

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700-03-GK imenovana je komisija za osenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

**„PROCENA UTICAJA KVALITETA VAZDUHA NA POGORŠANJE
ALERGIJSKOG RINITISA I ASTME”**

kandidata dr Gordane C. Kovačević, zaposlene u Opštoj bolnici u Užicu na internom odeljenju, odsek alergologije i kliničke imunologije.

Mentor je Prof dr. Vesna Tomić Spirić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Sanvila Rašković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Janko Janković, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Ivana Stanković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Gordane Kovačević napisana je na ukupno 112 strana i podeljena je na sedam poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 40 tabela, 12 grafikona i 4 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o Komisiji.

U **uvodu** je ukazano da se zdravstveni efekti aerozagađenja sve više prepoznaju kao značajan problem javnog zdravlja. Prethodne studije su pokazale štetne efekte zagadjivača vazduha na tok i prognozu akutnih i hroničnih bolesti kod odraslih i dece. Epidemiološki dokazi koji se odnose na povezanost kratkotrajnom izlaganju česticama sa aerodinamičkim prečnikom od 10 mikrona ili manjim (PM_{2,5-10}), čađi, ukupnim suspendovanim česticama, ozonu(O₃), azot

dioksidu (NO₂) i ugljen monoksidu (CO) sa štetnim zdravstvenim efektima su značajni. Posebna pažnja je usmerena na respiratorni sistem, koji je prvi u kontaktu sa aerozagađivačima vazduha. Uticaj zagađenja vazduha na hronične respiratorne bolesti, kao što su hronična opstruktivna bolest pluća i astma je dobro dokumentovan. Globalni porast prevalencije alergijskih bolesti je od velikog značaja, posebno u zemljama u razvoju i jaki epidemiološki dokazi podržavaju vezu između zagađenja vazduha i pogoršanja astme i drugih alergijskih bolesti. Iako je globalni problem zagađenja vazduha u svetu poznat, postoji samo nekoliko objavljenih studija o efektima zagađenja vazduha na zdravlje ljudi u Srbiji. U uvodu su date definicije alergijskog rinitisa i astme, njihove podele, kliničke slike i način lečenja. Takodje je objašnjena dispozicija čestica aerozagađenja u disajne puteve i neimunološki i imunološki mehanizmi kojima aerozagađivači dovode do pogoršanja alergijskog rinitisa i astme. U ovom delu kandidatkinja je iznela podatke dosadašnjih istraživanja iz ove oblasti.

U skladu sa brojnim literaturnim podacima o značajnoj povezanost između aerozagađenja vazduha i pogoršanja alergijskog rinitisa i astme, zavisno od koncentracija pojedinih aerozagađivača, ali i od drugih brojnih faktora, kao što su koncentracija polena u vazduhu, vremenske i klimatske prilike datog mesta, kao i demografske karakteristike pacijenata, postavljeni su sledeći **ciljevi ove studije**:

1. Da se utvrdi koncentracija pojedinih aerozagađivača (SO₂, NO₂, taložnih čestica PM₁₀ i PM_{2,5} i čađi) u regionu Užica u posmatranom periodu (2012–2014).
2. Da se registruje broj prijema u hitnim službama i broj urgentnih hospitalizacija pacijenata sa dijagnozama alergijskog rinitisa i alergijske astme i onih sa udruženom dijagnozom alergijskog rinitisa i alergijske astme u istom periodu (2012–2014).
3. Da se ispita da li postoji značajna povezanost između pojedinih aerozagađivača i učestalosti javljanja hitnim službama i/ili urgentne hospitalizacije pacijenata zbog akutnog pogoršanja rinitisa i astme.
4. Da se pri proceni povezanosti između koncentracije polutanata (SO₂, NO₂, taložnih čestica PM₁₀ i PM_{2,5} i čađi) i javljanja pacijenata hitnim službama (HS), uzmu u obzir vremenske prilike (temperatura vazduha, relativna vlažnost i pritisak vazduha).
5. Da se ispita da li pojedine demografske karakteristike pacijenata, godišnje doba i grejna sezona utiču na pogoršanje ispitivanih alergijskih respiratornih bolesti.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je primenjena vremenski stratifikovana studija u kojoj je svaki pacijent bio sam sebi kontrola (engl. *case-crossover study*) čime je omogućeno da se ispita povezanost koncentracije aerozagađivača sa brojem poseta HS zbog

pogoršanja alergijskog rinitisa (99), astme (179) i astme udružene sa alergijskim rinitisom (245) u regionu Užica (Užice, Sevojno i Kosjerić) u periodu 2012–2014. god. Podaci o posetama HS (ukupno 523) rutinski su prikupljeni u Zdravstvenom centru Užice. Dnevne prosečne koncentracije respirabilnih čestica ($PM_{2,5}$ i PM_{10}), SO_2 , NO_2 i čađi merene su u automatskim mernim stanicama za kvalitet atmosferskog vazduha. Unakrsni odnosi (UO) sa odgovarajućim 95% granicama intervala poverenja (IP) procenjeni su korišćenjem uslovne logističke regresije prilagođene potencijalnom uticaju vremenskih varijabli (temperatura, vlažnost i pritisak vazduha).

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljani svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 91 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata. Većina od 523 posete HS zbog pogoršanja astme i alergijskog rinitisa uočena je kod mladih odraslih osoba od 18 do 34 godine (30,8%). Bilo je više poseta među ženama (62,5%) i tokom grejne sezone (76,3%). Tokom perioda ispitivanja, koncentracije NO_2 i SO_2 su ostale ispod dozvoljenih dnevnih graničnih vrednosti ($85 \mu g/m^3$ za NO_2 i $125 \mu g/m^3$ za SO_2), dok su dnevne koncentracije PM_{10} i čađi prelazile dozvoljene granične vrednosti ($50 \mu g/m^3$ za PM_{10} i $50 \mu g/m^3$ za čađ), propisane Uredbom o uslovima monitoringa i zahtevima za kvalitet vazduha u Srbiji. Svi zagađivači vazduha su bili u pozitivnoj korelaciji međusobno (Spirmanov korelacioni koeficijent korelacije (ρ) = 0,24–0,83). Najveća korelacija je uočena između $PM_{2,5}$ i PM_{10} (ρ = 0,83) i između PM_{10} i čađi (ρ = 0,75). Statistički značajna povezanost je pokazana između broja poseta hitnim službama zbog pogoršanja alergijskog rinitisa (UO = 3,59; 95% IP = 1,18–10,89; $p < 0,05$) i astme (UO = 3,15; 95% IP = 0,98–10,14; $p < 0,1$) nakon dva dana od izlaganja čađi, kao i pogoršanja astme nakon tri dana od izlaganja čađi (UO = 3,23; 95% IP = 1,05–9,95; $p < 0,05$). Značajna povezanost je uočena i između broja prijema zbog pogoršanja astme udružene sa alergijskim rinitisom i koncentracije NO_2 na dan prijema (UO = 1,57; 95% IP = 0,94–2,65; $p < 0,1$), koncentracije SO_2 dva dana pre prijema (OR = 1,97; 95% IP = 1,02–3,80; $p < 0,05$), i koncentracije PM_{10} tri dana pre prijema (UO = 2,38; 95% IP = 1,17–4,84; $p < 0,05$).

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz drugih studija: Rezultati naše studije ukazuju na pozitivnu povezanost između ekspozicije PM_{10} , čađi, SO_2 i NO_2 polutanata i akutnog pogoršanja astme i astme udružene sa alergijskim rinitisom, mada koncentracije NO_2 i SO_2 nisu prelazile maksimalne dozvoljene srednje dnevne vrednosti u

posmatranom periodu (2012–2014. god.). Statistički značajna povezanost je uočena i između izloženosti povišenim koncentracijama čađi i akutnog pogoršanja alergijskog rinitisa. Najjača povezanost u našoj studiji je uočena između izlaganja polutantima čađ i PM₁₀ i akutnih pogoršanja posmatranih alergijskih bolesti.

Naše istraživanje je pokazalo da koncentracija čađi u trećem kvintilu predstavlja značajan rizik od akutnog pogoršanja alergijskog rinitisa (UO = 3,59; 95% IP = 1,18–10,89) i alergijske astme (UO = 3,15; 95% IP = 0,98–10,14) nakon dva dana od izlaganja, kao i alergijske astme nakon tri dana od izlaganja (UO se kretao od 2,98 do 3,23).

Povišene vrednosti čađi u Užičkom regionu su posledica upotrebe uglja, pre svega, u individualnim kotlarnicama, kao i posebnog geografskog položaja grada Užice koji je smešten u kotlini reke Đetinje. Promena načina grejanja, posebno prelazak na upotrebu gasa, doprinela bi smanjenju koncentracije čađi, i ostalih suspendovanih čestica u vazduhu. Uticaj čađi na pogoršanje astme i rinitisa pokazali su mnogi autori u svojim studijama.

PM₁₀ je jedan od najčešćih aerzagadaivača u Srbiji čija koncentracija prelazi dozvoljene vrednosti od 50 mikrograma/m³, što su registrovale sve stanice za merenje kvaliteta vazduha u Srbiji. Našim istraživanjem dobijena je i značajna povezanost između koncentracije PM₁₀ i javljanja hitnim službama tri dana nakon izlaganja i to kod pacijenata sa udruženim dijagnozama astme i rinitisa (UO = 2,38; 95% IP = 1,17–4,48), što je u skladu sa rezultatima dobijenim u više studija nakon kratkotrajnog izlaganja povećanim koncentracijama PM₁₀. Međutim, ima i studija koje nisu pokazale značajnu povezanost između akutnih pogoršanja astme i rinitisa i koncentracije PM₁₀.

U jednom velikom sistematskom pregledu literature i meta-analizi koja je obuhvatila 110 studija (vremenskih serija), Atkinson i saradnici su ukazali na značajnu povezanost između kratkotrajnih dnevnih izlaganja česticama PM_{2,5} i smrtnih ishoda i prijema u bolnice bolesnika sa kardiovaskularnim i respiratornim bolestima. Zheng i saradnici i Orellano i saradnici u svojim sistematskim pregledima literature i meta analizama koje su obuhvatile 87, odnosno 22 studije, pronašli su značajnu povezanost između koncentracija PM_{2,5} i akutnih pogoršanja astme. Međutim, mi nismo u našoj studiji pronašli značajnu povezanost između akutnih pogoršanja astme i PM_{2,5}, što je u skladu sa kanadskom studijom koju su uradili Lavigne i saradnici.

Rezultati naše studije ukazuju na značajnu pozitivnu povezanost između izlaganja NO₂ i akutnih pogoršanja astme udružene sa alergijskim rinitisom (UO = 1,57; 95% IP = 0,94–2,65). Mnoge studije ukazuju na povezanost između koncentracije NO₂ i pogoršanja astme. Modig i saradnici su pronašli pozitivnu povezanost između početka astme kod dece

($UO = 1.46$; 95% $IP = 1.07-1.99$), kao i pojave astme kod odraslih ($UO = 1.54$; 95% $IP = 1.00-2.36$) sa nivoom koncentracije NO_2 . Nekoliko autora je pronašlo jaku povezanost između akutnih pogoršanja astme i koncentracije NO_2 samo u zimskom periodu. Zheng i saradnici u meta-analizi 87 studija, uključujući i studije sa case-crossover dizajnom, pronalaze značajnu povezanost između pogoršanja astme i koncentracije NO_2 ($RR = 1.02$; 95% $IP = 1.01-1.02$). Na osnovu rezultata 26 studija Zhang i saradnici pronalaze značajnu povezanost između nivoa NO_2 i hitnih prijema u bolnicu zbog pogoršanja astme kod dece, ali ne i kod osoba uzrasta 15–64 godine.

Rezultati naše studije su pokazali da dva dana nakon izlaganja SO_2 dolazi do akutnih pogoršanja alergijske astme ($UO = 1.97$; 95% $IP = 1.02-3.80$), što je u skladu sa mnogim ranijim studijama koje su obuhvatile i odrasle i decu. Za razliku od nas, Tenias i saradnici nisu dobili značajnu povezanost između koncentracija SO_2 i pogoršanja astme. Gharehchahi i saradnici su u svojoj studiji pronašli značajnu povezanost između koncentracije SO_2 i prijema u bolnicu starijih osoba zbog respiratornih bolesti, dok Galan i saradnici nisu pronašli bilo kakvu povezanost između koncentracije SO_2 i broja hitnih prijema zbog pogoršanja astme. U studiji kineskih autora koji su ispitivali uticaj parametara kvaliteta vazduha na akutna pogoršanja alergijskog rinitisa u urbanim sredinama, u periodu 2014–2016 god., dokazano je da postoji značajna povezanost između prevalencije respiratornih bolesti, naročito AR, i koncentracija $PM_{2.5}$, PM_{10} , SO_2 , NO_2 , CO i O_3 . Učestalost akutnih pogoršanja rinitisa korelira sa povećanim koncentracijama navedenih polutanata na dan izlaganja. Učestalost javljanja hitnim službama bila je veća u hladnijem periodu, kada su koncentracije polutanata bile veće. Mađarski autori su ispitivali uticaj parametara kvaliteta vazduha na pogoršanje astme u sezoni polena i van sezone polena. Autori su pronašli da akutna pogoršanja astme koreliraju sa povećanim koncentracijama PM_{10} , SO_2 , CO i O_3 u letnjem periodu, dok tokom zime NO_2 značajno korelira sa akutnim pogoršanjima astme. Cilj studije španskih autora bilo je izučavanje kratkortajnih efekata glavnih zagađivača vazduha na posete urgentnim odeljenjima bolnica zbog pogoršanja astme i HOBP-a u industrijskom mediteranskom gradu Kartagena u periodu od tri godine (1995–1998). Multipolutantnim modelima pokazano je da relativni rizik hitnih bolničkih prijema zbog astme i HOBP-a raste u proseku za oko 5% pri povećanju koncentracije SO_2 od $10 \mu g/m^3$. Rizik za hitne prijeme za isti porast koncentracije NO_2 bio je 2,6% za astmu i 3,3% za HOBP. Autori iz Hrvatske, Krmpotić i saradnici, u studiji koja se bavila uticajem aerozagađenja na hospitalizacije odraslih pacijenata sa dijagnozom astme u Zagrebu, pronašli su da rizik od hospitalizacije zbog akutnih pogoršanja astme korelira sa porastom koncentracije NO_2 i CO, ali ne i za PM_{10} i NO. Kim i saradnici su

ispitivali efekte polutanata (PM, CO, SO₂, NO₂ i O₃) na 92.535 hitnih bolničkih prijema zbog pogoršanja astme u Seulu, Koreja. Relativni rizici hitnih prijema bili su pozitivno i statistički značajno povezani sa interkvartilnim porastima koncentracija svih polutanata.

Rezultati naše studije nedvosmisleno ukazuju da je čađ bila odgovorna za najveći rizik akutnih pogoršanja alergijskog rinitisa i alergijske astme.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

Gordana Kovačević, Vesna Tomić-Spirić, Jelena Marinković, Slavenka Janković, Andja Ćirković, Ana Milošević Djerić, Miloš Erić, Janko Janković. **Short-term effects of air pollution on exacerbations of allergic asthma in Užice region, Serbia.** Adv Dermatol Allergol 2019; 37(3):1–9.

E) Zaključci (obrazloženje naučnog doprinosa) Na osnovu prikazanih rezultata slede sledeći zaključci studije:

1. Kratkotrajna izlaganja koncentracijama NO₂, SO₂, PM₁₀ i čađi u Užičkom regionu u posmatranom periodu povezana su sa akutnim pogoršanjima alergijske astme i alergijskog rinitisa kod obolelih sa ovim dijagnozama.
2. Učestalost akutnih pogoršanja alergijske astme i alergijskog rinitisa bila je veća kod žena nego kod muškaraca, kod osoba najmlađe uzrasne grupe (18–34 god.) u odnosu na ostale uzrasne grupe, kod osoba iz grada u odnosu na one sa sela, kao i u vreme grejne sezone u odnosu na ostali deo godine.
3. Najveće vrednosti unakrsnih odnosa akutnih pogoršanja alergijskog rinitisa (od 3,24 do 3,59) i alergijske astme (od 2,98 do 3,23) zabeležene su dva, odnosno tri dana nakon izlaganja koncentracijama čađi u trećem kvintilu.
4. Značajna povezanost između koncentracije PM₁₀ i javljanja hitnim službama tri dana nakon izlaganja uočena je kod pacijenata sa udruženom dijagnozom alergijske astme i rinitisa (OR = 2,38; 95% IP = 1,17–4,48).
5. Značajna povezanost uočena je i između izlaganja NO₂ na dan prijema u hitnu službu i akutnog pogoršanja astme udružene sa alergijskim rinitisom (UO = 1,57; 95% IP = 0,94–2,65).
6. Akutno pogoršanje alergijske astme (UO = 1,97; 95% IP = 1.02–3.80) bilo je udruženo i sa izlaganjem SO₂ dva dana pre posete hitnoj službi.
7. U našoj studiji nije dobijena statistički značajna razlika između izlaganja koncentracijama PM_{2.5} i pogoršanja astme.

Doktorska disertacija dr Gordane Kovačević je urađena po svim principima naučno istraživačkog rada. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Gordane Kovačević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 10.05.2019.

Komisija:

Mentor:

Prof. dr Sanvila Rašković

Prof dr. Vesna Tomić Spirić

Prof. dr Janko Janković

Prof. dr Ivana Stanković