

NASTAVNO- NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA U NIŠU

Odboru za poslediplomske studije

Predmet: Izveštaj Komisije za ocenu podobnosti kandidata i predložene teme za izradu doktorske disertacije.

Nastavno-naučno veće Medicinskog fakulteta u Nišu je na sednici održanoj dana 24.04.2014. godine, donelo rešenje br.04-JZ-4/08, o pokretanju postupka za izradu doktorske disertacije i sticanje naučnog zvanja doktora medicinskih nauka za **Stevanović mr Slavicu**, pod predloženim naslovom: „**Tvrdoća vode za piće kao faktor rizika za ishemijsku bolest srca**“, i imenovala Komisiju za stručnu ocenu podobnosti doktoranta i teme za izradu ove disertacije, u sastavu:

1. Prof.dr Dušica Stojanović, predsednik
2. Prof. dr Maja Nikolić, član
3. Doc. dr Aleksandra Stanković, član

Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, Komisija podnosi:

IZVEŠTAJ O NAUČNOJ ZASNOVANOSTI TEME

1. Kratka biografija kandidata

Doktorant mr Slavica Stevanović rođena je 15. jula 1970. godine u Vranju. Medicinski fakultet u Nišu je završila 1995. godine, sa prosečnom ocenom 9,50.

Nakon završetka lekarskog staža i položenog stručnog ispita, kandidatkinja se 1996. godine zaposlila u laboratoriji JKP "Naissus" Niš i iste godine upisala magistarske i specijalističke studije iz higijene na Medicinskom fakultetu u Nišu.

Specijalizaciju iz higijene Slavica Stevanović završila je 17.05.2001. godine sa ocenom odličan.

Kandidatkinja je 03.jula 2003.godine odbranila magistarsku tezu " Procena zdravstvenog rizika od aerozagađenja kod stanovništva koje živi uz prometne raskrsnice" i stekla akademsko zvanje Magistra medicinskih nauka - oblast higijena.

Oktobra 2008. godine upisala je DAS iz oblasti JAVNOG ZDRAVLJA na Medicinskom fakultetu u Nišu.

Školske 2009/10 i 2010/11 volonterski je izvodila praktičnu nastavu na Medicinskom fakultetu u Nišu, na predmetu Higijena sa medicinskom ekologijom.

Od 2010. honorarno je radila tri godine u srednjoj Medicinskoj školi „ Dr Milenko Hadžić” u Nišu.

Decembra 2010. je pohađala je stručno usavršavanje u Italiji (Bari) u okviru podprojekta MRRAIN „Monitoring and rehabilitation of polluted areas to supply of drinking water for the Town of Nis” koji je kao deo projekta FPA pod nazivom „PRIMA“ realizovala Regionalna agencija za zaštitu životne sredine ARPA Puglia iz Barija sa svojim partnerima.

Slavica Stevanović je autor i koautor više stručnih i naučnih radova u renomiranim časopisima.

Živi u Nišu, udata je, majka dvoje dece.

2. Značaj i cilj istraživanja sa stanovišta aktuelnog stanja u odredjenoj naučnoj oblasti

Kardiovaskularne bolesti su glavni uzrok umiranja u mnogim razvijenim zemljama, a među njima je najčešći uzrok smrti ishemijska bolest srca (MKB10: I20–25). Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije, prosečno godišnje u svetu od akutnog infarkta miokarda (AMI) oboli 6 miliona ljudi, pri čemu se letalni ishod javi kod više od četvrtine pacijenata. Rasprostranjenost ishemijske bolesti srca (IBS) razlikuje se između populacija različitih zemalja, a takođe, postoje geografske varijacije u incidenciji ishemijske bolesti srca u jednoj istoj zemlji. Glavni promenljivi faktori rizika za ishemijsku bolest srca, kao što su povišene vrednosti holesterolemije, hipertenzija, pušenje i dr. nisu do sada adekvatno objasnili geografske varijacije u oboljevanju. Postojanje geografskih oblasti sa posebno visokim rizikom za AMI ukazuju da su i ekološki faktori uključeni u patogenezu kardiovaskularnih bolesti. Jedna od pretpostavki jeste da koncentracija minerala u podzemnim vodama i vodi za piće može uticati na incidenciju i prevalenciju kardiovaskularnih bolesti. Higijenska i zdravstvena ispravnost vode za piće je jedan od osnovnih ekoloških preduslova zdravlja, tako da je prema Svetskoj Zdravstvenoj Organizaciji svrstana među najvažnijim indikatorima globalnog zdravlja. Solidan potencijal za istraživanje u tom pravcu ima tvrdoća vode za piće (koju određuje na prvom mestu sadržaj kalcijumovih i magnezijumovih soli), koja ne trpi bilo kakve modifikacije tokom procesa prečišćavanja i zavisi jedino od vrste izvorišta koje se koristi za vodosnabdevanje.

Zdravstveni uticaj tvrdoće vode za piće je direktno dokazan sredinom prošlog veka, a zatim su rađena sporadična istraživanja sa različitom metodologijom koja su pratila uticaj tvrdoće vode za piće i minerala koji je čine na pojavu i ishod kardiovaskularnih bolesti. Dobijeni zaključci su još uvek neprecizni i kontradiktorni. Iako je u početku favorizovan kalcijum (Ca) kao verovatno glavni zaštitni element tvrdoće vode, dalja istraživanja su pokazala da je razlika u nivou serumskog Ca kod ispitanika sa i bez ishemijske bolesti bila neznatna, dok je od mnogo većeg značaja bila koncentracija magnezijuma (Mg), koji je pretežno intracelularni jon i znatno je zastupljeniji u srčanom mišiću od Ca, tako da je Mg u odnosu na Ca verovatniji protektivni faktor tvrdoće za ishemijsku bolest srca. Postoje i autori koji smatraju da je potencijalni koristan efekat Mg iz vode za piće na ishemijsku bolest srca posredovan kroz smanjenje hipertenzije.

U našoj zemlji nisu rađena ozbiljnija istraživanja koja bi dala prave informacije o efektima različitog unosa magnezijuma i kalcijuma putem vode za piće, kao i tvrdoće vode. Poznato je da se Mg iz vode za piće, kao hidratizirani jon, apsorbuje oko 30% brže i bolje u odnosu na Mg iz hrane. Posmatrajući našu nacionalnu ishranu koja nije adekvatna u Mg, nameće se mogućnost da i unos Mg putem vode za piće može biti značajan za sadržaj Mg u organizmu,

posebno zbog toga što se u novijim istraživanjima preporučuje ispitivanje efekata tvrdoće vode za piće na oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti kod osoba koje imaju nizak dnevni unos Mg. Obezbeđenje zdrave vode za piće predstavlja zdravstvenu potrebu stanovništva od posebnog interesa, ne samo za Srbiju, već i globalno. Preporuke stanovništvu koje se odnose na tvrdoću vode za piće, kao i sadržaj magnezijuma i kalcijuma u njoj imaju javnozdravstveni značaj ukoliko utiču na pojavu i ishod masovnih nezazarnih bolesti.

Cilj istraživanja je utvrđivanje međuzavisnosti između smanjene tvrdoće vode za piće, kao rizik faktora i oboljevanja od ishemijske bolesti srca.

Posebni ciljevi istraživanja bili bi:

1. Određivanje vrednosti tvrdoće vode i koncentracije Mg i Ca u vodi za piće u različitim oblastima na području Nišavskog okruga
2. Utvrđivanje učestalosti incidencije oboljevanja od ishemijske bolesti srca kod stanovništva koje živi u ispitivanim oblastima i formiranje prostorne raspodele („mapa”) ishemijske bolesti srca u odnosu na tvrdoću vode, kao i na sadržaj Mg i Ca u vodi za piće
3. Određivanje udela Mg i Ca iz vode za piće u ukupnom nutritivnom unosu stanovnika Nišavskog okruga
4. Procena rizika oboljevanja od IBS kod pojedinaca koji godinama konzumiraju „meku” vodu utvrđivanjem korelacije između različitih vrednosti tvrdoće, Ca i Mg u vodi za piće i drugih promenljivih faktora rizika za IBS
5. Određivanje najnižih protektivnih nivoa tvrdoće, Mg i Ca u vodi za piće.

Predloženo ispitivanje treba da potvrdi sledeće postavljene hipoteze:

1. Na području Nišavskog okruga, voda koju stanovništvo konzumira razlikuje se u pogledu tvrdoće
2. Različite vrednosti tvrdoće i sadržaja Mg i Ca u vodi za piće su od značajnog uticaja na razlike u incidenciji oboljevanja od ishemijske bolesti srca posredovano kroz uticaj na vrednosti holesterola, trigliceridija i LDL-holesterola u serumu, kao i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska
3. Udeo Mg i Ca iz vode za piće u celokupnom nutritivnom unosu stanovnika Nišavskog okruga je najveći
4. Višegodišnja izloženost (10 god i više) „mekoj” vodi, kao i niskim koncentracijama Mg i Ca u vodi za piće, može se smatrati nezavisnim ekološkim rizik faktorom za nastajanje ishemijske bolesti srca

Istraživanje će biti sprovedeno kao epidemiološko-ekološka (korelaciona) studija u okviru koje će biti urađena analitička (anamnestička) studija manjeg obima.

Izračunavanje incidencije oboljevanja od ishemijske bolesti srca izvršiće se na populacionom nivou u teritorijalnim jedinicama Nišavskog okruga sa različitom tvrdoćom vode. Koristiće se stope incidencije i uzrasno-specifične stope. Stope incidencije računacće se za različite starosne kategorije i to za 2010, 2011, 2012 i 2013 godinu.

Kao najvažniji izvori podataka o obolevanju od ishemijske bolesti srca na teritoriji Nišavskog okruga koristiće se bolnički Nacionalni populacioni registar za akutni koronarni sindrom (REAKS), kao i podaci o obolelim osobama koji su obrađeni u Odseku za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti Instituta za javno zdravlje Niš.

Analitički deo istraživanja obuhvatiće 240 ispitanika u okviru sledećih grupa:

Grupu obolelih od ishemijske bolesti srca i izloženih rizik faktor-u-mekoj vodi

Grupu zdravih (kontrolna grupa) i izloženih rizik faktor-u-mekoj vodi

Grupu obolelih od ishemijske bolesti srca i izloženih protektivnom faktor-u-tvrdoj vodi

Grupu zdravih (kontrolna grupa) i izloženih protektivnom faktor-u-tvrdoj vodi

Iz istraživanja će biti isključeni ispitanici koji žive manje od 10 godina na datoj adresi, kao i oni koji koriste svoj bunar ili flaširanu vodu za piće.

Grupu obolelih činiće pacijenti, izabrani metodom slučajnog uzorka iz baze podataka Instituta za javno zdravlje Niš, sa dijagnozom akutnog infarkta miokarda i nestabilne angine pectoris (prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB10) šifra akutnog infarkta miokarda je I21, a nestabilne angine pectoris I20.0) i to sa područja u oblastima Nišavskog okruga sagledanim u prethodno pomenutoj korelacionoj studiji.

Kontrolnu grupu činiće osobe koje nemaju dijagnostikovanu ishemijsku bolest srca, mešovani po polu i uzrastu (± 3 godine) sa ispitanicima iz grupe obolelih i koji konzumiraju vodu sa istog izvorišta vodosnabdevanja kao i oboleli.

Metodom intervjua, korišćenjem originalnog strukturiranog epidemiološkog upitnika prikupiće se informacije u o unosu vode za piće i faktorima rizika za ishemijsku bolest srca (pušenje, fizička aktivnost, dijabetes dijagnostikovan od strane lekara, nasledno opterećenje za bolesti srca)

Ispitivanje stanja ishranjenosti ispitanika uradiće se merenjem antropometrijskih parametara (telesna visina, telesna masa) standardnim procedurama i određivanjem indeksa telesne mase (BMI).

Uvidom u medicinsku dokumentaciju ispitanika prikupiće se podaci i o vrednostima holesterola, triglicerida i LDL- holesterola u serumu, kao i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (kod obolelih od IBS uzeće se vrednosti prilikom postavljanja dijagnoze, tj. pre početka terapije).

Za određivanje prosečnog dnevnog energetskeg unosa (koji obuhvata dnevni unos masti, proteina i ugljenih hidrata), kao i unosa Mg i Ca kod ispitanika, koristiće se validovan semikvantitativni Upitnik o učestalosti unosa namirnica u prethodnih godinu dana, Food Frequency Qestionnaire (FFQ).

Laboratorijske procedure za uzorkovanje vode za piće i podzemnih izvorskih voda, analitičke metode i kontrola kvaliteta merenja su standardizovane prema srpskim, američkim i Environmental Protection Agency (EPA) standardima i obaviće se u akreditovanoj laboratoriji JKP "Naissus", Niš.

Određivanje tvrdoće vode i koncentracije Mg i Ca u vodi vršiće se titrimetrijskom metodom sa EDTA.

Statistička analiza vršiće se metodama deskriptivne i analitičke statistike uz pomoć statističkog paketa SPSS.

Razlike među grupama biće analizirane pomoću opšteg modela ANOVA ili Kruskal-Wallis-ovim testom. Za utvrđivanje povezanosti biće korišćena korelaciona analiza i u okviru nje Pearson-ov i Spearman-ov koeficijent korelacije.

Uz pomoć modela logističke regresione analize proceniće se važnost mogućih faktora rizika za ishemijsku bolest srca ($p < 0.05$).

Biće izračunat unakrsni rizik (OR), Hazad koeficijent (HRs) i odgovarajući 95% interval pouzdanosti (CI).

3. Očekivani rezultati doktorske disertacije

Očekuje se da ovo istraživanje pruži više podataka o uticaju tvrdoće vode za piće na učestalost i mortalitet od ishemijske bolesti srca jer su rezultati prethodnih istraživanja kod nas nedovoljno jasni. Naime, očekuje se da će se doktorskom disertacijom dokazati da je mala tvrdoća vode za piće rizik faktor za nastanak ishemijske bolesti srca (IBS). Takođe, istraživanje treba da dokaže da je geografska razlika u riziku obolevanja od infarkta miokrada povezana sa prisustvom magnezijuma i kalcijuma u vodi za piće. Visok odnos kalcijuma prema magnezijumu u vodi za piće, kao i deficit magnezijuma u hrani i vodi za piće povećavaju rizik od ishemijske bolesti srca. Rezultati ove disertacije trebalo bi da ukažu na zaštitni efekat Mg i Ca iz vode za piće na rizik od ishemijske bolesti srca, posebno kod osoba sa niskim unosom ovih elemenata putem hrane.

Istraživanje će doprineti postavljanju osnova za davanje preporuka stanovništvu u vezi unosa magnezijuma i kalcijuma putem vode za piće, kao i njene tvrdoće što je od javnozdravstvenog značaja, a bitno je i za lekare kliničare koji su svakodnevnom kontaktu sa pacijentima. Intervencije koje zahtevaju promene u ponašanju uvek su najisplativije u javnom zdravlju. Promena ponašanja stanovništva vezana za korišćenje tvrde vode, bogate prvenstveno u Mg, posredno bi uticala na smanjenje troškova lečenja, angažovanja kadrova i na smanjenje ukupnog morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti.

ZAKLJUČAK KOMISIJE

Na osnovu prethodno iznetih podataka i ličnog poznavanja doktoranta, Komisija daje pozitivno mišljenje o doktorantu i temi. Na predlog Nastavno-naučnog veća, shodno izdatom rešenju, tema doktorske disertacije je u dogovoru sa kandidatom preformulisana u „**Tvrdoća vode za piće kao faktor rizika za ishemijsku bolest srca**“, te se predlaže Naučno- nastavnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu da doktorantu Stevanović mr Slavici odobri izradu doktorske disertacije pod istim nazivom.

U Nišu

Dana 15.05.2014. godine

KOMISIJA

Prof.dr Dušica Stojanović, predsednik

Prof.dr Maja Nikolić, član i predloženi mentor

Doc.dr Aleksandra Stanković, član

NAZIV DOKTORSKE DISERTACIJE

Tvrdoća vode za piće kao faktor rizika za ishemijsku bolest srca

Drinking water hardness as a risk factor for the Ischemic Heart Disease

SPISAK RADOVA MENTORA

1. Stankovic Aleksandra, **Nikolic Maja**, Arandelovic Mirjana. Exposure to environmental tobacco smoke and absence from work in women in Nis, Serbia. *Central European Journal of Public Health* 2012; 20 (1): 24-28.
2. Stanković Aleksandra, **Nikolić Maja**, Arandjelović Mirjana. Effects of indoor air pollution on respiratory symptoms of non-smoking women in Nis, Serbia. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2011; 6(6):351-355.
3. Stevanovic Slavica, **Nikolic Maja**, Stankovic Aleksandra. Dietary magnesium intake and coronary heart disease risk: A study from Serbia. *Medicinski Glasnik* 2011; 8(2): 203-208.
4. Arandjelovic Mirjana, **Nikolic Maja**, Stamenkovic Slavisa. Relationship between Burnout, Quality of Life, and Work Ability Index - Directions in Prevention. *The Scientific World Journal* 2010; 10: 766-777.
5. **Nikolić M**, Nikić D, Petrović B. Fruit and vegetable intake and the risk for developing coronary heart disease. *Cent Eur J Public Health* 2008;16(1):17
6. **Nikolić M**, Nikić D, Stanković A. Effects of air pollution on red blood cells in children. *Polish J Environ Stud* 2008; 17(2): 267
7. **Nikolić M**, Nikić D, Petrović B, Rančić N, Arandelović M. Influence of dietary glycemic index and glycemic load on the occurrence of ischemic heart disease. *Vojnosanitetski pregled* 2009;66(3):212-217.
8. Arandelović M, Stanković I, **Nikolić M**. Swimming and persons with mild persistent asthma, *TheScientificWorldJOURNAL* 2007;7:1182-1188.
9. Bogdanović D, Nikić D, Petrović B, Kocić B, Jovanović J, **Nikolić M**, Milošević Z. Mortality of Roma population in Serbia, 2002-2005. *Croat Med J* 2007;48:720-726.

Mentor

Prof. dr Maja Nikolić

KRATKO OBRAZLOŽENJE TEME

Tvrdoća vode za piće kao faktor rizika za ishemijsku bolest srca

Cilj istraživanja je utvrđivanje međuzavisnosti između smanjene tvrdoće vode za piće, kao rizik faktora i oboljevanja od ishemijske bolesti srca (IBS).

Metodom epidemiološko-ekološkog istraživanja i u okviru njega analitičkog istraživanja, korišćenjem Nacionalnog populacionog registra za akutni koronarni sindrom, procenice se modelom logističke regresione analize važnost Mg i Ca iz vode za piće i tvrdoće vode kao mogućih faktora rizika za ishemijsku bolest srca ($p < 0.05$). Biće izračunat unakrsni rizik (OR), Hazad koeficijent (HRs) i odgovarajući 95% interval pouzdanosti (CI).

Rezultati ove disertacije trebalo bi da pokažu značajan zaštitini efekat tvrdoće vode, kao i visokih koncentracija Mg i Ca iz vode za piće na rizik od ishemijske bolesti srca, posebno kod pojedinaca sa niskim unosom ovih elemenata putem hrane.

Istraživanje stvara uslove za intervencije u javnom zdravlju koje zahtevaju promenu ponašanja vezanu za korišćenje vode sa visokom tvrdoćom, što bi posredno uticalo na smanjenje morbiditeta i mortaliteta od IBS i na poboljšanje kvaliteta života stanovništva.

Drinking water hardness as a risk factor for the Ischemic Heart Disease

The aim of the study was to determine the interdependence between the reduced drinking water hardness, as a risk factor, and morbidity due to the Ischemic Heart Disease (IHD).

An epidemiological – ecological approach and analytical techniques (logistic regression) were applied on the National population register for the acute coronary syndrome to evaluate the importance of Mg and Ca in drinking water and water hardness as a possible risk factor for ISH ($p < 0.05$). The Odds Ratio (OR), the Hazard Ratio (HR) and the corresponding 95% Confidence Intervals (CI) were calculated.

The results presented in this thesis aim to demonstrate a significant protective effect of hard water and high concentrations of Mg and Ca in drinking water against the risk of IHD, especially in individuals with low intake of these elements through food.

This research provides the pre-requisites for intervention in public health that require behavioural change related to the use of water with high hardness, which would indirectly contribute to reduced morbidity and mortality from IHD and improved quality of life.

Doktorant

Mentor

Mr Slavica Stevanović

Prof. dr Maja Nikolić

SPISAK RADOVA KANDIDATA

1. **Stevanović S**, Nikić D. Exposure to air pollution and development of allergic rhinitis and asthma. *Facta Universitatis* 2006;13(2): 114-8.
2. **Stevanović S**, Nikić D. Magnezijum, tvrdoća vode i kardiovaskularna oboljenja. *Acta medica Medianae* 2006; 45(1): 53-60.
3. **Stevanović S**, Nikić D. Izloženost zagađenom vazduhu i pojava opstruktivnog bronhitisa. *Acta medica Medianae* 2005; 44(3): 21-5.

Doktorant

Mr Slavica Stevanović