, Igl W, Peeters H, i sur. Human plasma glycome in attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders. *Mol Cell Proteomics.* 2011;10(1):M110.004200.
31. Vanhooren V, Dewaele S, Libert C, Engelborghs S, De Deyn PP, Toussaint O, i sur. Serum N-glycan profile shift during human ageing. *Exp Gerontol.* 2010;45(10):738-43.
32. Lundström SL, Yang H, Lyutvinskiy Y, Rutishauser D, Herukka SK, Soininen H, i sur. Blood plasma IgG Fc glycans are significantly altered in Alzheimer's disease and progressive mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2013;38(3):567-79.
33. Hanić M, Lauc G, Trbojević-Akmačić I. N-Glycan analysis by ultra-performance liquid chromatography and capillary gel electrophoresis with fluorescent labeling. *Curr Protoc Protein Sci.* 2019;97(1):e95.
34. Ruhaak LR, Hennig R, Huhn C, Borowiak M, Dolhain RJEM, Deelder AM, i sur. Optimized workflow for preparation of APTS-labeled N-glycans allowing high-throughput analysis of human plasma glycomes using 48-channel multiplexed CGE-LIF. *J Proteome Res.* 2010;9(12):6655-64.
35. Steare T, Gutiérrez Muñoz C, Sullivan A, Lewis G. The association between academic pressure and adolescent mental health problems: A systematic review. *J Affect Disord.* 2023;339:302-17.
36. Finkelstein DM, Kubzansky LD, Capitman J, Goodman E. Socioeconomic differences in adolescent stress: the role of psychological resources. *J Adolesc Health.* 2007;40(2):127-34.
37. Brandt L, Liu S, Heim C, Heinz A. The effects of social isolation stress and discrimination on mental health. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):398.
38. Hyseni Duraku Z, Davis H, Hamiti E. Mental health, study skills, social support, and barriers to seeking psychological help among university students: a call for mental health support in higher education. *Front Public Health.* 2023;11:1220614.
39. Deng Y, Cherian J, Khan NUN, Kumari K, Sial MS, Comite U, i sur. Family and academic stress and their impact on students' depression level and academic performance. *Front Psychiatry.* 2022;13:869337.
40. Chaplin TM, Hong K, Bergquist K, Sinha R. Gender differences in response to emotional stress: an assessment across subjective, behavioral, and physiological domains and relations to alcohol craving. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(7):1242-50.



41. Kundakovic M, Rocks D. Sex hormone fluctuation and increased female risk for depression and anxiety disorders: From clinical evidence to molecular mechanisms. *Front Neuroendocrinol.* 2022;66:101010.
42. Delgado-Herrera M, Aceves-Gómez AC, Reyes-Aguilar A. Relationship between gender roles, motherhood beliefs and mental health. Fàbregues S, editor. *PLOS ONE.* 2024;19(3):e0298750.
43. Boeck C, Pfister S, Bürkle A, Vanhooren V, Libert C, Salinas-Manrique J, i sur. Alterations of the serum N-glycan profile in female patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2018;234:139-47.
44. Yang Y, Li Y, Wang WD, He S, Yuan TF, Hu J, et al. Altered N-linked glycosylation in depression: A pre-clinical study. *J Affect Disord.* 2024 Aug;359:333-41.
45. Fazekas CL, Sipos E, Klaric T, Török B, Bellardie M, Erjave GN, et al. Searching for glycomic biomarkers for predicting resilience and vulnerability in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Stress.* 2020;23(6):715-31.

## 11. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Stipe Vidović

Datum rođenja: 1. travnja 1998.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

E-mail: [svidovic@mefos.hr](mailto:svidovic@mefos.hr)

### OBRAZOVANJE

2005. – 2013. Osnovna škola Mitnica, Vukovar

2013. – 2017. Opća gimnazija, Gimnazija Vukovar, Vukovar

2018. – 2024. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine, Osijek