



KOMORA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA
**PETI SIMPOZIJ: „ PREVENCIJA I TRETMAN OBOLJENJA
UZROKOVANIH AEROZAGADENJEM“**





Farmaceutski fakultet



Komora magistara farmacije Tuzlanskog kantona
Farmaceutski fakultet univerziteta u Tuzli
Udruženje za nutricionizam i dijetetiku BiH

ZBORNİK RADOVA
SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA
PETI SIMPOZIJ: „PREVENCIJA I TRETMAN OBOLJENJA UZROKOVANIH
AEROZAGAĐENJEM“

Tuzla, 24.03.2018.

KOMORA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA
ZBORNİK RADOVA - PETI SIMPOZIJ: „PREVENCIJA I TRETMAN
OBOLJENJA UZROKOVANIH AEROZAGAĐENJEM“
God 5, br. 5 (2018) ISSN: 2490-2284 (Štamp. izd.)
ISSN 2303-7229 (CD-ROM) ISSN 2566-4271 (Online)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNICI:

Dr.sc. Mensura Aščerić (Tuzla, BiH)
mr.ph. Aneda Cipurković (Tuzla, BiH)

POMOĆNIK UREDNIKA:

dip.l.iuris Dragan Nikić (Tuzla, BiH)

NAUČNI SAVJET:

1. Dr.sci. Aščerić Mensura, red. prof. (Tuzla, BiH)
2. Dr.sci. Begić Lejla, red. prof. (Tuzla, BiH)
3. Dr.sci. Čačić Kenjerić Daniela, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
4. Dr.sci. Đukić Mirjana, red. prof. (Beograd, Srbija)
5. Dr.sci. Jašić Midhat, red. prof. (Tuzla, BiH)
6. Dr.sci. Šubarić Drago, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
7. Dr.sci. Zovko Končić Marijana, red. Prof. (Zagreb, Hrvatska)

UREĐIVAČKI ODBOR:

1. Dr.sci. Sarić-Kundalić Broza, van. prof. (Beč, Austrija)
2. Dr.sci. Smajlović Aida, van. prof. (Tuzla, BiH)
3. Dr.sci. Ademović Zahida, van.prof. (Tuzla, BiH)
4. Dr.sci. Begić Aida, doc (Tuzla, BiH)
5. Dr.sci. Vitali Čepo Dubravka, van. prof. (Zagreb, Hrvatska)
6. Dr.sci. Banjari Ines, doc. (Osijek, Hrvatska)
7. Dr.sci. Smajić Mirlem, doc. (Tuzla, BiH)
8. Dr.sci. Šabanović Marizela, doc. (Tuzla, BiH)

ORGANIZACIONO-PROGRAMSKI ODBOR:

1. mr.ph. Berbić Lejla, (Tuzla, BiH)
2. mr.ph. Cipurković Aneda (Tuzla, BiH)
3. mr.ph. Jahić Alma, (Tuzla, BiH)
4. mr.ph. Mišić Dženita, (Tuzla, BiH)
5. mr.ph. Mlinarić Dario, (Tuzla, BiH)
6. dip.iurus. Nikić Dragan, (Tuzla, BiH)
7. mr.ph. Rizvić Eldina, (Tuzla, BiH)
8. mr.ph. Šabanović Fajza, (Tuzla, BiH)
9. mr.ph. Begić Aida (Tuzla, BiH)

IZDAVAČ:

KOMORA MAGISTARA FARMACIJE
TUZLANSKOG KANTONA
Titova do br. 34, SPO lamela A/II, Tuzla

TEHNIČKA PRIPREMA I DIZAJN:

Darko Mišić, dipl. inž. inf. (Tuzla, BiH)

SEKCIJA SAŽETAKA

EKOLOŠKI RIZICI, EKOLOŠKE BOLESTI I NJIHOV TRETMAN	6
ENVIRONMENTAL RISKS, ENVIRONMENTAL DISEASES AND THEIR TREATMENT	7
PREVALENCA NEALKOHOLNE BOLESTI MASNE JETRE KOD RADNIKA NA BENZINSKIM STANICAMA	8
PREVALENCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PETROL STATION WORKERS	9
ANALIZA KRVNIH PARAMETARA RADNIKA IZLOŽENIH BENZENU NA RADNOM MJESTU	10
ANALYSIS OF BLOOD PARAMETERS OF WORKERS EXPOSED TO BENZENE	11
PROCJENA IN VITRO CITOTOKSIČNOSTI AEROSOLA NA PODRUČJU TUZLE	12
IN VITRO CYTOTOXICITY ASSESSMENT OF AEROSOLS FROM THE CITY OF TUZLA	13

SEKCIJA CIJELIH RADOVA

KARCINOM PLUĆA I MODALITETI LIJEČENJA	14
LUNG CANCER AND MODELS OF TREATMENT	18
HRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST; RIZIKOFAKTORI I MARKERI	19
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE; RISK FACTORS I MARKERS	23
KVALITET ZRAKA I ZDRAVSTVENO STANJE STANOVNIŠTVA U PERIODU OD 2012. DO 2016. GODINE	24
AIR QUALITY AND POPULATION HEALTH STATUS IN THE 2012-2016 PERIOD	34
PORAST OBOLJEVANJA OD ASTME U 2016. GODINI NA PODRUČJU TUZLANSKOG KANTONA	44
THE INCREASED NUMBER OF ASTHMA PATIENTS IN 2016. IN TUZLA CANTON	52

UTICAJ AEROZAGAĐENJA NA OPSTRUKTIVNE BOLESTI DISAJNIH PUTEVA NA PODRUČJU TUZLANSKOG KANTONA	53
THE INFLUENCE OF AIR POLLUTION ON OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES IN TUZLA CANTON	61
ODABRANI FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ NEALKOHOLNE BOLESTI MASNE JETRE PRAĆENI KOD RADNIKA NA BENZINSKIM STANICAMA	62
PROCJENA ZDRAVSTVENOG RIZIKA OD IZLOŽENOSTI SUMPOR DIOKSIDU	68
HEALTH RISK ASSESSMENT FOR SULFUR DIOXIDE EXPOSURE	77
PROCJENA GENOTOKSIČNOG POTENCIJALA UZORAKA AEROSOLA IZ TUZLE	85
ASSESSMENT OF THE GENOTOXIC POTENTIAL OF AEROSOLS IN THE TUZLA CITY	94
THE EFFECTS OF AMBIENT AIR POLLUTION ON THE HEALTH OF CHILDREN	102

UVODNA RIJEČ

Poštovani,

I ove godine pred Vama se nalazi Zbornik radova sa Simpozija magistara farmacije Tuzlanskog kantona. Komora magistara farmacije organizira, sada već tradicionalni, peti po redu Simpozij pod nazivom „Prevenција i tretman oboljenja uzrokovanih aerozagađenjem„. Ovogodišnji Simpozij posvećen je zagađenju zraka kao ekološkom riziku po zdravlje ljudi.

Simpozij je koncipiran da se kroz njega obrade najčešća oboljenja nastala kao posljedica zagađenja zraka kao i mjere u cilju preveniranja akutnih i hroničnih bolesti koje nastaju kao posljedica aerozagađenja. Procjenjuje se da zagađen zrak prouzrokuje oko dva miliona smrtnih ishoda u svijetu na godišnjem nivou. Prema Izvještaju Evropske agencije za zaštitu životne sredine oko trećina stanovnika evropskih gradova izložena je zraku koji prelazi granicu zagađenja koju dozvoljava EU. Pored i tako velikog broja aerozagađivača, postoji bezbroj njihovih kombinacija. Među njima se izdvajaju neki koji nanose najveću štetu ljudskom zdravlju. Među najopasnijim po zdravlje ljudi smatraju se ugljikovodici, prizemni ozon, ugljen monoksid, azotni dioksid, sumporni dioksid, lebdeće čestice kao što su dim, čađ, prašina. Koncentracija ugljen monoksida, ugljen dioksida, azotnog i sumpornog dioksida i lebdećih čestica naročito je povećana tokom zime, te je neophodan poseban doprinos zdravlju u vrijeme trajanja epizoda velikog zagađenja zraka.

Namjera izdavača je da ovaj Zbornik izlazi svake godine s pregledom najinteresantnijih radova. Na kraju, želim se zahvaliti svima koji su dali svoj doprinos u publiciranju ovog Zbornika radova.

Prof.dr.Mensura Aščerić

SEKCIJA SAŽETAKA

EKOLOŠKI RIZICI, EKOLOŠKE BOLESTI I NJIHOV TRETMAN

Nurka Pranjić^{1 2}

¹ Katedra za medicinu rada i zdravstvenu ekologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 1, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

² Odjel za profesionalnu patologiju i toksikologiju, Dom zdravlja Tuzla, Albina Herljevića 1, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Revijalni rad

Uvod

Planeta Zemlja danas broji više od sedam milijardi ljudi, a ljudske aktivnosti su promijenile i oštetile svaki njen dio, direktno ili putem globalnog onečišćenja i klimatskih promjena.

Cilj

Cilj ovog rada je pružiti stručnjacima u području biomedicine glavne informacije o ishodima onečišćenja okoliša uvidom u pregled nedavnih naučnih publikacija, te potaknuti ih da usvoje strategije koje će biti odgovor na ovaj rastući javnozdravstveni problem.

Ishodi zagađenja okoliša i klimatskih promjena

Od sedamdesetih godina prošlog stoljeća istraživači su počeli povezivati kratkotrajnu izloženost visokim koncentracijama lebdećih čestica (PM) onečišćenog zraka s akutnim upalama respiratornog sistema, astmatskim napadima, pogoršanjem KOPB i umiranjem od kardiorespiratornih bolesti. WHO izvještava da je jedna od 8 smrti uzrokovana onečišćenjem zraka. Epidemiološke studije vremenskih nizova provedene u brojnim gradovima identificirale su, općenito, povezanost između dnevnih promjena koncentracije PM2.5 i dnevnog broja smrtnih slučajeva (smrtnost). Hronično izlaganje PM2.5 je novi faktor rizika za sve veći broj hroničnih bolesti modernog doba (NCDs). Povećana hospitalizacija (mjera poboljšavanja) kod starijih osoba zbog specifičnih uzroka povezana je s izloženosti PM2.5. Onečišćenje zraka direktno utiče na smrtnost djece i smrtnost odraslih u svim dobnim skupinama. Prenatalna izloženost PM2.5 utiče na zdravlje dojenčadi kroz vrijeme rođenja i porođaja, a postnatalna izloženost je povezana s iznenadnom smrću dojenčadi. Istraživanja pokazuju da izloženost PM2.5 povećava osjetljivost domaćina na infekciju gripe i povećava virusnu održivost nakon infekcije. U protekle dvije decenije velika je učestalost razvoja „infektivnih bolesti u nastajanju“ ili prerađen oblik infektivnih bolesti (EID), kao i rezistencija pri liječenju brojnim lijekovima. Danas je poznato da su ekološki pokretači EIDs (rezultat mikrobioloških prilagodbi ekološkim promjenama). Povećana učestalost međunarodnih putovanja i globalna prehrana pogoduju vrlo brzom širenju EIDs. Neke bolesti koje su uobičajene kod životinja mogu se proširiti na ljude (ZIKA, H1Na gripa, denga, ptičja gripa, virus Ebola, SARS itd.). Danas, svaka epidemija ima potencijal da postane pandemija s katastrofalnim posljedicama na globalno zdravlje.

Zaključak

Morbiditet i mortalitet povezan s onečišćenjem okoliša i klimatskim promjenama čine: NCDs, majčinska i perinatalna stanja i bolesti u razvoju (bolesti koje se ponovno pojavljuju). Liječenje je vrlo složeno, od higijenskih prehranbenih mjera i prestanka izloženosti ekološkoj opasnosti, na odgovarajuću prehranu, cijepljenje i profilaksu kontingentnim tretmanima.

Ključne riječi: ekološki rizici, ekološke bolesti, liječenje

ENVIRONMENTAL RISKS, ENVIRONMENTAL DISEASES AND THEIR TREATMENT

Nurka Pranjić^{1 2}

¹Department of Occupational Medicine, Medical Faculty, University of Tuzla, Univerzitetska 1,
Tuzla, Bosnia and Herzegovina

²Department of Occupational Pathology and Toxicology, Primary Health Care Centre of Tuzla,
Albina Herljevića 1, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Introduction

The Earth today is populated by more than seven billion humans, and we are affecting every part of the planet, directly or through worldwide pollution and climate changes.

Aim

The goal of this paper is to provide background information to biomedicine experts about environmental pollution outcomes and attempt to provide a review of some of the current literature and encourage physicians to adopt strategies in response to a growing public health issue.

Environmental pollution and climate changes outcomes

Since the seventies researchers have begun to link Short term exposure to high concentration of PM in air pollution has been linked to acute respiratory inflammation, asthma attack, COPD exacerbation, and death from cardiorespiratory diseases by various studies. WHO attributes one in every eight deaths to air pollution. Epidemiologic time-series studies conducted in a number of cities have identified, in general, an association between daily changes in concentration of ambient particulate matter (PM) and daily number of deaths (mortality). Chronic exposure to particulate air pollution is an emerging risk factor for an increasing number of noncommunicable diseases (NCDs). Increased hospitalization (a measure of morbidity) among the elderly for specific causes has also been associated with exposure to PM. Air pollution has direct effects on infant mortality and mortality at all ages. For infants, prenatal exposure affects health through the timing of birth and birthweight and postnatal exposure has been linked to Sudden Infant Death. Studies suggest that exposure to particulate matter (PM) enhances host susceptibility to influenza infection and increases the viral-load post-infection. Emerging infectious diseases (EID) have been reviewed extensively during the last two decades, and it is now generally accepted that most drivers of emerging diseases are ecological (results of microbial adaptation to ecological changes) and multidrug resistant. The increased frequency of international travel and a global food supply can enable emerging diseases to spread very quickly. Some diseases that are common in animals can spread to humans (ZIKA, H1N1 Influenza, Dengue, Avian flu, Ebola virus, SARS etc). Today, every epidemic has the potential of becoming a pandemic with catastrophic implications for global health.

Conclusion

Global burden of diseases associated with environment pollution and climate changes constitute: NCDs, maternal and perinatal conditions and emerging diseases (re-emerging diseases too). The treatment is very complex from the hygienic dietary measures and the termination of exposure to environmental hazards to adequate nutrition to vaccination and prophylaxis treatment.

Key words: environmental risks, environmental diseases, treatments

PREVALENCA NEALKOHOLNE BOLESTI MASNE JETRE KOD RADNIKA NA BENZINSKIM STANICAMA

Sanja Brekalo-Lazarević¹, Aida Begić³, Zahida Ademović⁴, Suljo Kunić²

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 1, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

²Medicina rada, Dom zdravlja "Dr Mustafa Sehović", 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

³Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosna Hercegovina

⁴Tehnološki fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Stručni rad

Sažetak

Pitanje povećane prevalencije nealkoholne bolesti masne jetre (non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD) dobiva sve više na značaju širom svijeta obzirom da je najčešći uzročnik disfunkcije jetre kod opšte populacije. Prethodne studije pokazuju da izloženost organskim otapalima na radnom mjestu može biti neovisni uzročnik rizika za razvoj NAFLD, o čemu još uvijek nema dovoljno dokaza. Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost NAFLD, dijagnosticirane na periodičnom medicinskom pregledu, kod radnika izloženih organskim otapalima uzimajući u obzir sinergizam s drugim faktorima rizika.

Istraživanje je obuhvatilo 90 ispitanika, od kojih 64 radnika sa benzinskih stanica i kontrolnu skupinu od 26 administrativnih radnika istog spola (M), približne dobi i indeksa tjelesne mase ($BMI \leq 30 \text{ kg m}^{-2}$). Svi ispitanici podvrgnuti su abdominalnom ultrazvučnom skeniranju i biohemijskom ispitivanju krvi.

Steatoza je statistički značajno zastupljenija kod radnika na benzinskim stanicama u usporedbi s kontrolnom skupinom ($p < 0,0197$). Zabilježena je kod 22/64 ispitanika na benzinskim stanicama (34,4 %). Razine glukoze, holesterola, AST, ALT, GGT u obje skupine bile su unutar granica referentnih vrijednosti, dok je razina triglicerida bila povišena u obje skupine (radnici na benzinskim stanicama: $2,1 \pm 1,67 \text{ mmol L}^{-1}$ i kontrolnaskupina: $1,9 \pm 1,01 \text{ mmol L}^{-1}$).

NAFLD se može razviti kao bolest povezana s radnom sredinom. Redoviti medicinski pregledi funkcije jetre i promicanje zdravog načina života trebaju biti preporuka radnicima koji su izloženi organskim otapalima kako bi se spriječilo trajno oštećenje jetre.

Ključne riječi: nealkoholna bolest masne jetre, isparljiva organska otapala, bolesti vezane uz rad, abdominalno ultrazvučno skeniranje, biohemijski parametri krvi

PREVALENCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PETROL STATION WORKERS

Sanja Brekalo-Lazarevic^{1 2}, Aida Begic³, Zahida Ademovic⁴, Suljo Kunic²

¹Faculty of Medicine, University of Tuzla, Univerzitetska 1, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

²Public Health Institution, Health Centre "Dr Mustafa Sehovic",
75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

³Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

⁴Faculty of Technology, University of Tuzla, Univerzitetska 8,
75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Abstract

Increasing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is raising awareness worldwide as NAFLD is recognised as the most common cause of hepatic dysfunction in the general population. Previous studies indicate that occupational exposure to organic solvents may be an independent risk factor for the development of NAFLD, which should be further investigated. The aim of the study was to determine the prevalence of NAFLD, diagnosed during periodical medical examination, in workers exposed to organic solvents, taking into account synergism with other risk factors.

The study included 90 subjects, 64 petrol station workers and control group of 26 administrative workers with the same sex (male), similar age and body mass index ($BMI \leq 30 \text{ kg m}^{-2}$). All subjects underwent abdominal ultrasonic scanning and biochemical testing of blood.

Steatosis was more prevalent in petrol station workers compared to control ($p < 0.0197$). It was diagnosed in 22/64 subjects in petrol stations (34,4%). The median values of glucose cholesterol, AST, ALT and GGT were within the limits of reference values, whereas triglyceride level was elevated in both groups (petrol station workers: $2.1 \pm 1.67 \text{ mmol L}^{-1}$ and control group: $1.9 \pm 1.01 \text{ mmol L}^{-1}$).

NAFLD can be developed as a work-related disease. Regular medical examinations of the liver function and promotion of a healthy lifestyle is recommended for the workers who are exposed to organic solvents in order to prevent possible permanent liver damage.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, volatile solvents, work-related diseases, abdominal ultrasonographic scanning, biochemical blood analysis

ANALIZA KRVNIH PARAMETARA RADNIKA IZLOŽENIH BENZENU NA RADNOM MJESTU

Sanja Brekalo-Lazarevic^{1 2}, Aida Begic³, Zahida Ademovic⁴, Emir Horozic⁴

¹Medicinski fakultet, Univerzitet Tuzla, Univerzitetska 1, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

²JU Dom zdravlja "Dr Mustafa Sehovic", 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

³Farmaceutski fakultet, Univerzitet Tuzla, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

⁴Tehnološki fakultet, Univerzitet Tuzla, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Stručni rad

Sažetak

Radnici koji rade u petrohemijskoj industriji, naftnim rafinerijama, industriji koksa i ugljena, proizvodnji guma i radnici na benzinskim pumpama izloženi su benzenu na radnom mjestu. U radnom okolišu, benzen i njegovi homolozi prodiru u tijelo najčešće respiratornim putem ili kožu, a rijetko kroz probavni sistem. Glavni učinak benzena pri hroničnoj izloženosti je njegov utjecaj na krvni sistem.

U ovoj presječnoj studiji ispitani su učinci dugotrajne izloženosti benzenu u radnoj okolini na parametrima krvi i funkcionalni status jetre i bubrega. Uzorci krvi prikupljeni su od šesnaest muških radnika izloženih benzenu (srednja dob $45,3 \pm 9,7$) na području Tuzlanskog kantona, Bosne i Hercegovine i uspoređeni sa šesnaest muških neizloženih radnika kao kontrolna skupina (srednja dob $39,9 \pm 8,0$). Statistička analiza pokazala je da su crvene krvne stanice i hematokrit značajno niži u industrijskim radnicima u usporedbi s kontrolom ($p < 0.001$). Razina kreatinina bila je značajno viša ($p < 0.0001$), a ALT aktivnost značajno niža ($p < 0.01$) od vrijednosti kontrolne skupine. Ipak, svi testirani bihemijski parametri ostali su unutar referentnih vrijednosti.

Mjerena koncentracija benzena u atmosferi odabranih radnih područja u ovoj studiji bila je između 1 do 7,5 ppm. Učinci dugoročne izloženosti benzenu na krv ovise o razini izloženosti. Ova studija potvrđuje da izloženost nižim koncentracijam benzena (manje od 10 ppm) nije povezana s razvojem anemije i leukopenije.

Ključne riječi: benzen, hematotoksičnost, profesionalna izloženost

ANALYSIS OF BLOOD PARAMETERS OF WORKERS EXPOSED TO BENZENE

Sanja Brekalo-Lazarevic^{1 2}, Aida Begic³, Zahida Ademovic⁴, Emir Horozic⁴

¹Faculty of Medicine, University of Tuzla, Univerzitetska 1, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

²Public Health Institution, Health Centre "Dr Mustafa Sehovic",
75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

³Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

⁴Faculty of Technology, University of Tuzla, Univerzitetska 8,
75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Abstract

Individuals working in petrochemical, petroleum refining, coke and coal industry, rubber tire manufacturing and gas station employees are exposed to the benzene at the work place. In the working environment, benzene and its homologues penetrate the body through the respiratory system or skin and rarely through the digestive system. The major effect of benzene from long-term exposure is its impact on the blood system.

In this cross-sectional study the effects of chronic exposure to benzene in working environment on blood parameters and liver and kidney functional status were examined. Blood samples were collected from sixteen male industry workers exposed to benzene (mean age 45.3±9.7) in the area of Tuzla Canton, Bosnia and Herzegovina and compared to sixteen male unexposed workers as control group (mean age 39.9±8.0). Statistical analysis showed that red blood cells and hematocrit were significantly lower in industrial workers compared to controls ($p < 0.001$). The level of creatinine was significantly higher ($p < 0.0001$) and ALT activity significantly lower ($p < 0.01$) than the values of control group. Even so, all tested biochemical parameters remained within the reference values. Measured benzene air concentration in selected work areas in this study was between time-weighted average of 1 to 7.5 ppm. The effects of long-term benzene exposure on blood are dependent on the level of the exposure. This study confirms that exposure to low benzene concentration (less than 10 ppm) is not associated with the development of anemia and leucopenia.

Keywords: benzene, hematotoxicity, occupational exposure

PROCJENA IN VITRO CITOTOKSIČNOSTI AEROSOLA NA PODRUČJU TUZLE

Dalila Imamović ^{1*}, Maida Šljivić Husejnović ¹, Ermina Cilović ¹, Aida Smajlović ¹,
Nahida Srabović ¹, Martina Bergant ²

¹ Farmaceutski fakultet Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla

² Centar biomedicinskih nauka i inženjeringa, Univerzitet u Novoj Gorici, Vipavska cesta 50000,
Nova Gorica, Slovenia

Izvorni znanstveni rad

Sažetak

Veliki broj aerozagađivača ispoljava toksične efekte na živa bića, uzrokujući bolesti, posebno respiratorne i kardiovaskularne. U Tuzli, koja je jedan od najzagađenijih gradova u Europi, broj stanovnika oboljelih od respiratornih i kardiovaskularnih bolesti kontinuirano raste. Aerozagađivači potiču ćelijski oksidativni stres, koji dovodi do inflamacije i ćelijske smrti putem nekroze, apoptoze ili autofagije. Cilj ovog istraživanja je procjena citotoksičnog potencijala uzoraka aerosola prikupljenih u Tuzli.

Potencijal in vitro ispitivanja iskorišten je u svrhu procjene toksičnosti dva uzorka aerosola prikupljenih u gradu Tuzli. Zabilježena je razlika u koncentracijama SO₂, NO₂, CO, O₃ i PM_{2.5}, dobijenih sa mjernih stanica sistema za praćenje kvaliteta zraka u Tuzli, za zimski i proljetni period kada je izvršeno uzorkovanje aerosola ($p < 0,01$).

Citotoksičnost uzoraka aerosola procijenjena je upotrebom testa ćelijske vijabilnosti sa Presto Blue reagensom. Ćelijska linija mišjih makrofaga J774A.1 je bila izložena ekstraktima uzoraka zračnih filtera tokom 48 sati. Zabilježeno je smanjenje ćelijske vijabilnosti u poređenju sa negativnom kontrolom. Rezultati pokazuju značajnu razliku u citotoksičnosti uzoraka aerosola prikupljenih u različitim godišnjim dobima ($F = 7,87$, $p = 0,05$). Dobijeni rezultati podupiru hipotezu da je povećana prisutnost polutanata u zraku tokom zimskog perioda povezana sa povećanom citotoksičnosti uzoraka aerosola sakupljenih zimi u poređenju sa proljetnim uzorcima. Potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se približnije odredilo u kojoj mjeri polutanti u zraku Tuzle doprinose visokom nivou ćelijske toksičnosti.

Ključne riječi: aerozagađenje, citotoksičnost, ćelijska vijabilnost, aerosol, grad Tuzla

IN VITRO CYTOTOXICITY ASSESSMENT OF AEROSOLS FROM THE CITY OF TUZLA

**Dalila Imamović ^{1*}, Maida Šljivić Husejnović ¹, Ermina Cilović ¹, Aida Smajlović ¹,
Nahida Srabović ¹, Martina Bergant ²**

¹ Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla

² Centre for Biomedical Sciences and Engineering, University of Nova Gorica, 50000 Nova Gorica

Abstract

Variety of air pollutants are toxic to humans, causing diseases such as respiratory and cardiovascular diseases. Thus, in Tuzla, which is one of the most polluted cities in Europe, the number of inhabitants suffering from respiratory and cardiovascular diseases is continuously increasing. Air pollutants trigger the cellular oxidative stress, that leads to inflammation and cell death via necrosis, apoptosis, or autophagy. The aim of this study is to assess the cytotoxic potential of aerosol samples collected in Tuzla.

The potential of in vitro test was explored for toxicity assessment of two aerosol samples collected in the city of Tuzla. Significant difference in concentrations of SO₂, NO₂, CO, O₃ and PM_{2.5}, which were obtained from air quality monitoring systems in Tuzla, was recorded in winter and spring season ($p < 0.01$) when aerosol sampling was performed.

Cytotoxicity of aerosol samples was assessed using cell viability Presto blue assay. Mouse macrophage cell line J774A.1 was exposed to urban air filter extracts for 48 hours. Reduction in cell viability was recorded in comparison with negative control. The results show significant difference in cytotoxicity of aerosol samples collected in different seasons ($F=7.87$, $p=0.05$). These results support the hypothesis that the increased values of air pollutants during the winter season is associated with the increased cytotoxicity of aerosol samples collected in winter compared to samples collected in spring season. Further work is required to better characterize the extent to which air pollutant in Tuzla city contribute to the high level of cell toxicity.

Key words: air pollution, cytotoxicity, cell viability, aerosol, Tuzla city

SEKCIJA CIJELIH RADOVA

KARCINOM PLUĆA I MODALITETI LIJEČENJA

Umihanić Šefika¹, Dedić Suvad¹, Šimić- Bosankić Ljubica¹, Sejranić Indira¹,
Halilović Dženan¹; Eldina Halilović² Sejan Omeragić¹

¹ Klinika za plućne bolesti, Univerzitetski klinički centar, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

² Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu,
11 000 Beograd, Srbija

Stručni rad

Sažetak

Karcinom pluća je vodeći uzrok smrtnosti oboljelih od svih karcinoma. Godišnje od karcinoma pluća umre više pacijenata nego od karcinoma dojke, debelog crijeva i prostate zajedno. Najčešći karcinogenici su hemijske supstance okoliša koji kao prokarcinogeni (promotori) dovode do metaboličke aktivacije, a u interakciji sa DNA izazivaju promutageni efekat. Zrak u pojedinim urbanim sredinama, posebno pored velikih industrijskih kompleksa i saobraćajnica kontaminiran je nizom polutanata od kojih su mnogi dokazani karcinogenici. Stanovništvo velikih gradova češće obolijeva od karcinoma pluća u odnosu na ruralno, zbog sinergističkog djelovanja faktora aerozagađenja i pušenja. Glavni izvori zagađenja su gasovi i druge štetne materije nastale u industriji, toplanama na ugalj i sagorijevanju benzina i dizela (smog, dim, SO₂, NO, amonijak, CO₂, CO, metan i policiklični aromatski ugljovodonici). Opcije liječenja karcinoma pluća u Klinici za plućne bolesti Kliničkog centra Tuzla su: hirurško liječenje, radioterapija, kemoterapija i sporadično ciljana terapija. Kemoterapija je liječenje raka s protutumorskim lijekovima ili s kombinacijom takvih lijekova u standardiziranim režimima liječenja. Velika toksičnost i mala specifičnost djelovanja glavni su nedostaci ovih lijekova. Određivanje biomarkera i određivanje terapije u skladu sa istim je danas standardni pristup u liječenju karcinoma pluća. Karakteristika ciljane terapije jeste da ima visoku stopu odgovora kod svih pacijenata sa odgovarajućom mutacijom. Tokom posljednje dvije godine nivolumab, pembrolizumab i atezolizumab dobili su odobrenje za liječenje prethodno obrađenih NSCLC, a nedavno je imunoterapija pembrolizumabom novi standard liječenja kao prve linije u bolesnika sa pozitivnim PD - L1 > 50%.

Ključne riječi: karcinom pluća, riziko faktori, liječenje.

UVOD

Neoplazma ili tumor je beskorisna proliferacija stanica koja nije uslovljena fiziološkim potrebama tkiva ili organa, nastaje kada prestanu da funkcionišu faktori kontrole rasta stanica i tkiva. Veoma je adaptabilne strukture, uspješno izmiče odbrambenim snagama organizma i pokazuju tendenciju neograničenog rasta (Pitot, 1993.). Za nastanak karcinoma su potrebni brojni faktori (kokarcinogeni i promotori karcinogeneze) koji svojim učešćem razvijaju fazu promocije i latencije, te neposredno izazivaju gubitak diferencijacije i stvaranja malignog fenotipa. Karcinogeni inicijatori djeluju genotoksično, a promotori djeluju epigenetski (oštećuju genom posredno). Najčešći karcinogeni su hemijske supstance okoliša koji kao prokarcinogeni (promotori) dovode do metaboličke aktivacije, a u interakciji sa DNA izazivaju promutageni efekt (Damberg i Larsson, 1997.). Zrak u pojedinim urbanim sredinama, posebno pored velikih industrijskih kompleksa i saobraćajnica kontaminiran je nizom polutanata od kojih su mnogi dokazani karcinogeni. Stanovništvo velikih gradova češće obolijeva od karcinoma pluća u odnosu na ruralno, zbog sinergističkog djelovanja faktora aerozagađenja i pušenja. Glavni izvori zagađenja su gasovi i druge štetne materije nastale u industriji, toplanama na uglj i sagorijevanju benzina i dizela (smog, dim, SO₂, NO, amonijak, CO₂, CO, metan i policiklični aromatski ugljovodonici). Karcinom pluća je vodeći uzrok smrtnosti oboljelih od svih karcinoma (Inage i sur, 2018.). Godišnje od karcinoma pluća umre više pacijenata nego od karcinoma dojke, debelog crijeva i prostate zajedno. Rak pluća čini ~ 13% svih dijagnoza karcinoma u Evropi i SAD. Incidenca obolijevanja od karcinoma pluća u Tuzlanskom Kantonu je u stalnom porastu (2014.g. /216 novootkrivenih, 2015.g. /246 novootkrivenih, 2016.g. /280 novootkrivenih, 2017.g. /282 novootkrivena). Najveći broj oboljelih se nalazi u inoperabilnoj fazi bolesti u vrijeme dijagnostikovanja (> 70%).

MODALITETI LIJEČENJA - VAŽEĆI I DOSTUPNI

Opcije liječenju karcinoma pluća u Klinici za plućne bolesti UKC Tuzla su hirurško liječenje, radioterapija, kemoterapija i sporadično ciljana terapija. U istoriji medicine opisani su brojni pokušaji liječenja raka različitim ljekovitim supstancijama, ali su ova nastojanja vijekovima ostajala bez ikakvog praktičnog efekta. Izvjesne povoljne rezultate u liječenju malignih bolesti omogućavale su jedino hirurške intervencije, a od prvih decenija dvadesetog vijeka i primjena zračne terapije. Više od šesdeset godina istraživači su radili na poboljšanju rezultata liječenja ali s malo uspjeha (Karnofsky i sur., 1948.; Kenedy, 1998.). Tokom pedesetih godina prošlog vijeka u liječenju malignih bolesti primjenjivan je samo jedan citostatik. Rezultati ovakvog terapijskog pristupa bili su veoma skromni, ali su sticana dragocjena iskustva o senzitivnosti tumora na dejstvo određenih supstancija sa potencijalnim antiproliferativnim dejstvom, o terapijski efikasnim dozama i nuspojavama koje prate određene lijekove, kao i o njihovim toksičnim efektima na organizam. Rani naponi su bili otežani zbog korištenja relativno neaktivnih citotoksičnih lijekova (Green i sur., 1969.). Na osnovu upoznavanja djelotvornosti i toksičnosti pojedinih lijekova, kao i na osnovu izučavanja eksperimentalnih modela tumora, šezdesetih godina prošlog vijeka uvedena je istovremena primjena dva ili više citostatika, tzv. polikemoterapija. Očekivano je da će sinkrono apliciranje nekoliko lijekova uništiti i one ćelijske populacije koje, u situacijama kada se primijeni samo jedan citostatik, opstaju zahvaljujući svojoj rezistentnosti na njega. Naknadni pokušaji su bili da se poboljša ishod liječenja kombinovanom kemoterapijom koja poboljšava antitumorsko djelovanje a da se umanja toksičnost (Breathnach i sur., 2001.). Na platini bazirana kemoterapija se naknadno pokazala kao isplativija i sposobnija u poboljšanju kvaliteta života (Cullen i sur., 1999.; Dooms i sur., 2006.). Prema NCCN (National Comprehensive Cancer Network) dobri prognostički faktori uključuju: rani stadij bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze, dobar performans status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, 1, i eventualno 2, bez

signifikantnog gubitka tjelesne mase (ne više od 5%), ženski spol, a godine i histološki subtip imaju mali prognostički značaj (Finkelstein sur., 1986.). Kemoterapija je liječenje raka s protutumorskim lijekovima ili s kombinacijom takvih lijekova u standardiziranim režimima liječenja. Velika toksičnost i mala specifičnost djelovanja glavni su nedostaci ovih lijekova. Ovi lijekovi, naime, djeluju podjednako na sve ćelije koje brzo proliferišu, bilo da je u pitanju maligno tkivo ili normalna tkiva (koštana srž, gonade, epitel digestivnog trakta, korijen dlake). Prema tome, terapijske doze ovih lijekova mogu zaustaviti rast malignih tkiva, ali istovremeno i oštetiti normalna zdrava tkiva. Idealan citostatik bio bi onaj koji razara maligne ćelije, a da pri tome ne oštećuje ćelije normalnog tkiva. Takav lijek, na žalost, ne postoji.

Određivanje biomarkera i određivanje terapije u skladu sa istim je danas standardni pristup u liječenju karcinoma pluća. U tretmanu neskvamoznog NSCLC kod pacijenata koji nemaju EGFR mutacija ili ALK translokaciju već duže vrijeme, zadnjih 15-ak godina dostupan je Bevacizumab. Pomak koji je napravio bevacizumab u tretmanu pacijenata ogleda se u tome da je prvi put preživljenje oboljelih od uznapredovalog ili metastatskog NSCLC duže od godinu dana. Za pacijente kod koji je detektovana EGFR mutacija, uvođenjem tirozin kinaza inhibitora značajno je produženo preživljenje i vrijeme bez progresije bolesti. U svijetu su danas standard za liječenje EGFR pozitivnih pacijenata ciljani lijekovi, od kojih mi lokalno imamo dostupnu Tarcevu. Također, u razvoju je već i treća generacije lijekova iz ove klase.

Jedan od najvećih iskoraka u liječenju karcinoma pluća se desio u segmentu ALK pozitivnog karcinoma pluća. Objavom primarnih rezultata studije ALEX na kongresu ASCO, te objavom rezultata vezanih za CNS benefit na kongresu ESMO 2017. Karakteristika ciljane terapije jeste da ima visoku stopu odgovora kod svih pacijenata sa odgovarajućom mutacijom.

Anti-PDL1/PD1 kancer imunoterapija je u zadnjih 1-2 godine napravila veliku prekretnicu u tretmanu NSCLC-a i postala dio svih relevantnih svjetskih vodiča (NCCN Guidelines, 2017.).

Imunoterapija u cjelosti mijenja pristup u liječenju karcinoma pluća. Njenom primjenom vrijeme preživljavanje se bilježi preko 3 godine kod inoperabilnih karcinoma. Kombinacija imunoterapije sa drugim modalitetima liječenja je budućnost. Lijekovi koji imaju za cilj blokadu kontrolnih tačaka imunološkog odgovora kao što je PDL1 receptor imaju potencijal da poboljšaju liječenje i preživljavanje pacijenata sa karcinomom pluća (Ilie i sur, 2018).

Tumorske ćelije se prezentiraju kao antigen dentritičnim ćelijama a one kao tumor prezentirajuće ćelije u limfnom čvoru indukuje aktivaciju i proliferaciju naivnih limfocita i stvaranje klonova specifičnih citotoksičnih limfocita. Limfociti putem cirkulacije budu preneseni do tumorskih ćelija ma gdje da se one nalaze pa i u mozgu zbog čega za imunoterapiju ne postoji hematoencefalna barijera i uništava tumorske ćelije.

Nedavno je jasnije razumijevanje imunologije tumora i mehanizama bijega tumora dovelo do razvoja inhibitora imunih kontrolnih točaka, antitijela protiv programirane smrti-1 (PD-1) i njegovog liganda (PD-L1). Imunoterapija je lijek izbora u drugoj liniji liječenja metastatskog NSCLC-a. Tokom posljednje dvije godine nivolumab, pembrolizumab i atezolizumab dobili su odobrenje za liječenje prethodno obrađenih NSCLC, a nedavno je imunoterapija pembrolizumabom novi standard liječenja kao prve linije u bolesnika sa pozitivnim PD -L1 > 50% (NCCN Guidelines, 2017.).

ZAKLJUČAK

Karcinom pluća u stalnom porastu. Visoka stopa smrtnosti zbog kasnog otkrivanja bolesti, najčešće u III i IV stadiju bolesti. Najveći broj pacijenata u Bosni i Hercegovini se tretira kemoterapijom, a sporadično ciljanom terapijom kod pozitivnih EGFR mutacija. Za ALK pozitivne mutacije nemamo odobrene lijekove. Nadamo se da smo uspjeli prikazati napredak koji je postignut u tretmanu

oboljelih od karcinoma pluća, čija je perspektiva danas značajno bolja. Nadamo se da će lijekovi novih generacija biti dio rutinske kliničke prakse i u BiH.
Naš posao je da otkrijemo kako bi svi oboljeli od raka pluća imali neki benefit od imunoterapije.

LITERATURA

- Breathnach OS, Freidlin B, Conley B. (2001) Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Onco*; 19(6): 1734–1742.
- Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM. (1999) Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol*; 17(10): 3188–3194.
- Damber LA, Larsson LG (1987) Occupation and male lung cancer: a case-control study in northern Sweden. *Br J Ind Med* 44: 446-53.
- Dooms CA, Lievens YN, Vansteenkiste JF. (2006) Cost-utility analysis of chemotherapy in symptomatic advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*; 27(5): 895–901.
- Finkelstein D M, Ettinger D S, Ruckdeschel J C. (1986) Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 4(5): 702-729.
- Green RA, Humphrey E, Close H. (1969) Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med*; 46(4): 516–525.
- Ilie M, Benzaquen J, Hofman V, Lassalle S, Yazbeck N, Leroy S, Heeke S, Bence C, Mograbi B, Glaichenhaus N, Marquette CH, Hofman P. (2018) Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Biological principles and future opportunities. *Curr Mol Med*; doi: 10.2174/1566524018666180222114038.
- Inage T, Nakajima T, Yoshino I, Yasufuku K. (2018) Early Lung Cancer Detection. *Clin Chest Med*; 39(1): 45-55.
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF. (1948) The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*; 1: 634–656.
- Kennedy BJ. (1998) The snail's pace of lung carcinoma chemotherapy. *Cancer*; 82(5): 801–803/
- Pitot HC (1993) The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 72: 962-70.
- www.nccn.org

LUNG CANCER AND MODELS OF TREATMENT

Umihanić Šefika¹, Dedić Suvad¹, Šimić- Bosankić Ljubica¹, Sejranić Indira¹,
Halilović Dženan¹; Eldina Halilović², Sejan Omeragić¹

¹ Clinic of Lung Disease, University Clinic Centre, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

² Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University In Belgrade,
11000 Belgrade, Serbia

Summary

Lung cancer is the leading cause of death among cancer patients. Every year more patients die from lung cancer, than from breast cancer, colon cancer and prostate cancer together). The most common carcinogens are environmental chemicals that, as procarcinogens (promoters) lead to metabolic activation, in interaction with DNA they cause promutagen effect. Air in some urban areas, especially in large industrial complexes and roads, is contaminated with a number of pollutants, many of which have been shown to be carcinogenic. The population of large cities is more likely to suffer from lung cancer compared to the population of rural areas due to the synergistic effects of airborne and smoking factors. The main sources of pollution are gases and other harmful substances generated by industry, coal-fired coal and diesel fuels (smog, smoke, SO₂, NO, ammonia, CO₂, CO, methane and polycyclic aromatic hydrocarbons). Lung cancer is the leading cause of mortality among cancer patients. Treatment options at UCC Tuzla, Clinic for pulmonary disease are surgical treatment, radiotherapy, chemotherapy and sporadically targeted therapy. Chemotherapy is the cancer treatment with anti-inflammatory drugs or with a combination of such drugs in standardized treatment regimens. High toxicity and low specificity are the main disadvantages of these drugs. Determination of biomarkers and adjusting the therapy accordingly is now a standard approach in the treatment of lung cancer. The characteristic of targeted therapy is that it has a high response rate in all patients with the appropriate mutation. Over the past two years, nivolumab, pembrolizumab and athersolizumab have been approved for the treatment of pre-treated NSCLC, and recently the immunotherapy with pembrolizumab has been a new standard of treatment as a first line in patients with a positive PD-L1 > 50%.

Keywords: Lung cancer, Risk factors, Therapy,

HRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST; RIZIKOFAKTORI I MARKERI

SUVAD DEDIĆ¹, NURKA PRANJIC², ŠEFIKA UMIHANIĆ³, DŽENAN HALILOVIĆ⁴,
ELDINA HALILOVIĆ⁵, SEJAN OMERAGIĆ⁶, MERIMA HAMZIĆ⁷

^{1,3,4,6} Klinika za plućne bolesti, Univerzitetski klinički centar, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

² Odsjek medicine rada, Medicinski fakultet, Univerzitet u Tuzli, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

⁵ Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, 11000 Beograd, Srbija

⁷ Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Stručni rad

Sažetak:

Hronična opstruktivna plućna bolest (HOPB) je izlječivo oboljenje karakteristično po upornim respiratornim simptomima i ograničenjem protoka vazduha, koji je usljed abnormalnosti disajnih puteva i/ili alveola obično uzrokovan znatnom izloženošću štetnim česticama ili gasovima. Prevalenca HOPB u razvijenim zemljama je 3-17%, a u nerazvijenima 13-27%. Najvažniji okolišni faktori rizika za HOPB koji su do sada potvrđeni su pušenje cigareta i profesionalna izloženost štetnim česticama i gasovima, kao i zagađenje vanjskog i unutrašnjeg okoliša. HOPB je multikomponentna bolest čije sastavnice uključuju: upalu disajnih puteva i plućnog parenhima, opstrukciju protoka zraka u bronhalnom stablu, mukocilijarnu disfunkciju i strukturalne promjene. Međutim, HOPB nije samo plućna bolest, nego je i multisistemska. Izražena je učestalost kardiovaskularnih bolesti, povećan je rizik od razvoja karcinoma pluća, te su vrlo često prisutni: metabolički sindrom, osteoporoza, kaheksija te depresija. Akutne egzacerbacije (AEHOPB) predstavljaju akutno pogoršanje tipičnih simptoma stabilne bolesti. Bolesnici sa učestalim AEHOPB imaju izraženiji gubitak plućne funkcije i kvalitete života, češće hospitalizacije, što je povezano sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda. Ekspozicija finim česticama faktora aerozagađenja, a to su gasovi, čestice prašine i druge štetne materije nastale u industriji, toplanama na uglj i sagorijevanjem benzina i dizela (smog, dim, sumpor dioksid, azotni oksid, amonijak, ugljen dioksid, ugljen monoksid, metan i policiklični aromatski ugljovodoni) dovodi do nastanka HOPB. Postojeći markeri su nedostatni u prikazu kompleksnog kliničkog spektra HOPB. Potrebno je otkrivanje novih markera radi bolje procjene težine HOPB, kao i uvođenja kvalitetnijih terapijskih protokola. Izbjegavanjem rizikofaktora smanjila bi se frekvencija AEHOPB koje su jedan od glavnih uzroka smrti u HOPB.

Ključne riječi: hronična opstruktivna plućna bolest, rizikofaktori, markeri

Uvod:

Hronična opstruktivna plućna bolest (HOPB) je izlječivo oboljenje karakteristično po upornim respiratornim simptomima i ograničenjem protoka vazduha, koji je usljed abnormalnosti disajnih puteva i/ili alveola obično uzrokovan znatnom izloženošću štetnim česticama ili gasovima. prema Globalnoj inicijativi za HOPB (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD, 2017). HOPB je zajednički naziv za skupinu poremećaja koju karakterišu simptomi vezani za disajni sistem: zaduha, kašalj, iskašljavanje, bronhoopstrukcija te hronična upala disajnih puteva (Pauwels i sar., 2001; Rabe i sar., 2007). Zahvata sve strukture pluća: disajne puteve, plućni parenhim i krvne sudove. HOPB je multikomponentna bolest čije sastavnice uključuju: upalu disajnih puteva i plućnog parenhima, opstrukciju protoka zraka u bronhalnom stablu, mukocilijarnu disfunkciju i strukturalne promjene. Međutim, HOPB nije samo plućna bolest, nego je i multisistemska. Izražena je učestalost kardiovaskularnih bolesti, povećan je rizik od razvoja karcinoma pluća, te su vrlo često prisutni: metabolički sindrom, osteoporoza, kaheksija te depresija (Seemungal i sar., 1998; Jones i sar., 1992). HOPB je primarno hronično oboljenje, sa progresivnim tokom i teškim akutnim pogoršanjima. Akutne egzacerbacije (AEHOPB) predstavljaju akutno pogoršanje tipičnih simptoma stabilne bolesti. Bolesnici sa učestalim AEHOPB imaju izraženiji gubitak plućne funkcije i kvalitete života, češće hospitalizacije, što je povezano sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda (Aaron i sar., 2002). Simptomi se uglavnom pojavljuju nakon značajnog gubitka forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi ($FEV_1 < 50\%$), te progrediraju daljim gubitkom plućne funkcije.

Epidemiologija hronične opstruktivne plućne bolesti: incidenca, prevalenca i stopa mortaliteta HOPB su u porastu. Prevalenca HOPB u razvijenim zemljama je 3-17%, a u nerazvijenima 13-27%. HOPB je četvrti najčešći uzrok smrtnosti odraslih, a predviđa se da će do 2020 godine postati treći najčešći uzrok smrtnosti u svijetu. Predviđa se da će HOPB biti odgovorna za 4.5 miliona smrti godišnje (Vučić i Ristić, 2005).

Faktori rizika za nastanak hronične opstruktivne plućne bolesti

Najvažniji okolišni faktori rizika za HOPB koji su do sada potvrđeni su pušenje cigareta i profesionalna izloženost štetnim česticama i gasovima (Jones i sar., 1992; Aaron i sar., 2002). Profesionalna izloženost arozoagađenju radnog mjesta: prašini, hemikalijama i biološkim agensima značajno doprinosi obolijevanju i ranom invalidiziranju od HOPB. Ekspozicija finim česticama faktora arozoagađenja, a to su gasovi, čestice prašine i druge štetne materije nastale u industriji, toplanama na uglj i sagorijevanjem benzina i dizela (smog, dim, sumpor dioksid, azotni oksid, amonijak, ugljen dioksid, ugljen monoksid, metan i policiklični aromatski ugljovodonici) dovodi do nastanka HOPB. Vazduh u pojedinim urbanim sredinama, posebno pored velikih industrijskih kompleksa i saobraćajnica kontaminiran je nizom polutanata od kojih su mnogi uzročnici HOPB. Povećava se procent urbanog stanovništva koje dodatno zagađuje okoliš zbog većeg utroška fosilnih goriva. Značajno je pomenuti i druge faktore rizika kao što su: mala tjelesna težina pri rođenju, dječije infekcije, atopija, bronhijalna hiperreaktivnost, porodična anamneza, genetska predodređenost, krvna grupa A kao i dobna starost. Među endogenim faktorima rizika jedina potvrđena genska abnormalnost koja dovodi do nastanka HOPB-a je nedostatak alfa-1-antitripsina (AAT), koji je predstavljen kao inhibitor alfa-1- proteaze.

Markeri hronične opstruktivne plućne bolesti

Dva opšta termina koja se koriste u kontekstu mjerenja efekata bolesti su ishodi i markeri. Ishod koji predstavlja posljedice bolesti koje je pacijent doživio. U HOPB ishodi bi uključivali: simptome, gubitak tjelesne težine, netoleranciju na fizičku aktivnost, pogoršanje, narušen kvalitet

života, povećano korištenje zdravstvenih resursa i smrt. Marker je objektivna ocjena i/ili mjera kliničkog ishoda. Nijedno jedinstveno mjerenje ne može reflektirati brojne patološke efekte ili

adekvatno opisati prirodu ili težinu HOPB. Trenutno postoji nekoliko legalizovanih markera za procjenu težine HOPB i vrednovanje terapijskih tretmana. Upala u hroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti: svi faktori rizika koji dovode do HOPB izazivaju lokalnu i/ili sistemsku upalnu reakciju. Sistemska upala je posljedica oksidativnog stresa, povišenih vrijednosti protuupalnih citokina, reaktanata akutne upale i aktiviranih upalnih stanica u sistemske cirkulaciji (Agusti i Thomas, 2006). AEHOPB su važan ishod HOPB zato što ponavljana pogoršanja vode ka pogoršavaju kvalitete života i kada su povezana sa padom ventiliranja, vode do invalidiziranja i nagle smrti (Pauwels i sar., 2001; Rabe i sar., 2007). Kvalitet života, radna sposobnost i smrtnost su zavisni od težine i učestalosti AEHOPB. Od rutinskih laboratorijskih pretraga važan je broj leukocita i

C- reaktivni protein (CRP), jer povećane vrijednosti govore o akutnoj infekciji u AEHOPB. Među upalnim stanicama dominiraju neutrofil, makrofagi i limfociti T (pretežno CD8+). Od izuzetnog je značaja mikrobiološka analiza iskašljaja ili aspirata u AEHOPB. Testiranja plućne funkcije: smanjene vrijednosti FEV1 za više od 20% od normalnih smatraju se patološkim za HOPB. Forsirani vitalni kapacitet (FVC) je normalan ili smanjen. Odnos FEV1/ FVC je smanjen. Rezidualni volumen (RV) i totalni kapacitet (TLC) su povećani. U pacijenata sa hroničnom opstruktivnom plućnom bolesti vrijednosti su mogle varirati za dva i više puta od izmjerenih. Ova reverzibilnost opstruktivnih promjena (test reverzibilnosti opstrukcije) daje odgovor provođenjem testiranja sa bronhodilatatorom (inhalacija aerosola bronhodilatatornih lijekova). Test je pozitivan ako su udisanjem 200 mL bronhodilatatora porasle vrijednosti FVC ili FEV1 za oko 12%. Forsirani volumen izdisaja u 1 sekundi (FEV1) se koristi kao globalni marker HOPB, ali on ne reflektuje u potpunosti kliničku težinu bolesti. Za procjenu parcijalnih pritiska kiseonika i ugljen dioksida u arterijskoj krvi i dijagnozu respiratorne insuficijencije neophodno je uraditi acidobazni status. Respiratorna insuficijencija nastaje kad se javlja manjak kiseonika u arterijskoj krvi. Saturacija krvi kiseonikom (SaO₂) se koristi kao indikator i marker klasifikacije HOPB. Ukoliko je saturacija kiseonikom manja od 92% neophodno je uraditi gasne analize arterijske krvi. Zaduha (dispneja) se procjenjuje na osnovu skale dispneje Vijeća za medicinska istraživanja (engl. Medical Research Council MRC) (Fletcher i sar., 1959). BMI (engl. body mass- index) se izračunava na temelju tjelesne težine u kilogramima i tjelesne površine u m². Normalne vrijednosti su 21-25 kg/m². BMI <21 je negativan prediktivni faktor mortaliteta (Celli i sar., 2004). Ergometrijski test opterećenja "šestominutni test hoda" (MTH) se koristi u dijagnostici stepena težine dispneje ili zaduhe po skali dispneje. Bolesnici s HOPB-om trebali bi preći više od 350 m za 6 minuta. Što je manja dužina hodanja bez dispneje, to je procjena bolesti lošija (Lucas i sar., 1999). BODE indeks - procjena rizika smrtnosti od HOPB: svaki bod povećava rizik od smrti za 1, 62 puta (Celli i sar., 2004). Radiološka obrada grudnog koša ima značaja u dijagnosticiranju HOPB. Ishodi, zdravstveni status, radna i opšte životna aktivnost kao markeri kvalitete života: zdravstveni status se procjenjuje upotrebom specifičnog, široko upotrebljavanog u svijetu standardizovanog upitnika (St. George Upitnik o respiratornim bolestima, engl. St. George's Respiratory Questionnaire SGRQ) (Jones i sar., 1992). Smanjenje SGRQ skora za 4 jedinice predstavlja klinički značajno poboljšanje.

Zaključak:

Vodeći riziko-faktor u razvoju HOPB je pušenje. Aerozagađenje životnog i radnog okoliša je značajan etiološki faktor u razvoju oboljenja. BMI značajan negativan prediktivni faktor

mortaliteta. Treba otkrivati nove markere koji bi bolje pokazali potpuni klinički spektar bolesti i da vode razvijanju i ocjenjivanju novih i mnogo efektivnijih terapija kod različitih fenotipova HOPB. Izbjegavanjem rizikofaktora smanjila bi se frekvencija AEHOPB koje su jedan od glavnih uzroka smrti u HOPB.

Literatura:

- 1.(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD, 2017).
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, et al (2007) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 176:532–555.
3. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA (1998) Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 157:1418–1422.
4. Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch JJ, Ahuja J, Brison RJ, Dickinson G, Hebert PC (2002) Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest*. 121:688–696.
5. Vučić V, Ristić L (2005) Uticaj pušenja na parametre plućne funkcije kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća. *Acta medica Medianae*. 44 (2): 33-36.
6. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P (1992) A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *The American review of respiratory disease*. 145:1321–1327.
7. Agusti A, Thomas A (2006) Chronic obstructive pulmonary disease. A systemic disease. *Proc Am Thorac Soc*.3:478-81.
8. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS (2001) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 163:1256–1276.
9. Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH (1959) The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working populations. *BMJ*.1:257-66.
10. Celli BR, Cote CG, Marin JM i sar (2004) The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*.350: 1005–1011.
11. Lucas C, Stevenson LW, Johnson W, Hartley H, Hamilton MA, Walden J, Lem V, Eagen-Bengsten E (1999) The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: Aerobic capacity and survival. *Am Heart J*. 138(4): 618-24.
12. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P (1992) A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *The American review of respiratory disease*. 145:1321–1327.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE; RISK FACTORS I MARKERS

SUVAD DEDIĆ¹, NURKA PRANJIC², ŠEFIKA UMIHANIĆ³, DŽENAN HALILOVIĆ⁴,
ELDINA HALILOVIĆ⁵, SEJAN OMERAGIĆ⁶, MERIMA HAMZIĆ⁷

^{1,3,4,6} Clinic for lung disease, University Clinical Centre, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

² Department of Occupational Medicine, Medical faculty, University of Tuzla,
75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

⁵ Department of pharmacology, Faculty of pharmacy, University in Belgrade,
11000 Belgrade, Serbia

⁷ Faculty of pharmacy, University of Tuzla, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Summary:

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a curable disease characterized by persistent respiratory symptoms and air flow limitation as a result of airway and/or alveoli abnormality usually caused by significant exposure to harmful particles and gases.

The prevalence of COPD in developed countries is 3-17%. However, in undeveloped countries prevalence of COPD is 13-27%. The most significant proven environmental risk factors are cigarette smoke and professional exposure to harmful particles and gases, as well as contamination of the external and internal environment. COPD is a multicompetitive disease whose components include: inflammation of the respiratory tract and pulmonary parenchyma, obstruction of airflow in the bronchial tree, mucociliary dysfunction and structural changes. However, the HOPB is not just a pulmonary disease, it is also multisystemic disease. The frequency of cardiovascular disease is expressed, the risk of developing lung cancer is increased and are often present: metabolic syndrome, osteoporosis, cachexia and depression. Acute Exacerbation (AECOPD) is an acute deterioration of typical symptoms of stable disease. Patients with frequent AECOPD have a more pronounced loss of lung function and quality of life, more frequent hospitalization, associated with an increased risk of death. Exposure to fine particles of airborne factors, such as gases, dust particles and other pollutants generated by industry, coal-fired coal and diesel fuels (smog, smoke, sulfur dioxide, nitrogen oxide, ammonia, carbon dioxide, carbon monoxide, methane and polycyclic aromatic hydrocarbons) leads to the formation of the COPD.

Current markers are insufficient in the presentation of the complex clinical spectrum of COPD. It is crucial to discover new markers in order to better assess the severity of COPD, as well as the introduction of better quality therapeutic protocols. By avoiding the risk factor, the frequency of AECOPD would be reduced, which is one of the major causes of death in the COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, markers

**KVALITET ZRAKA I ZDRAVSTVENO STANJE STANOVNIŠTVA
U PERIODU OD 2012. DO 2016. GODINE**

Maida Mulić¹, Selma Azabagić¹, Nadina Nuhbegović¹

¹Zavod za javno zdravstvo Tuzlanskog kantona, Tuzlanskog odreda 6,
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Stručni rad

Apstrakt:

Uvod: Zagađenje zraka se smatra jednim od najvažnijih faktora okoliša zbog njegovog značajnog uticaja na ljudsko zdravlje. Cilj istraživanja je da prikaže broj oboljelih od respiratornih oboljenja, mortalitet i kvalitet zraka u Tuzlanskom kantona u periodu od 2012. do 2016. godine.

Metode: Podaci o morbiditetu, mortalitetu i kvalitetu zraka, u petogodišnjem periodu, su prikupljeni retrospektivnom analizom podataka.

Rezultati: Rezultati istraživanja su pokazala da je najveći broj oboljelih bio u zimskom periodu kada su zabilježena i prekoračenja graničnih vrijednosti polutanata u zraku. Najveći broj oboljelih od respiratornih oboljenja iz primarne zdravstvene zaštite, koji iznosi 66,062 je bio u četvrtom kvartalu 2016. godine. Za period od 2012. do 2016. godine je bilo 2081 umrlih u decembru što je najveći broj za pomenuti period.

Zaključak: Može se pretpostaviti da je povećan morbiditet i mortalitet u prvom i četvrtom kvartalu posljedica aeroxagađenja što zahtjeva dodatna istraživanja kako bi se dobio što bolji uvid o uticaju zagađenja zraka na zdravlje čovjeka i što bolje pristupilo rješavanju ovog globalnog problema.

Ključne riječi: kvalitet zraka, oboljenja od respiratornih bolesti, mortalitet, sumpordioksid, suspendovane čestice

UVOD

Zagađenje zraka se smatra jednim od najvažnijih faktora okoliša zbog njegovog značajnog uticaja na zdravlje ljudi u zemljama u razvoju ali i razvijenim zemljama. Epidemiološke studije koje su provedene u posljednje dvije decenije povezuju zagađenje vazduha sa respiratornim problemima, smanjenjem plućne funkcije, i povećanjem smrtnosti (Abdolahnejad i sar., 2017). Izlaganje zagađenju vazduha može uzrokovati akutne ili kratkoročne i hronične ili dugoročne zdravstvene efekte (Naddafi i sar., 2011). U mnogim studijama postoje dokazi o efektima suspendovanih PM10 i PM2.5 čestica (PM čestice promjera 10 i 2,5 μm) na astmu i hroničnu opstruktivnu plućnu bolest i na povećanu stopu hospitalizacije. Utvrđeno je da je izloženost sumpor dioksidu povezana sa povećanom prevalencijom respiratornih simptoma, kao što su piskanje (vizing) i kratkoća daha, ukupnom i respiratornom smrtnosti, pogoršanjem ranije nastale respiratorne bolesti (Saygin i sar., 2017). U Evropi koncentracija suspendovanih PM2.5 čestica u zraku u urbanim predjelima je u porastu, a nedavne kohortne studije potvrdile su odnos između dugoročne ekspozicije suspendovanim PM2.5 i povećanja mortaliteta. Takve studije su potvrdile snažnu korelaciju između koncentracije suspendovanih PM čestica i broja hospitalizacije zbog srčanih i respiratornih problema (Boldo i sar., 2011). Dokazano je nekoliko mogućih i prihvatljivih bioloških mehanizama kao što su sistemska upala, vaskularna funkcija, iako fiziološki odgovori na različite sastojke i izvore suspendovanih čestica PM2.5 nisu potpuno razumljivi (Brook i sar., 2010). U 2012. godini je 7 miliona smrti svih dobnih skupinama bilo povezano sa zagađenjem zraka. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je procijenila da su kardiovaskularna i respiratorna oboljenja bila odgovorna za 17,5 miliona i 4 miliona smrti globalno u 2012. godini. SZO je procijenila da 14% prijevremenih smrti povezanih sa zagađenjem zraka je povezano sa hroničnom opstruktivnom plućnom bolesti i akutnim infekcijama donjeg respiratornog sistema a 6% sa karcinomima pluća (Weeberb i sar., 2017). Cilj istraživanja je da prikaže broj oboljelih od respiratornih oboljenja, opšti mortalitet i kvalitet zraka u Tuzlanskom kantonu u periodu od 2012. do 2016. godine.

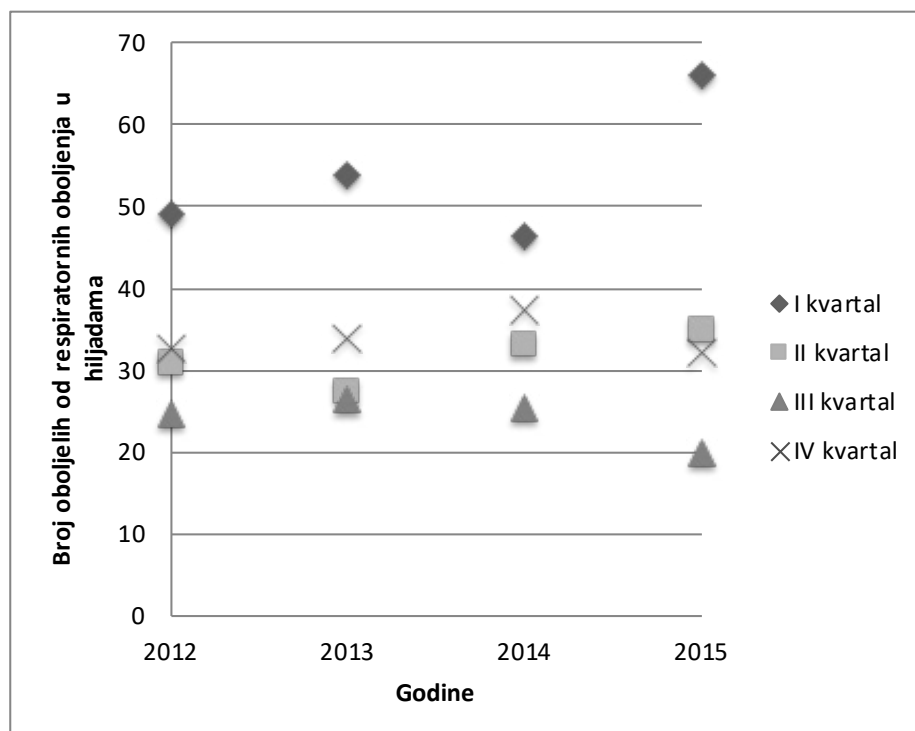
METODE

Podaci su prikupljeni retrospektivnom analizom podataka o morbiditeta od respiratornih oboljenja iz primarne zdravstvene zaštite, bolničkih liječenja i mortalitetu za period od 2012. do 2016. godine. Istraživanje je obuhvatilo Tuzlanski kanton u čiji sastav ulaze grad Tuzlu i dvanaest općina. Podatke o broju oboljelih od respiratornih oboljenja iz primarne zdravstvene zaštite za period od 2012. do 2016. godine su dobijeni iz izvještaja o oboljenjima, stanjima i povredama utvrđenim u službama porodične medicine primarne zdravstvene zaštite (obrazac br. 3-02-060). Podaci o broju oboljelih od respiratornih oboljenja su klasificirani kvartalno po dobnim skupinama (1<, 1-6, 7-14, 15-18, 19-64, ≥ 65) za 11 grupa oboljenja respiratornog sistema. Podaci o broju bolničkih liječenja od respiratornih oboljenja za period od 2012. do 2016. godine su sakupljeni preko bolesničko statističkih listića (obrazac br. 03-21-61). Podaci sadrže prikaz bolničkih liječenja grupisanih po dobnim skupinama (0-6, 7-14, 15-18, 19-64, ≥ 65) po spolu i po mjesecima u toku kalendarske godine. Podaci o uzroku smrti, koji su dobijeni iz statističkog izvještaja o smrti (obrazac br. 2-DEM2), su klasificirani po dijagnozama MKB-10 klasifikacije i po mjesecima kalendarske godine. Analizirali smo kvalitet zraka za period od 2012. do 2016. na osnovu izvještaja koje nam dostavlja Ministarstvo prostornog uređenja i zaštite okolice Tuzlanskog kantona. Podaci prikazuju mjerenja dobijena od strane šest mjernih stanica od kojih je pet stacionarnih i jedna mobilna mjerna stanica koje su opremljene sa mjernim uređajima za mjerenje koncentracija pet zagađujućih materija i centralnu jedinicu (server) za prikupljanje, pohranjivanje i obradu rezultata mjerenja. Mjerne stanice mjere koncentraciju sumpordioksida (SO_2),

azotoksida (NO), ugljenmonoksida(CO), ozona (O₃) i suspendovanih čestice (PM_{2,5}) – prašina. Do 2016. godine pet stacionarnim mjernih stanica je bilo instalirano na pet lokacija u Tuzli dok je mobilna stanica obilazila ostalih dvanaest općina Tuzlanskog kantona. U 2016. godini, od pet stacionarnih mjernih stanica, tri su instalirane na tri lokacije u Tuzli a preostale dvije u općinama Lukavac i Živinice. Podaci za svaku zagađujuću materiju ponaosob su klasificirani po mjesecima i prikazani kao prosječne mjesečne vrijednosti izračunate na osnovu dnevnih intervala.

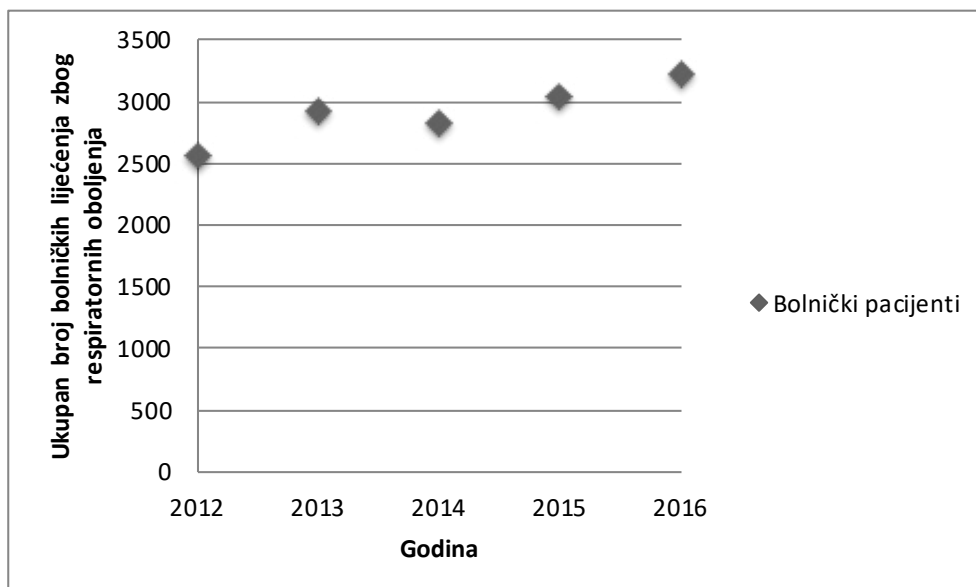
REZULTATI I DISKUSIJA

U periodu od 2012. do 2015. godine je bilo ukupno 574,241 oboljelih od respiratornih oboljenja iz primarne zdravstvene zaštite. Najveći broj oboljelih, za sve četiri godine, je bio u prvom kvartalu što je prikazano na grafikonu 1.



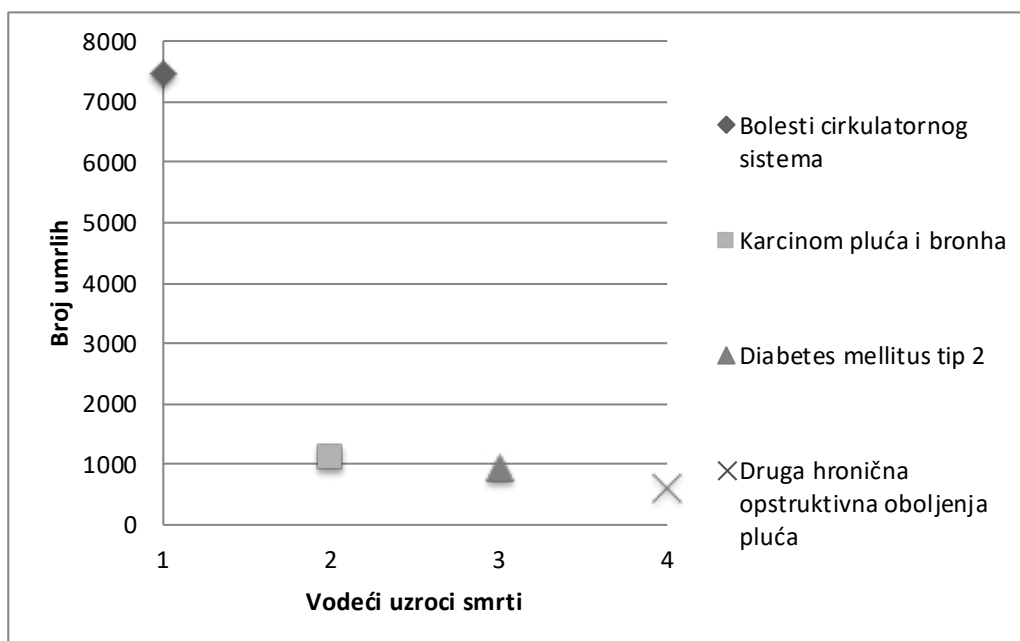
Grafikon 1. Broj oboljelih od respiratornih oboljenja u periodu od 2012. do 2015. godine.

Za 2016. godinu broj oboljelih od respiratornih oboljenja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je bio raspoređen za prvu i drugu polovinu te kalendarske godine. U prvoj polovini 2016. godine je bio veći broj oboljelih od respiratornih oboljenja i iznosio je 82,252 (59%) dok je u drugoj polovini iznosio 57,791 (41%). Najčešća oboljenja respiratornog sistema su bila akutne infekcije gornjih respiratornih puteva (J00-J06), akutni bronhitis i bronhiohitis (J20-J21), bronhitis, emfizem i druga hronična opstruktivna oboljenja pluća (J40-J44), pneumonija (J12-J18) i influenza (J10-J11). Ukupan broj bolničkih liječenja zbog respiratornih oboljenja je rastao u periodu od 2012. do 2016. što je prikazano na grafikonu 2.



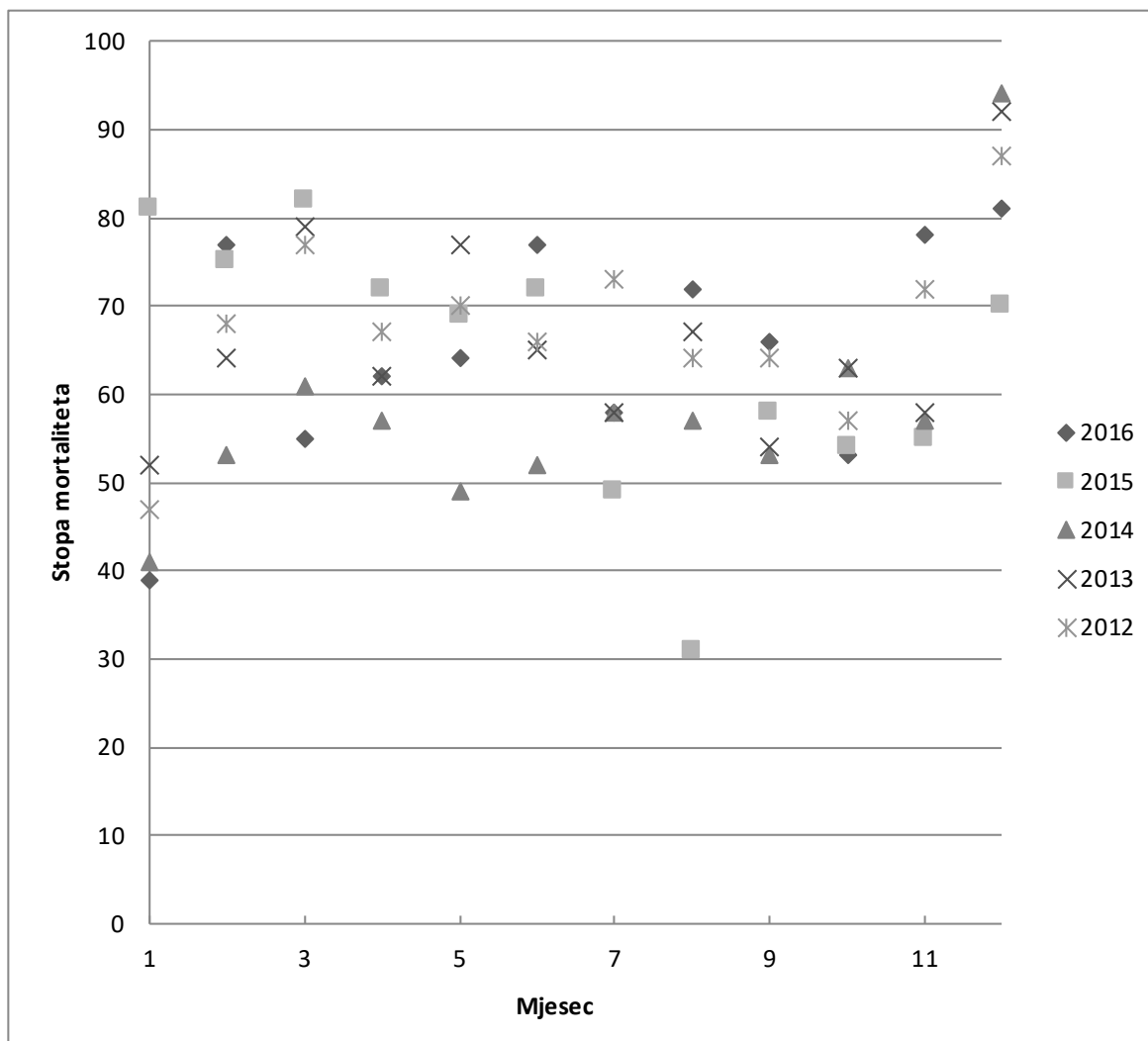
Grafikon 2. Ukupan broj bolničkih liječenja zbog respiratornih oboljenja u periodu od 2012. do 2016.

Vodeći uzrok smrti u periodu od 2012. do 2016. su bila oboljenja iz grupe bolesti cirkulatornog sistema (I00-I99). Četvrti najčešći uzrok smrti su bile bolesti iz grupe drugih hroničnih opstruktivnih oboljenja pluća (J44) što je prikazano na grafikonu 3.



Grafikon 3. Četiri vodeća uzroka smrti za period od 2012. do 2016. godine.

U periodu od 2012. do 2016. godine je bilo registrovano ukupno 18,868 smrti. Na grafikonu 4. je prikazana stopa mortaliteta po mjesecima u petogodišnjem periodu.



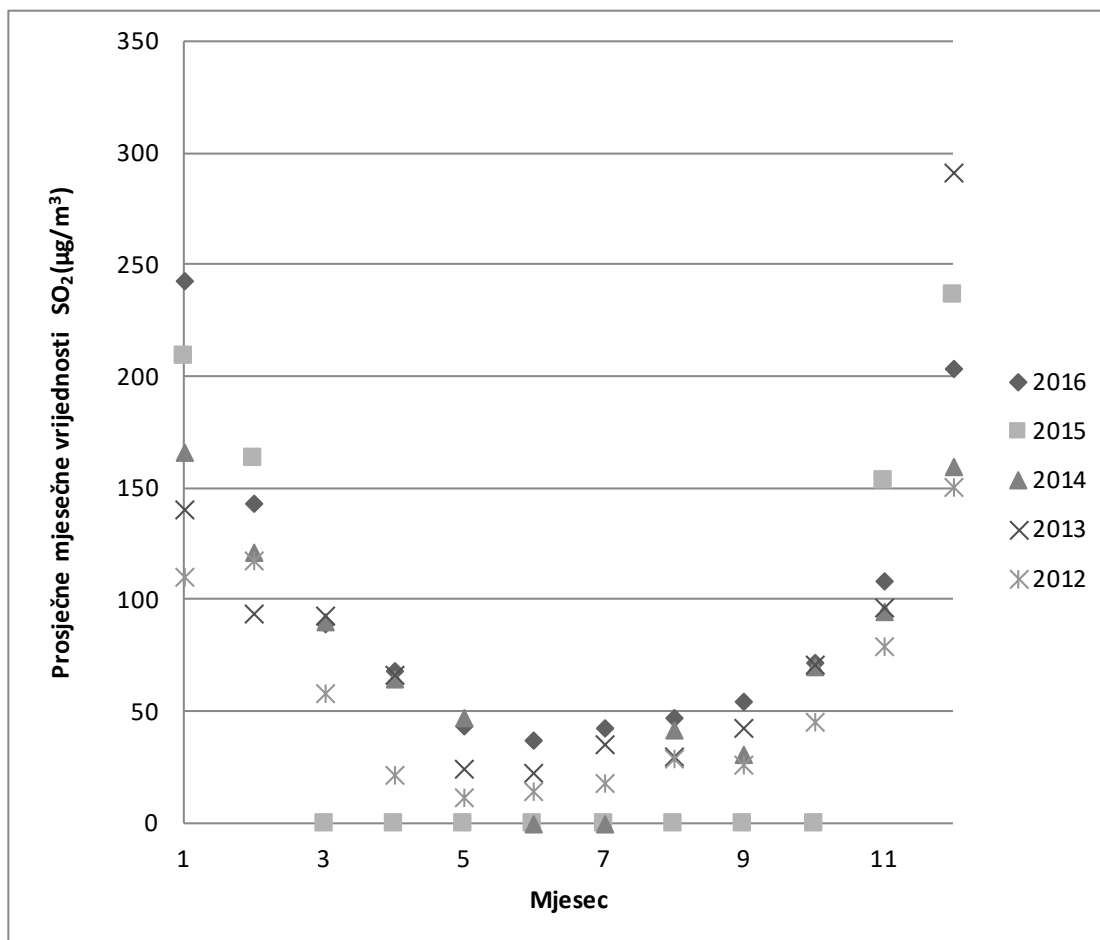
Grafikon 4. Stopa mortaliteta po mjesecima u periodu od 2012. do 2016. godine.

Granične vrijednosti za pojedine zagađujuće materije su definisane u Pravilniku o načinu vršenja monitoringa kvaliteta zraka i definiranju vrsta zagađujućih materija, graničnih vrijednosti i drugih standarda kvaliteta zraka („Sl. Novine Federacije“, broj: 1/12) a prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Granične vrijednosti za pojedine zagađujuće materije propisane Pravilnikom o načinu vršenja monitoringa kvaliteta zraka i definiranju vrsta zagađujućih materija, graničnih vrijednosti i drugih standarda kvaliteta zraka („Sl. Novine Federacije“, broj: 1/12).

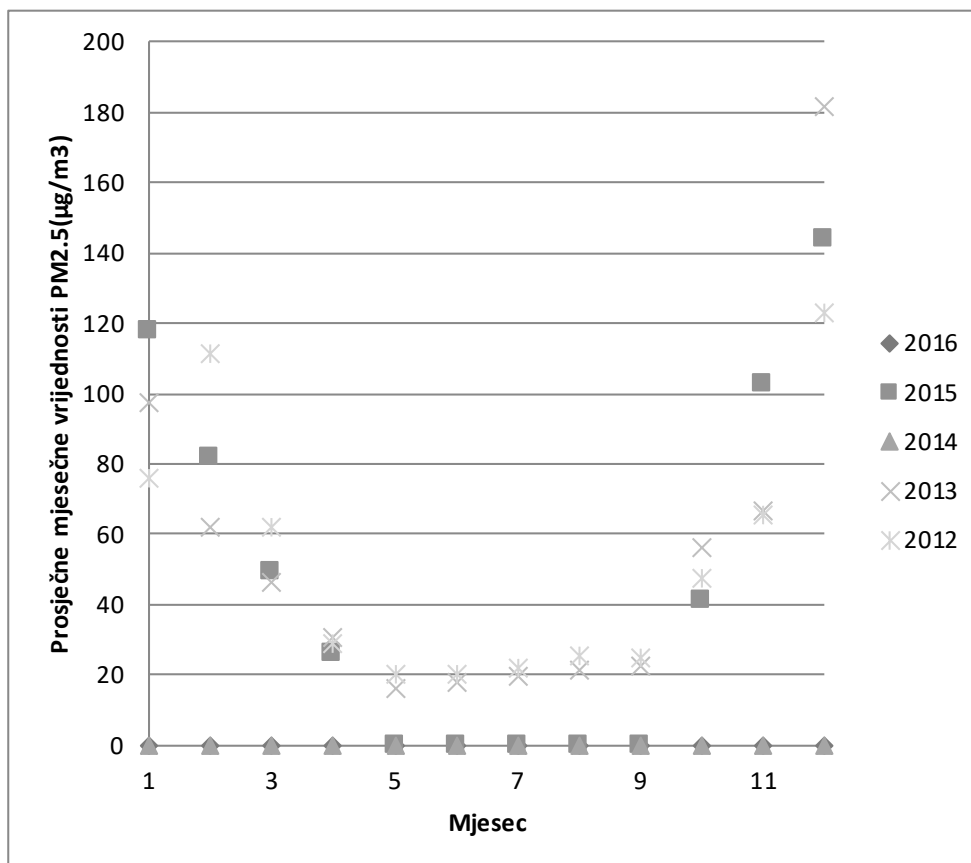
Period usrednjavanja	Granična vrijednost	Tolerantna vrijednost za 2016. godinu	Rok za dostizanje granične vrijednosti
Sumpordioksid (SO ₂)			
Jedan sat	350 µg/m ³	425 µg/m ³	1. januar. 2021. godine
Jedan dan	125 µg/m ³	125 µg/m ³	1. januar. 2021. godine
Kalendarska godina	50 µg/m ³	50 µg/m ³	1. januar. 2021. godine
Azotdioksid (NO ₂)			
Jedan sat	200 µg/m ³	250 µg/m ³	1. januar. 2021. godine
Jedan dan	85 µg/m ³	105 µg/m ³	1. januar. 2021. godine
Kalendarska godina	40 µg/m ³	50 µg/m ³	1. januar. 2021. godine
Ugljenmonoksid (CO)			
Osam sati	10 mg/m ³	10 mg/m ³	1. januar. 2016. godine
Jedan dan	5 mg/m ³	5 mg/m ³	1. januar. 2016. godine
Kalendarska godina	3 mg/m ³	3 mg/m ³	1. januar. 2016. godine
Suspendovane čestice PM _{2,5}			
Kalendarska godina	25 µg/m ³	27,5 µg/m ³	1. januar. 2021. godine

Prosječne mjesečne vrijednosti SO₂ u Tuzli, u petogodišnjem periodu, su bile povišene u prvom i četvrtom kvartalu kalendarske godine što su pokazale sve tri mjerne stanice koje su instalirane u Tuzli. Na grafikonu 5. su prikazane razlike u prosječnim koncentracijama SO₂ sa mjerne stanice BKC (MS2).



Grafikon 5. Prosječne mjesečne vrijednosti SO₂(µg/m³)izračunate na osnovu dnevnih intervala za period od 2012. do 2016. godine mjerna stanica BKC (MS2).

Prosječne mjesečne vrijednosti PM_{2.5} su bile povišene u prvom i četvrtom kvartalu kalendarske godine za 2012, 2013 i 2015 godinu što su pokazale sve tri mjerne stanice koje su instalirane u Tuzli. Na grafikonu 6. su prikazane razlike u prosječnim koncentracijama SO₂ sa mjerne stanice SKVER (MS1).



Grafikon 6. Prosječne mjesečne vrijednosti PM2.5(µg/m³)izračunate na osnovu dnevnih intervala za period od 2012. do 2016. godine mjerna stanica SKVER (MS1).

Za 2014. i 2016. godinu vrijednosti suspendovanih PM2.5 čestica nedostaju. Druge dvije opštine sa sličnim rezultatima kao u gradu Tuzla su opštine Lukavac i Živinice.

Povećan broj respiratornih oboljenja, broj umrlih i povećana koncentracija zagađujućih materija SO₂, NO, CO i suspendovanih PM 2.5 čestica su bili prisutni u zimskom periodu kao i u rezultatima istraživanja provedenih u Šangaju, Kini (Kan i sar., 2008). Iste rezultate je pokazalo istraživanje u Levenu u Belgiji (Nawrot i sar., 2007). Koncentracije zagađujuće materije O₃ su bile povećane u ljetnom periodu sa najvećim prosječnim vrijednostima u julu. Bio je znatno veći broj oboljelih od respiratornih oboljenja iz primarne zdravstvene zaštite za period od 2012. do 2015. u prvom i četvrtom kvartalu kalendarske godine kada su bile i visočije prosječne vrijednosti SO₂ i PM2,5 suspendovanih čestica. Istraživanje provedeno u Indiji je prikazalo povećanu koncentraciju zagađujućih materija u zimskom periodu kao i povećanu prevalencu astme i drugih hroničnih opstruktivnih oboljenja u istom periodu (Rumana i sar., 2017). Istraživanje provedeno u Meksiku i Brazilu je utvrdilo značaj između povećanih koncentracija suspendovanih PM10 čestica i broja umrlih od kardipulmonarnih, respiratornih, kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih, i hronične opstruktivne plućne bolesti u većini gradova (Romieu i sar., 2012). Još jedno istraživanje u Brazilu je pokazalo uticaj povećanih koncentracija suspendovanih čestica PM2.5 na povećan broj hospitalizacija zbog kardiovaskularnih oboljenja ali i broj umrlih od komplikacija kardivoaskularnih oboljenja (De Oliviera Rodrigues i sar., 2017). U studiji koja je rađena u Palermu, Italija su pronađene pozitivne korelacije između povećanog broja pacijenata u hitnoj službi zbog respiratornih oboljenja i povećane koncentracije suspendovanih čestica PM10, SO₂, i CO koja je bila značajnija u ljetnom periodu (Tramuto i sar., 2011). Nekoliko zemalja kontroliše i

regulira koncentracije PM_{2.5} (npr. SAD, Ujedinjeno Kraljevstvo, Tajvan), a Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) uspostavila je zdravstvene smjernice. Povećanje znanstvenih dokaza sugerira da se suspendovane čestice razlikuju po toksičnosti. Ova hipoteza je u skladu s poznatom heterogenosti u hemijskom sastavu suspendovanih čestica (Bell et al., 2007). Na primjer, sulfat predstavlja veći udio PM_{2.5} u istočnim Sjedinjenim Državama nego u zapadnim Sjedinjenim Državama. Sastav PM_{2.5} u Seulu, Koreja, sličniji je PM_{2.5} u zapadnim Sjedinjenim Američkim Državama nego PM_{2.5} u istočnom SAD-u (Son et al., 2012). Varijacije u sastavu mogu utjecati na zdravstvene rizike i objasniti zašto se procjene učinka za PM_{2.5}, mjerene ukupnom masom, razlikuju po lokaciji (Bell i sar., 2014). Buduća istraživanja bi se mogla fokusirati na uticaj vanjskih faktora kao što su temperatura i vlaga na zagađujuće čestice te njihov uticaj na respiratorna oboljenja, hospitalizacije i broj umrlih od respiratornih oboljenja. Trebalo bi istražiti razlike u uticaju zagađenja zraka na obolijevanje i pogoršanje respiratornih oboljenja, povećan broj hospitalizacija i broj umrlih od respiratornih oboljenja po rodnim i dobnim skupinama.

ZAKLJUČAK

Uticaj zagađenja zraka na zdravlje je globalni problem. Oboljevanja, hospitalizacije i umiranja od respiratornih i kardiovaskularnih oboljenja u vezi sa zagađenjem zraka su u porastu. Pored doprinosa patogenezi astme i hronične opstruktivne bolesti pluća, zagađenje vazduha je faktor rizika za one koji imaju ova ali i mnoga druga oboljenja u historiji bolesti. Zagađenje zraka utiče na individualni kvalitet života i ima ozbiljan ekonomski uticaj. Neophodna su istraživanja o uticaju i značaju pojedinih zagađujućih materija na različite organe i organske sisteme kako bi se dobio što bolji uvid o uticaju zagađenja zraka na zdravlje čovjeka. Jako je važno učestvovanje svih zdravstvenih profesionalaca u rješavanju ovog svjetskog problema. Ljekari i zdravstveni radnici iz sektora javnog zdravstva imaju ključnu ulogu u edukaciji i upoznavanju svih građana sa značajem uticaja kvaliteta zraka na ljudsko zdravlje. Multidisciplinarni i multisektoralni pristup je od velikog značaja za rješavanje ovog globalnog problema.

LITERATURA

Abdolahnejad A, Hajizadeh Y, Jafari N i sar (2017) Cardiovascular, respiratory, and total mortality ascribed to PM₁₀ and PM_{2.5} exposure in Isfahan, Iran. PubMed Central
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5747222/> Pristupano 22 februara 2018

Bell ML, Dominici F, Ebisu K i sar (2007) Spatial and Temporal Variation in PM_{2.5} Chemical Composition in the United States for Health Effects Studies. PubMed Central
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1913582/> Pristupano 22 februara 2018

Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA III i sar (2010). Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121:2331–2378.

Boldo E, Linares C, Lumbreras J i sar (2011) Health impact assessment of a reduction in ambient PM_{2.5} levels in Spain. *Environ Int.* 37, 342-348

Bell ML, Ebisu K, Leaderer BP i sar (2014) Associations of PM_{2.5} Constituents and Sources with Hospital Admissions: Analysis of Four Counties in Connecticut and Massachusetts (USA) for Persons ≥ 65 Years of Age. *Environ Health Perspect* <https://ehp.niehs.nih.gov/1306656/#r3>
Pristupano 26 februara 2018

De Oliviera Rodrigues PC, Pinheiro SL, Junger W i sar (2017) Climatic variability and morbidity and mortality associated with particulate matter. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5676767/> Pristupano 25 februara 2018

Kan H, London S J, Chen G i sar (2008) Season, Sex, Age, and Education as Modifiers of the Effects of Outdoor Air Pollution on Daily Mortality in Shanghai, China: The Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA) Study. *Environ Health Perspect* <https://ehp.niehs.nih.gov/10851/> Pristupano 25 februara 2018

Nawrot T S, Torfs R, Fierens F i sar (2007) Stronger associations between daily mortality and fine particulate air pollution in summer than in winter: evidence from a heavily polluted region in western Europe. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2465652/> Pristupano 26 februara 2018

Naddafi K, Hassanvand MS, Faridi S i sar (2012) Health impact assessment of air pollution in megacity of Tehran, Iran. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3561072/> Pristupano 23 februara 2018

Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA i sar (2012) Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23311234> Pristupano 26 februara 2018

Rumana HS, Sharma RC, Beniwal V i sar (2014) A retrospective approach to assess human health risks associated with growing air pollution in urbanized area of Thar Desert, western Rajasthan, India. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898523/> Pristupano 25 februara 2018

Requia WJ, Adams MD, Arain A i sar (2017) Global Association of Air Pollution and Cardiorespiratory Diseases: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Investigation of Modifier Variables. *Am J Public Health* <http://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.2017.303839> Pristupano 22 februara 2018

Son JY, Lee JT, Kim KH i sar (2012) Characterization of Fine Particulate Matter and Associations between Particulate Chemical Constituents and Mortality in Seoul, Korea. *Environ Health Perspect* <https://ehp.niehs.nih.gov/1104316/> Pristupano 24 februara 2018

Saygın M, Gonca T, Öztürk Ö i sar (2017) To Investigate the Effects of Air Pollution (PM10 and SO2) on the Respiratory Diseases Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5783077/> Pristupano 23 februara 2018

Tramuto F, Cusimano R, Cerame G i sar (2011) Urban air pollution and emergency room admissions for respiratory symptoms: a case-crossover study in Palermo, Italy. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096899/> Pristupano 25 februara 2018

AIR QUALITY AND POPULATION HEALTH STATUS IN THE 2012-2016 PERIOD

Maida Mulić¹, Selma Azabagić¹, Nadina Nuhbegović¹

¹Public Health Institute of Tuzla Kanton, Tuzlanskog odreda 6,
75000 Tuzla, Bosnia and Hercegovina

Abstract:

Introduction: Air pollution is considered to be one of the most important environmental factors due to its significant impact on human health. The aim of this research is to present the number of respiratory illnesses, mortality and air quality in Tuzla Canton in the period of 2012 to 2016.

Methods: The morbidity, mortality and air quality data for the five-year period was collected through retrospective data analysis.

Results: The results of the research showed that the largest number of respiratory disease in patients was in the winter period when the marginal values of the pollutants in the air were high. The largest number of respiratory diseases from primary health care, which was 66,062, was in the fourth quarter of year 2016. For the period from 2012 to 2016, there were 2081 deaths in December, which was the highest number for the mentioned period.

Conclusion: It can be assumed that increased morbidity and mortality in the first and fourth quarters is the consequence of air pollution, which requires additional research to gain a better insight into the impact of air pollution on human health and the better approach to addressing this global problem.

Key words: air quality, respiratory diseases, mortality, sulfur dioxide, suspended particles

INTRODUCTION

Air pollution is considered to be one of the most important environmental factors due to its significant impact on people's health in developing countries and developed countries.

Epidemiological studies conducted over the past two decades link air pollution to respiratory problems, reduced pulmonary function, and increased mortality (Abdolahnejad et al., 2017).

Exposure to air pollution can cause acute or short-term and chronic or long-term health effects (Naddafi et al., 2011). In many studies, there is evidence of the effects of suspended PM₁₀ and PM_{2.5} particles (PM 10 μ m and 2.5 μ m) on asthma and chronic obstructive pulmonary disease and on increased rate of hospitalization. It has been established that exposure to sulfur dioxide is associated with an increased prevalence of respiratory symptoms, such as wheezing and shortness of breath, total and respiratory mortality, exacerbation of previously existing respiratory disease (Saygin et al., 2017). In Europe, the concentration of suspended PM_{2.5} particles in the air in urban areas is on the rise, and recent cohort studies have confirmed the relationship between long-term exposure to suspended PM_{2.5} and an increase in mortality. These studies have confirmed a strong correlation between the concentration of suspended PM particles and the number of hospitalization due to cardiac and respiratory problems (Boldo et al., 2011). Several biologically possible mechanisms have been demonstrated, such as systematic inflammation, vascular function, although physiological responses to different ingredients and sources of suspended PM_{2.5} particles are not fully understood (Brook et al., 2010). In 2012, 7 million deaths of all age groups were associated with air pollution. The World Health Organization (WHO) estimated that cardiovascular and respiratory illnesses were responsible for 17.5 million and 4 million deaths, respectively, globally in 2012. The WHO has estimated that 14% of premature deaths associated with air pollution were associated with chronic obstructive pulmonary disease and acute lower respiratory infections and 6% with lung carcinoma (Weeberb et al., 2017). The aim of this research is to show the number of people with respiratory diseases, general mortality and air quality in the Tuzla Canton in the 2012-2016 period.

METHODS

Data was collected through retrospective analysis of data on morbidity of respiratory diseases from primary health care, hospital treatment and mortality for the period of 2012 to 2016. The investigation included the Tuzla Canton, which includes the town of Tuzla and twelve municipalities. Respiratory illnesses data from primary health care for the period 2012-2016 was obtained from the reports of illnesses, conditions and injuries identified in the family health services of primary health care (Form No. 3-02-060). Data on the number of respiratory illnesses were classified quarterly by age groups (1 <, 1-6, 7-14, 15-18, 19-64, > 65) for 11 groups of respiratory diseases. Data on the number of hospital treatment of respiratory diseases in the period from 2012 to 2016 were collected through hospital patient statistical forms (form No. 03-21-61). The data contains an overview of hospital treatments grouped by age groups (0-6, 7-14, 15-18, 19-64, \geq 65) by gender and months of the calendar year. Data on the cause of death, obtained from the statistical death report (form No. 2-DEM2), was classified according to the ICD-10 classification and by months of the calendar year. We analyzed the air quality for the period from 2012 to 2016 based on the reports submitted by the Ministry of Urbanism, Physical Planning and Environmental Protection of Tuzla Canton. Data shows measurements obtained from six monitoring stations, of which five were stationary and one was a mobile monitoring station of which all were equipped with measuring devices for measuring the concentration of five pollutants and a central unit for collecting, storing and processing measurement results. Measuring stations measure the concentrations of sulfur dioxide (SO₂), nitrogen oxide (NO), carbon monoxide (CO), ozone (O₃)

and suspended particles (PM_{2.5}) - dust. By 2016, five stationary monitoring stations were installed at five locations in Tuzla while the mobile station was visiting the twelve municipalities in Tuzla Canton. In 2016, of the five stationary monitoring stations, three were installed in three locations in Tuzla and the remaining two in the municipalities of Lukavac and Živinice. The data for each pollutant individually classified by month and is presented as average monthly values calculated on the basis of daily intervals.

RESULTS AND DISCUSSION

In the 2012-2015 period, there were 574.241 primary health care patients suffering from respiratory diseases. The largest number of patients, for all four years, was in the first quarter as shown in figure 1.

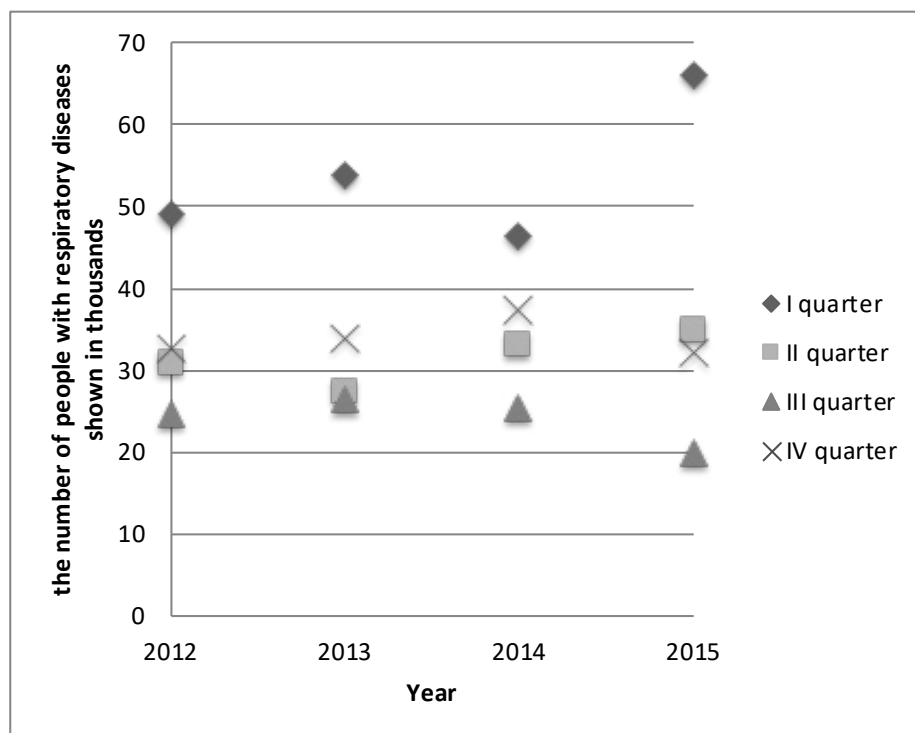


Figure 1. Number of patients suffering from respiratory diseases in the 2012-2015 period.

For 2016, the number of primary health care patients suffering from respiratory illnesses was allocated for the first and second half of that year. In the first half of 2016, there were 82.252 (59%) of respiratory illnesses and 57.791 (41%) in the second half. The most common diseases of the respiratory system were acute upper respiratory infections (J00-J06), acute bronchitis and bronchiolitis (J20-J21), bronchitis, emphysema and other chronic obstructive pulmonary diseases (J40-J44), pneumonia (J12-J18) and influenza (J10-J11). The total number of hospital treatment due to respiratory illnesses has increased in the 2012-2016 period as shown in Figure 2.

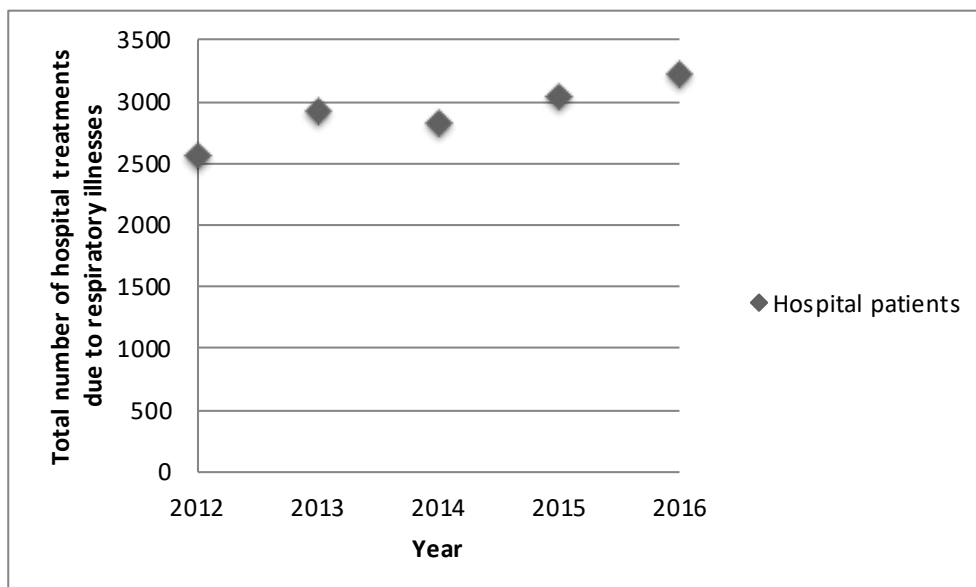


Figure 2. Total number of hospital treatments due to respiratory illnesses in the 2012-2016 period.

The leading cause of death in the period from 2012 to 2016 were circulatory diseases (I00-I99). The fourth most common cause of death were other chronic obstructive pulmonary diseases (J44) as shown in Figure 3.

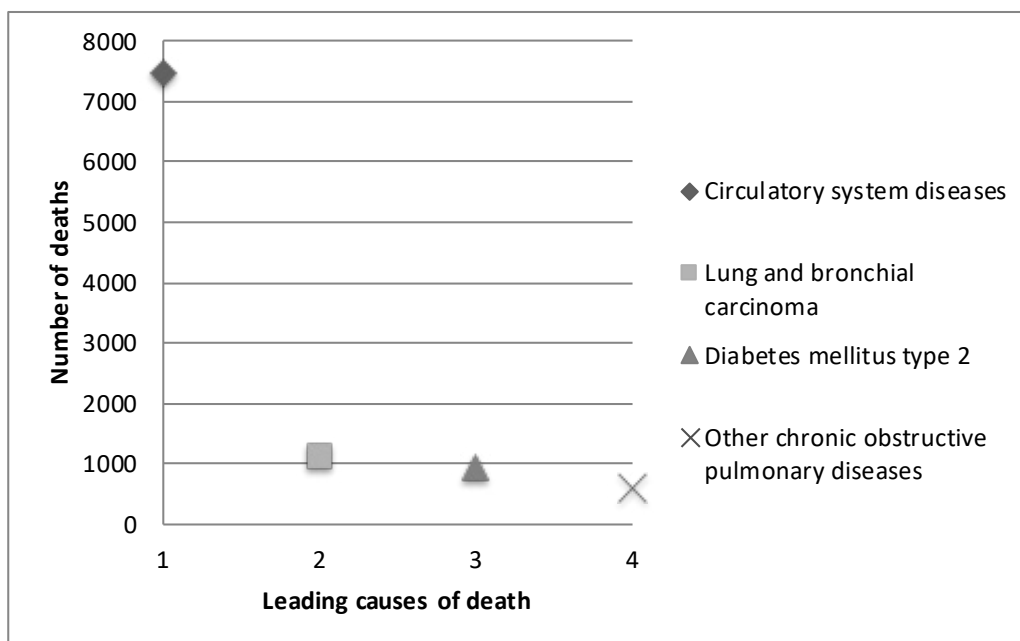


Figure 3. Four leading causes of death for the period from 2012 to 2016.

In the period from 2012 to 2016, a total of 18.868 deaths were registered. Figure 4 shows the mortality rate for the months in a five-year period.

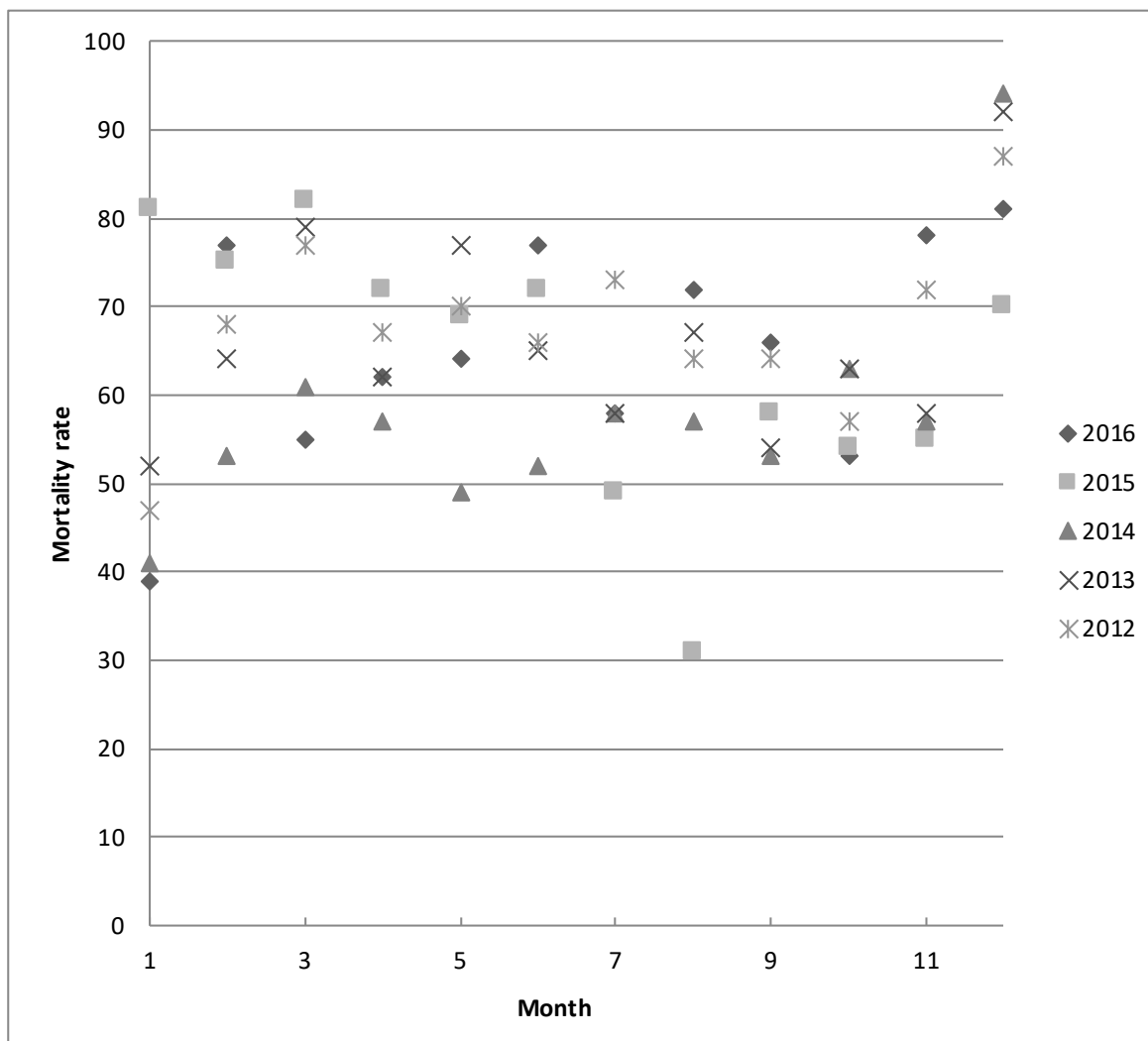


Figure 4. Mortality rate by months in the period from 2012 to 2016.

The marginal values for certain pollutants are defined in the Ordinance on the manner of performing air quality monitoring and defining the types of pollutants, marginal values and other air quality standards ("Službeni list FBiH", No. 1/12) and are shown in Table 1.

Table 1. Marginal values for certain pollutants as prescribed by the Ordinance on the manner of air quality monitoring and definition of pollutants, marginal values and other air quality standards ("Službeni list FBiH", No. 1/12).

Medial Period	Marginal Value	Tolerable Value For The Year 2016	Marginal Value Achievement Term
SO ₂			
One Hour	350 µg/m ³	425 µg/m ³	1. Jan. 2021.
One Day	125 µg/m ³	125 µg/m ³	1. Jan. 2021.
Calendar Year	50 µg/m ³	50 µg/m ³	1. Jan. 2021.
NO ₂			
One Hour	200 µg/m ³	250 µg/m ³	1. Jan. 2021.
One Day	85 µg/m ³	105 µg/m ³	1. Jan. 2021.
Calendar Year	40 µg/m ³	50 µg/m ³	1. Jan. 2021.
CO			
Eight Hours	10 mg/m ³	10 mg/m ³	1. Jan. 2016.
One Day	5 mg/m ³	5 mg/m ³	1. Jan. 2016.
Calendar Year	3 mg/m ³	3 mg/m ³	1. Jan. 2016.
PM _{2,5}			
Calendar Year	25 µg/m ³	27,5 µg/m ³	1. Jan. 2021.

The average monthly values of SO₂ in Tuzla during the five year period were increased in the first and fourth quarters of the calendar year, which was showed by all three monitoring stations installed in Tuzla. Figure 5 shows the differences in the average concentrations of SO₂ from the BKC monitoring station (MS2).

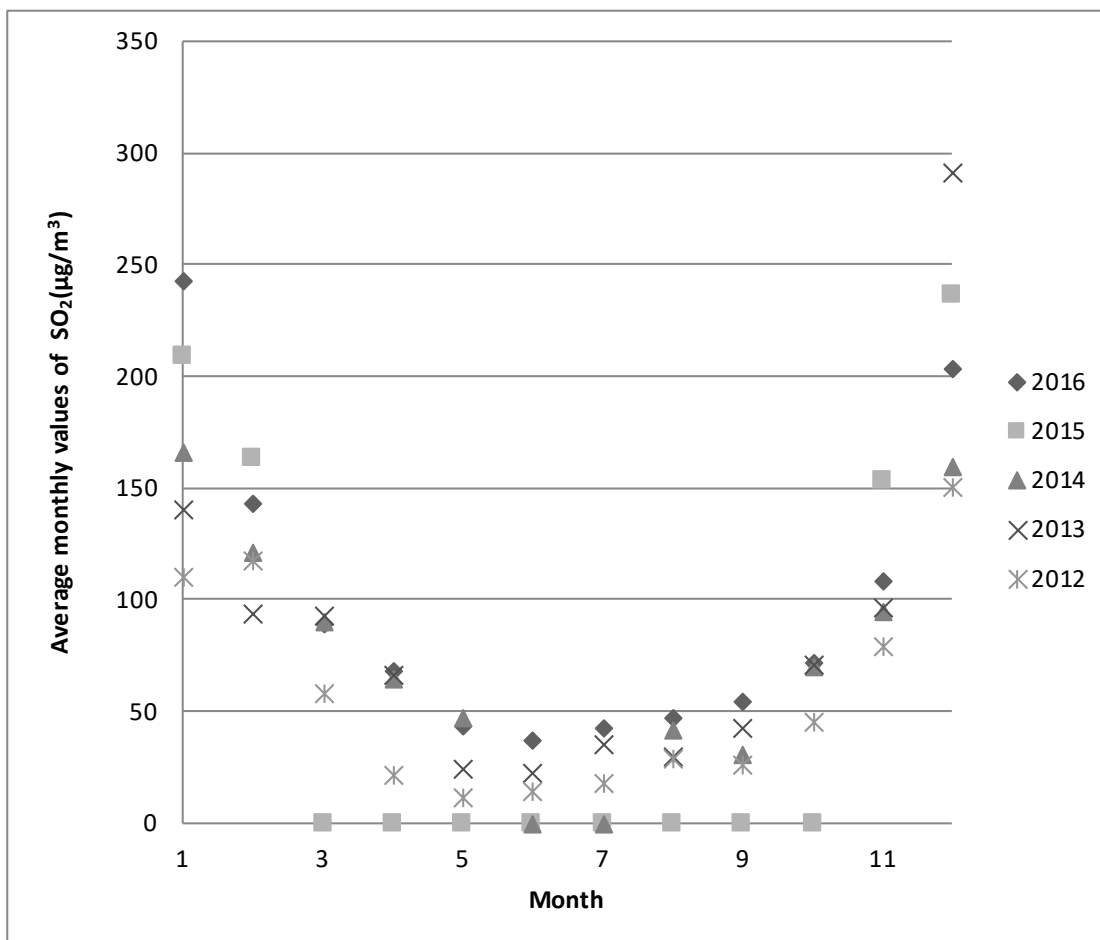


Figure 5. Average Monthly Values of SO₂ (µg/m³) calculated on the basis of daily intervals for the period from 2012 to 2016 from the BKC monitoring station (MS2).

The average monthly values of PM_{2.5} were increased in the first and fourth quarters of the calendar year for 2012, 2013 and 2015, which was showed by all three monitoring stations installed in Tuzla. Figure 6 shows the differences in the average concentrations of SO₂ from the SKVER (MS1) monitoring station.

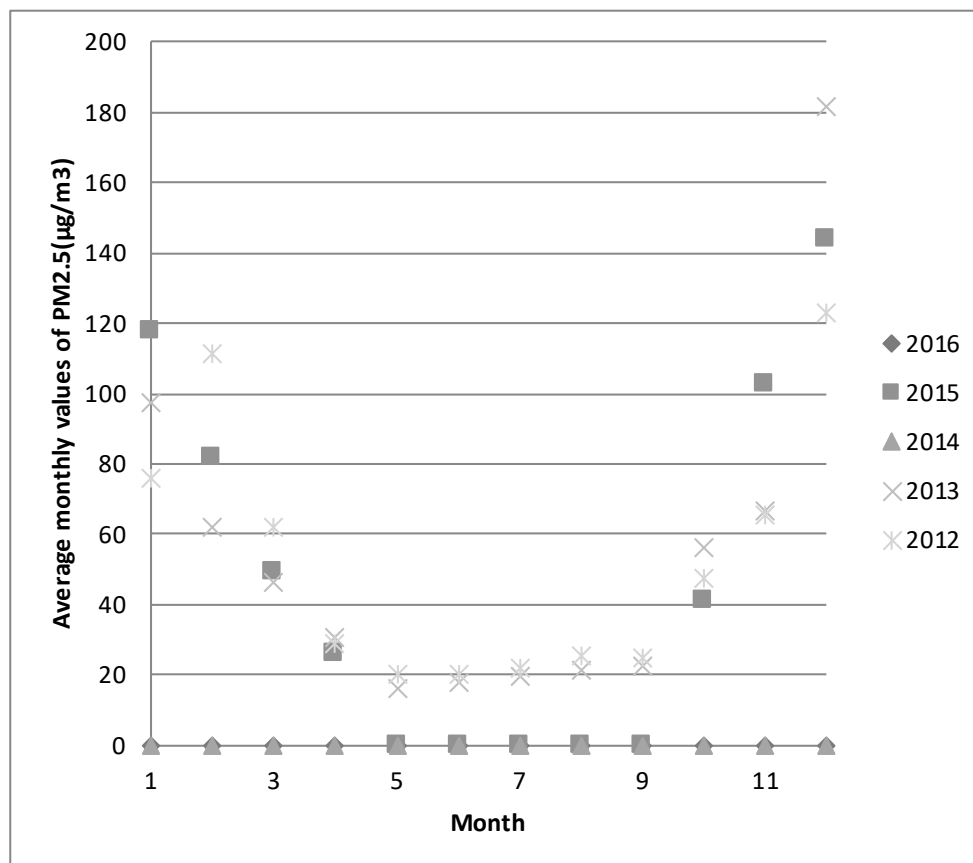


Figure 6. Average Monthly Values PM_{2.5} (µg/m³) calculated on the basis of daily intervals for the period from 2012 to 2016 from the SKVER monitoring station (MS1).

The values of suspended PM_{2.5} particles for the years 2014 and 2016 are unavailable. The results of the other two municipalities of Lukavac and Živinice are similar to the results of Tuzla.

An increased number of respiratory diseases, number of deaths and increased concentration of pollutants SO₂, NO, CO and suspended PM 2.5 particles were present in the winter period as well as in the results of the research conducted in Shanghai, China (Kan et al., 2008). The research conducted in Levena in Belgium showed the same results (Nawrot et al., 2007). Concentrations of the pollutant O₃ were increased in the summer period with the highest average values in July. There was a significantly higher number of primary health care patients suffering from respiratory diseases for the period from 2012 to 2015 in the first and fourth quarters of the calendar year when there were also higher mean values of SO₂ and PM_{2.5} suspended particles. The study conducted in India showed an increased concentration of pollutants in the winter period as well as an increased prevalence of asthma and other chronic obstructive illnesses in the same period (Rumana et al., 2017). The research carried out in Mexico and Brazil has determined the significance between increased concentrations of suspended PM₁₀ particles and the number of deaths by cardiopulmonary, respiratory, cardiovascular, cerebrovascular, and chronic obstructive pulmonary diseases in most of the cities (Romie et al., 2012). Another study in Brazil has shown the effect of increased concentrations of suspended PM_{2.5} particles on the increased number of hospital admissions due to cardiovascular diseases but also the number of deaths due to cardiovascular disease complications (De Oliveira Rodrigues et al., 2017). A study conducted in Palermo, Italy found a positive correlation between the increased number of emergency room patients due to

respiratory illness and increased concentrations of PM₁₀, SO₂, and CO suspended particles, which was more significant in the summer period (Tramuto et al., 2011). Several countries control and regulate PM_{2.5} concentrations (eg. USA, United Kingdom, Taiwan) and World Health Organization (WHO) established health guidelines. Increase in scientific evidence suggests that suspended particles differ by their toxicity. This hypothesis is consistent with the known heterogeneity in the chemical composition of suspended particles (Bell et al., 2007). For example, sulfate represents a higher share of PM_{2.5} in the eastern United States than in the western United States. The composition of PM_{2.5} in Seoul, Korea, is similar to PM_{2.5} in the western United States than those in the eastern United States (Son et al., 2012). Variations in the composition may affect health risks and explain why PM_{2.5} performance estimates, measured by total mass, vary by location (Bell et al., 2014). Future research should focus on the influence of external factors such as temperature and humidity on polluting particles and their impact on respiratory illness, hospital admissions and the mortality due to respiratory illnesses. They should also investigate the differences in the impact of air pollution on the incidence and worsening of respiratory illnesses, increased number of hospital admissions and the mortality due to respiratory diseases by age and gender.

CONCLUSION

The impact of air pollution on health is a global problem. Morbidity, hospital admission and respiratory and cardiovascular diseases mortality related to air pollution are increasing. In addition to the contributions to the pathogenesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, air pollution is a risk factor for those who suffer from these and many other illnesses. Air pollution affects the individual quality of life and has a serious economic impact. Research on the impact and significance of individual pollutants on different organs and organic systems is needed to get a better insight into the impact of air pollution on human health. It is very important for all health professionals to be involved in solving this global problem. Physicians and health care workers in the public health sector play a key role in educating and familiarizing all citizens with the impact of air quality on human health. The multidisciplinary and multisectoral approach is of crucial importance for solving this global problem.

LITERATURE

- Abdolahnejad A, Hajizadeh Y, Jafari N et al (2017) Cardiovascular, respiratory, and total mortality ascribed to PM₁₀ and PM_{2.5} exposure in Isfahan, Iran. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5747222/> Accessed 22 February 2018
- Bell ML, Dominici F, Ebisu K et al (2007) Spatial and Temporal Variation in PM_{2.5} Chemical Composition in the United States for Health Effects Studies. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1913582/> Accessed 22 February 2018
- Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA III et al (2010). Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121:2331–2378.
- Boldo E, Linares C, Lumbreras J et al (2011) Health impact assessment of a reduction in ambient PM_{2.5} levels in Spain. *Environ Int.* 37, 342-348
- Bell ML, Ebisu K, Leaderer BP et al (2014) Associations of PM_{2.5} Constituents and Sources with Hospital Admissions: Analysis of Four Counties in Connecticut and Massachusetts (USA) for Persons ≥ 65 Years of Age. *Environ Health Perspect* <https://ehp.niehs.nih.gov/1306656/#r3> Accessed 26 February 2018
- De Oliveira Rodrigues PC, Pinheiro SL, Junger W et al (2017) Climatic variability and morbidity and mortality associated with particulate matter. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5676767/> Accessed 25 February 2018

Kan H, London S J, Chen G et al (2008) Season, Sex, Age, and Education as Modifiers of the Effects of Outdoor Air Pollution on Daily Mortality in Shanghai, China: The Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA) Study. *Environ Health Perspect* <https://ehp.niehs.nih.gov/10851/> Accessed 25 February 2018

Nawrot T S, Torfs R, Fierens F et al (2007) Stronger associations between daily mortality and fine particulate air pollution in summer than in winter: evidence from a heavily polluted region in western Europe. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2465652/> Accessed 26 February 2018

Naddafi K, Hassanvand MS, Faridi S et al (2012) Health impact assessment of air pollution in megacity of Tehran, Iran. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3561072/> Accessed 23 February 2018

Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA et al (2012) Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23311234> Accessed 26 February 2018

Rumana HS, Sharma RC, Beniwal V et al (2014) A retrospective approach to assess human health risks associated with growing air pollution in urbanized area of Thar Desert, western Rajasthan, India. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898523/> Accessed 25 February 2018

Requia WJ, Adams MD, Arain A et al (2017) Global Association of Air Pollution and Cardiorespiratory Diseases: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Investigation of Modifier Variables. *Am J Public Health* <http://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.2017.303839> Accessed 22 February 2018

Son JY, Lee JT, Kim KH et al (2012) Characterization of Fine Particulate Matter and Associations between Particulate Chemical Constituents and Mortality in Seoul, Korea. *Environ Health Perspect* <https://ehp.niehs.nih.gov/1104316/> Accessed 24 February 2018

Saygın M, Gonca T, Öztürk Ö et al (2017) To Investigate the Effects of Air Pollution (PM10 and SO2) on the Respiratory Diseases Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5783077/> Accessed 23 February 2018

Tramuto F, Cusimano R, Cerame G et al (2011) Urban air pollution and emergency room admissions for respiratory symptoms: a case-crossover study in Palermo, Italy. PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096899/> Accessed 25 February 2018

**PORAST OBOLJEVANJA OD ASTME U 2016. GODINI
NA PODRUČJU TUZLANSKOG KANTONA**

**Eldina Halilović¹, Dženan Halilović², Suvad Dedić², Šefika Umihanić²,
Sejan Omeragić², Edin Jusufović³, Azra Jusufović²**

¹ Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu,
Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

² Klinika za plućne bolesti, Univerzitetski klinički centar, Izeta Sarajlića 75 000 Tuzla

³ Centar za plućne bolesti, Zdravstveno edukativna ustanova dr Mustafa Šehović, 75 000 Tuzla

Izvorni znanstveni rad

SAŽETAK

Uvod: Aerozagađenje predstavlja jedan od faktora u povećanju prevalencije astme s obzirom da su bolesti disajnih puteva u relaciji sa ekspozicijom atmosferskih polutanata. Najveća koncentracija atmosferskih polutanata se mjeri u većim gradovima i industrijskim područjima u koje spada i Tuzla, jedan od najzagađenijih gradova Europe. Procjenjuje se da u svijetu od astme boluje od 5- 25%, odnosno više od 300 milijuna ljudi. Glavni patogenetski mehanizam u astmi je hronična upala u dišnim putovima. Najčešće se koriste smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA), zadnji put revidirane 2016. godine u svrhu što učinkovitijeg zbrinjavanja astme. Inhalacijski kortikosteroidi (IKS) danas su najučinkovitiji lijekovi u liječenju astme koji osiguravaju distribuciju lijeka i u male dišne putove, što može pridonijeti boljoj kontroli astme.

Cilj rada: Utvrđivanje zavisnosti između izloženosti zagađujućim česticama u zimskom i ljetnom periodu i broja hospitalno liječenih astmatičarana Tuzlanskom kantonu za period od 2015-2016. godine

Materijal i metode: Podaci o broju oboljelih od astme dobiveni od strane Klinike za plućne bolesti u Tuzli za područje Tuzlanskog kantona u periodu od 2015–2016. godine su obrađeni i rađeno je utvrđivanje zavisnosti odnosa broja bolnički liječenih od astme i izvještaja o kvaliteti zraka na mjesečnom nivou za isti period iz Ministarstva prostornog uređenja i zaštite okoliša Tuzlanskog kantona. Objasnjena je prevencija i tretman astme nastale aerozagađenjem.

Rezultati: Rezultati u ovom radu pokazuju da postoji korelacija između povećanog zagađenja zraka i broja hospitalizacija astmatičara kao i podaci da je veći broj oboljelih od astme zadržanih na bolničkom liječenju u Klinici za plućne bolesti Tuzla u zimskom periodu, od oktobra do marta mjeseca u odnosu na ljetni period.

Zaključak: Iako se sa sigurnošću ne može tvrditi da su na razvoj astme u ispitivanom periodu od 2015-2016. godine uticali isključivo atmosferski polutanti, ipak igraju važnu ulogu, zajedno sa drugim faktorima, u nastanku i razvoju astme.

Ključne riječi: aerozagađenje, astma, inhalacijski kortikosteroidi, broj oboljelih

UVOD

Aerozagađenje je jedan od glavnih uzroka nastanka respiratornih oboljenja. Najveće koncentracije polutanata se mjere u velikim gradovima i industrijskim zonama. Prevalenca i incidence astme zadnjih godina se povećala u Europi. Kvalitet zraka direktno utiče na stil života kao i zdravlje zajednice. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, zagađenost vazduha godišnje ubije oko sedam miliona ljudi u svijetu, prema kojima je 5,4% svih smrtnih slučajeva uzrokovano lošim kvalitetom vazduha. Više od 95% stanovništva Evropske unije izloženo je velikim koncentracijama zagađenih čestica u zraku. Najveći zagađivači u urbanim sredinama su industrija i saobraćaj, koji predstavljaju izvor raznih polutanata poput sumpor dioksida, karbon monoksida, azot oksida, čije koncentracije su dosegle nivo štetan po ljudsko zdravlje (Green M, 1995; Jensen AO, 1996). Dakle, za procjenjivanje kvalitete zraka u naseljenim zonama mjere se sljedeće onečišćujuće tvari: sumpordioksid (SO_2), azotdioksid (NO_2), azotnioksid (NO), lebdeće čestice (PM_{10} , $\text{PM}_{2,5}$), ugljenmonoksid (CO), prizemni ozon (O_3), olovo (Pb), benzen (C_6H_6), arsen (As), kadmij (Cd), živa, nikel (Ni) i benzo(a)piren ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}$). Ovakvo aerozagađenje je dovelo do razvoja akutnih i hroničnih bolesti, genetičkih promjena i smanjenja imunološkog odgovora organizma (Walker BJ i sar., 1997; Seaton A. i sar., 1995). Izduvni plinovi automobila su sposobni da aktiviraju IgE odgovor, potvrđeno je na eksperimentu rađenom na životinjama i ljudima (Boutin-Forzano S i sar., 2005). IgE vrijednosti su visoke kod 75-83% djece sa alergijskom astmom (Cengizlier MR i sar., 2006) i pokrenuti visokim dozama NO_2 ili SO_2 (Jedrzchowski W i sar., 1998).

Procjenjuje se da u svijetu od astme boluje od 5- 25% ljudi, odnosno više od 300 milijuna ljudi. Aerozagađenje predstavlja jedan od faktora u povećanju prevalencije astme s obzirom da su bolesti disajnih puteva u relaciji sa ekspozicijom atmosferskih polutanata (Jang AS i sar., 2005). Veoma je važno isključiti druge okolišne faktore koji mogu uticati na razvoj astme za koju se pretpostavlja da se razvila zbog zagađenja zraka. Drugi faktori poput načina toplifikacije i pušenja kao i oscilacije koncentracija polutanata igraju važnu ulogu u frekvenci alergijskih bolesti i astme.

Učinak zagađenog vazduha na sluznicu respiratornog sistema zavisi od koncentracije polutanata u vazduhu i dužini ekspozicije čiji umnožak čini kumulativnu izloženost. Depozicija čestica zavisi i od veličine i topivosti čestica. Čestice u vazduhu predstavljaju svaku dispergovanu supstancu (tečnu ili čvrstu), čija se veličina kreće od molekularskih dimenzija 0.1 nm do 0.5 mm. Od veličine čestica zavisi njihova uloga u vazduhu:

- Ejtkenove (Aitken) čestice, prečnika manjeg od 0.1 μm , predstavljaju kondenzacione nukleuse za kišu ili maglu.
- Čestice magle, prečnika 0.4–0.8 μm , ometaju prolaženje svjetla kroz atmosferu.
- Čestice aerosola, prečnika do 10 μm .
- Sedimentna prašina, prečnika od 10 μm .

Čestično zagađenje podrazumjeva čestice prečnika između 2.5 i 10 μm i fine čestice čiji je prečnik manji od 2.5 μm . Veličina čestica određuje gdje će se u respiratornom sistemu čestica zaustaviti nakon inhalacije. Veće čestice se filtriraju u nosu i grlu i ne uzrokuju probleme, ali čestice manje od 10 μm (PM_{10}) se mogu taložiti u bronhijama i plućima i prouzrokuju probleme. Čestice veličine manje od 2.5 μm ($\text{PM}_{2.5}$) prodiru u pluća, a čestice manje od 100 nm mogu da utiču i na druge organe. One dovode do pojave plaka u arterijama prouzrokujući arteriosklerozu—očvršćavanje arterija koje redukuje njihovu elastičnost, što dovodi do raznih kardiovaskularnih oboljenja. Čestice manje od 100 nm mogu da prođu kroz ćelijske membrane.

Astma predstavlja hroničnu upalnu bolest disajnih puteva. Ova spoznaja preusmjerila je liječenje astme sa simptomatskog ka temeljnomu, protuupalnom liječenju. Osnovni simptomi hronične astme su dispneja, kašalj, zviždanje u grudima i stezanje u grudima. Za astmu je karakteristična bronhalna

preosjetljivost na neke nespecifične (nealergijske) ili alergijske podražaje i reverzibilnost nastala spontano ili pomoću lijekova. Astmu u osnovi dijelimo na alergijsku, profesionalnu i intrinzičku. U alergijskoj astmi, udahnuti ili progutani alergeni su faktori koji pogoršavaju astmatsku upalu. Izlaganje većim količinama inhalacionih alergena može izazvati fatalno pogoršanje astme. Osnovno je alergološko testiranje ispitivanjem kožnih alergo testova, mjerenje specifičnih antitijela klase IgE i drugi alergijski testovi. Alergijski testovi su samo informativni u okviru relevantne anamneze. Profesionalna astma je u principu podvrsta alergijske astme. U slučaju intrinzične astme, ne utvrđujemo IgE senzibilizaciju.

Kod ljudi sa genetskom predispozicijom, upalu bronha okidaju i pogoršavaju alergeni, profesionalni alergenali i određeni virusi. Osnovni uzrok upale je nepoznat. Ključna ćelija bronhalne astme je Th2 limfocit. Aktivirani limfociti Th2 izlučuju medijatore, koji aktiviraju druge upalne stanice, posebno eozinofilne granulocite. Slijedi složeno međudjelovanje između mastocita, makrofaga, fibroblasta i neutrofilnih granulocita, ćelija bronhalnog epitela i endotelnih ćelija krvnih žila. Pri tome sudjeluju mnogobrojni citokini kao što su IL-4, IL-5, IL-13, adhezijske molekule, hemokini i hemotaktični činioci, kao što je eotaksin. Obično nedostaje IL-10, koji ima antiinflamatorno dejstvo, što sa drugim manje poznatim faktorima sprečava oporavak astmatske upale. Posebni oblici astme su:

1. *Astma udružena sa alergijskim rinitisom* Astmu ima do 50% bolesnika sa alergijskim rinitisom i rinitis ima preko 80% bolesnika sa astmom. Ispravno liječenje višegodišnjeg alergijskog rinitisa značajno smanjuje učestalost egzacerbacije astme.
2. *Krhka astma* Neki pacijenti imaju vrlo teška, a ponekad i brzo nastala pogoršanja astme, koji slabo reaguju na liječenje. Ovaj fenotip astme se zove krhka (katastrofalna, anafilaktička) astma. Naglo pogoršanje može potaknuti uzimanje NSAR, neselektivnih adrenergičkih beta blokatora ili značajna izloženost alergenu. Nerijetko je krhka astma posljedica nesarađivanja pacijenta prilikom liječenja. Zbog negiranja bolesti, neki pacijenti ne uzimaju (dovoljno) preventivno lijekove nego liječe samo simptome bolesti.
3. *Astma, predstavljena samo kašljem* gdje pacijenti kašlju, ali ne postoji respiratorna opstrukcija. Bolest se tretira isto kao uobičajeni oblik astme.
4. *Astma pri fizičkom naporu* nije poseban oblik astme, nego je odraz bronhalne hipersenzitivnosti. Kada je rezultat povećane bronhalne upale, na primjer, pri virusnim respiratornim infekcijama, povećane bronhalne preosjetljivosti, astma se pogoršava pri naporu. Bronhospazam uzrokuje hlađenje i sušenje bronha.
5. *Predmenstrualna astma* Predmenstrualno pogoršanje astme sa različitim nivoima težine bolesti se javlja u gotovo svih bolesnika s astmom. Liječenje predmenstrualne astme je teško i često je potrebno intervenisati, čak i nakon maksimalne dnevne doze oralnih kortikosteroida. U predmenstrualnom razdoblju se u bronhima nekih pacijenata uveliko povećava sinteza bronhokonstriktornih leukotrijena. Zato ne iznenađuje da su antileukotrijeni za mnoge bolesnike sa predmenstrualnom astmom efikasan lijek.
6. *Astma u trudnoći* Astma komplikuje tok 4-8% trudnoća. Neregulisana astma kod trudnica prouzrokuje prijevremeni porođaj i rađanje beba niske porođajne težine. Tokom trudnoće, astma se u jedne trećine trudnica poboljša, u jedne trećine ostane nepromijenjena, a u jedne trećine ju je teže kontrolisati.
7. *Teško kontrolisana astma* Ovaj oblik astme koji se javlja u 5-10% pacijenata, ukazuje na

potrebu za kontinuiranim primanjem visokih doze inhalacijskih kortikosteroida, kao i nekoliko puta godišnje davanje sistemskih kortikosteroida kako bi se postigla djelimična kontrola astme. Ovom obliku astme su skloni bolesnici sa intrinzičnom astmom, gojaznošću, aspirinskom intolerancijom i hroničnim sinusitisom.

Dijagnoza astme se temelji na anamnezi, fizikalnom nalazu i funkcionalnim testovima. Bez funkcionalnih testova ne može se postaviti dijagnoza astme. U svrhu što učinkovitijeg zbrinjavanja astme diljem svijeta koriste se globalne smjernice za liječenje astme. Danas većina vodiča kao što je to GINA (Global Initiative for Asthma) preporučuje stupnjeviti pristup u liječenju astme. Stupnjevito liječenje astme podrazumjeva redovnu reevaluaciju kontrole bolesti. U zavisnosti od stepena kontrole odlučuje se odgovarajući stepen terapije. Astma se ne može izliječiti. Dobro zbrinuta astma pacijentu ne zadaje nikakve probleme i većini ne skraćuje životni vijek. Slabo kontrolirana astma je smrtonosna bolest. 10-20% bolesnika ima progresivnu upalnu transformaciju bronha, koja se antiinflamatornim lijekovima ne može usporiti i vodi do trajne bronhijalne opstrukcije. Astma može biti kontrolisana:

1. Dugodjelujućom terapijom:
 - a) Inhalacioni kortikosteroidi
 - b) Inhibitori leukotriena
 - c) Dugodjelujući beta agonisti
 - d) Kombinovani inhaleri
2. Kratkodjelujućom terapijom:
 - a) Kratkodjelujući beta agonisti
 - b) Ipratropijum
 - c) Oralni i intravenski kortikosteroidi

Inhalacijski su kortikosteroidi zlatni standard u liječenju astme. IKS su najučinkovitiji protuupalni lijekovi u astmi. U većine bolesnika s astmom, IKS u monoterapiji postižu i održavaju kontrolu astme. Dugotrajna je upotreba ovih lijekova u niskim i srednjim dozama sigurna, s minimalnim nuspojavama. Novi pripravci IKS-a s vrlo malim česticama lijeka omogućuju distribuciju lijeka i u male dišne putove i osiguravaju bolju kontrolu astme.

CILJ RADA

Utvrđivanje zavisnosti između izloženosti zagađujućim česticama u zimskom i ljetnom periodu i broja hospitalno liječenih astmatičara na Tuzlanskom kantonu za period od 2015-2016. godine.

MATERIJAL I METODE

Podaci o broju hospitalno liječenih od astme dobiveni od strane Klinike za plućne bolesti u Tuzli za područje Tuzlanskog kantona u periodu od 2015–2016. godine su obrađeni i rađeno je utvrđivanje zavisnosti odnosa broja bolnički liječenih od astme i izvještaja o kvaliteti zraka na mjesečnom nivou za isti period iz Ministarstva prostornog uređenja i zaštite okoliša Tuzlanskog kantona.

REZULTATI

Postojeće baze podataka u Bosni i Hercegovini su zdravstveni informacijski sistemi od kojih se dobivaju podaci iz primarne, sekundarne i tercijerne zdravstvene zaštite a podaci o kvalitetu vazduha dobiveni su od Ministarstva prostornog uređenja i zaštite okoliša. Uporednom analizom rezultata zagađenja urbanog vazduha česticama ($PM_{2,5}$, SO_2 , CO , NO_2 , O_3) i broja prijavljenih pogoršanja respiratornog zdravlja na Tuzlanskom kantonu za astmu, može se reći da se na trećem mjestu po zastupljenosti oboljenja nalazi astma, dok najčešća oboljenja registrovana u tercijernoj zdravstvenoj zaštiti su hronična obstruktivna bolest pluća i karcinom pluća.

Podaci u Tabelama 1, 2 i 3 prikazuju podatke o pacijentima oboljelih od astme na Klinici za plućne bolesti Tuzlakao i zastupljenost zagađujućih čestica u zraku na području Tuzle za 2015. i 2016. godinu. S obzirom da granične vrijednosti zagađujućih materija na godišnjem nivou iznose SO_2 : 50 $\mu g/m^3$, NO_2 : 40 $\mu g/m^3$, CO : 3 mg/m^3 i $PM_{2,5}$: 25 $\mu g/m^3$ može se konstatovati sljedeće:

- Broj evidentiranih pacijenata hospitalno liječenih od astme na Klinici za plućne bolesti u Tuzli je blago povećan u 2016. godini u odnosu na prethodne godine. Čimesu povećani i troškovi bolničkog liječenja istih pacijenata.
- Komparacijom vrijednosti zagađujućih čestica u 2015. i 2016. godini na osnovu tabelarnih prikaza primjetno je signifikantno povećanje $PM_{2,5}$ i SO_2 parametara iznad graničnih vrijednosti u zimskom periodu od oktobra do marta mjeseca, dok su ove vrijednosti u ljetnom periodu u okviru dozvoljenih vrijednosti.
- Evidentne su veće vrijednosti zagađujućih čestica u zimskom periodu u 2016. godini u odnosu na 2015. godinu. S obzirom da je većina pacijenata oboljelih od astme hospitalizovana u zimskom periodu (43, u odnosu na ukupan broj od 68), moglo bi se konstatovati da su važnu ulogu u nastanku incidence i prevalencije astme odigrale signifikantno povećane koncentracije zagađujućih čestica iznad dozvoljenih vrijednosti, ne isključujući i druge faktore koji dovode do pojave i pogoršanja astme kod pacijenata.

Tabela 1. Prikaz podataka o pacijentima oboljelih od astme na Klinici za plućne bolesti Tuzla u periodu od 2012-2016. godine

ASTMA	Troškovi bolničkog liječenja (KM)	Broj liječenih	Ukupan broj BO/dana	Troškovi bolničkog liječenja – po pacijentu (KM)
2012	48684,22	44	495	1106,46
2013	108787,85	61	615	1783,41
2014	78826,16	44	481	1791,50
2015	75069,29	44	434	1706,12
2016	111 944,21	68	706	1646,24

Tabela 2. Prikaz prosječnih mjesečnih vrijednosti zagađujućih materija u 2015.godini

Zagađujuća materija	Mjerna jedinica	Prosjeak, 2015.											
		Januar	Februar	Mart	April	Maj	Juni	Juli	August	Septem-bar	Oktobar	Novem-bar	Decem-bar
PM _{2,5}	µg/Nm ³	119,8	65,9	42,3	28,5	21,1	*	21,0	*	*	*	*	136,7
SO ₂	µg/Nm ³	209,4	117,1	78,7	59,3	26,9	26,0	21,0	33,3	32,9	53,4	73,7	188,2
NO ₂	µg/Nm ³	47,9	38,9	29,1	24,1	20,5	16,3	32,4	15,3	20,9	23,6	34,1	46,2
CO	µg/Nm ³	*	1266	1006	801	855	827	374	1015	1263	2040	2092	2524
O ₃	µg/Nm ³	8,1	20,2	12,8	15,6	21,0	32,4	*	46,3	37,2	15,3	12,9	10,7

*Analizatori nisu u funkciji zbog tehničkih problema

Tabela 3. Prikaz prosječnih mjesečnih vrijednosti zagađujućih materija u 2016.godini

Zagađujuća materija	Mjerna jedinica	Prosjeak, 2016.											
		Januar	Februar	Mart	April	Maj	Juni	Juli	August	Septem-bar	Oktobar	Novem-bar	Decem-bar
PM _{2,5}	µg/Nm ³	137,3	82,0	42,8	26,3	15,7	17,7	15,0	17,0	16,5	41,2	67,6	77,2
SO ₂	µg/Nm ³	229,4	139,9	69,7	41,6	19,1	31,1	29,2	23,9	23,3	46,2	70,9	84,3
NO ₂	µg/Nm ³	53,1	44,9	30,0	21,2	14,0	12,8	13,4	18,3	17,2	25,0	34,5	41,7
CO	µg/Nm ³	3119	2368	1000	*	568	634	748	962	1183	1828	1954	*
O ₃	µg/Nm ³	14,0	11,9	17,4	20,4	28,6	45,4	54,6	56,9	36,3	20,2	8,0	4,1

Prema najnovijim statističkim podacima Ministarstva prostornog uređenja i zaštite okoliša Tuzlanskog kantona, Tuzla je u decembru 2017.bila najzagađeniji grad u Europi i drugi grad u svijetu. Dok po smjernicama SZO nivo SO₂ od 50 µg/m³ predstavlja dnevno ograničenje koje se ne smije prekoračiti više od 35 dana godišnje, ipak je u periodu od januara do oktobra 2017. godine

uočeno šest stotina sati prekoračenja dozvoljene zagađenosti od $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Na jednoj od mjernih postaja u središtu Tuzle samo u 2016. više od sedam stotina sati zrak je bio prekomjerno zagađen, a zakonska regulativa dozvoljava 24 prekomjerna sata ograničenja sumpor-dioksida i čvrstih čestica.

Takodjer prema najnovijim podacima od ove godine, u Tuzli je krajem januara 2018. čak pet dana zaredom indeks kvaliteta vazduha bio iznad 150, dok referentna vrijednost za zdrav vazduh je manji od 50.

DISKUSIJA

Podaci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) nam pokazuju da u BiH godišnje umre 223,6 stanovnika na 100.000 zbog aerozagađenja. Dokazano je da čak malo povećanje u prosječnoj godišnjoj koncentraciji polutanata u zraku može uzrokovati zdravstvene probleme uprkos činjenici da nema dokaza o prekoračenju koncentracija iznad dozvoljenih vrijednosti (Bates DV, 1995; Boezen HM, 1999). Sitne čestice $\text{PM}_{2,5}$, smatraju se ključnim pokazateljima kvalitete zraka. Istraživanja Europske agencija za zdravstvene rizike i SZO su ujednačena i potvrđuju da zagađenje zraka ima značajan negativan uticaj na zdravlje i razvoj astme. Od drugih mjerenih polutanata, ozon smanjuje plućnu funkciju i povećava pojavu oboljenja od astme, azot dioksid dovodi do pogoršavanje astme i HOPB-a kao i do kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja poput aritmija srca i ICV/a. Sumpor dioksid znatno utiče na respiratorni sistem i plućnu disfunkciju, pogoršavanje astme i hroničnog bronhitisa te uzrokuje upalu respiratornog trakta, pogoršanje srčanih oboljenja, povećava rizik ICV-a i smrtnost od raka dok ugljen monoksid pojačava respiratorne simptome i smanjuje plućnu funkciju. Devalia i saradnici (Devalia JL i sar., 1994) kao i druge studije (Koren HS, 1997; Jang AS i sar., 2005) su pokazali da postoji korelacija između eksponiranosti polutantima i alergijskih reakcija kod osjetljivih pacijenata, pogotovo kod pacijenata sa astmom. Prevalenca i mortalitet astme su povećani u zajednicama slabijeg finansijskog stanja koji žive u gradovima sa neadekvatnim zdravstvenim sistemom (Svanes C i sar., 1999).

ZAKLJUČAK

Rezultati u ovom radu pokazuju da postoji korelacija između povećanog zagađenja zraka i broja hospitaliziranih oboljelih od astme kao i podaci da je veći broj oboljelih od astme zadržanih na bolničkom liječenju u Klinici za plućne bolesti Tuzla u zimskom periodu, od oktobra do marta mjeseca u odnosu na ljetni period. Iako se sa sigurnošću ne može tvrditi da su na razvoj astme u izučavanom periodu od 2015-2016. godine uticali isključivo atmosferski polutanti, ipak igraju važnu ulogu, zajedno sa drugim faktorima, u nastanku i razvoju astme.

LITERATURA

Bates DV (1995) The effects of air pollution on children. *Environ Health Perspect* 103(Suppl)6: 49-53.

Boezen HM (1999) Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children. *Lancet* 353(9156): 874-8.

Boutin-Forzano S, Hammou Y, Gouitaa M et al (2005) Air pollution and atopy. *Allerg Immunol (Paris)* 37(1): 11-6.

Cengizlier MR and Misirlioglu ED (2006) Evaluation of risk factors in patients diagnosed with bronchial asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 34(1):4-9.

Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ et al (1994) Effect of nitrogendioksida and sulphur dioxide on airway response of milg asthmatc patiens to allergen inhalation. *Lancet* 344(8938): 16678-1.

Green M (1995) Air pollution and health. *BMJ* 311(7002): 401-2.

Jang AS, Choi IS, Takizawa H et al (2005) Additive effect of diesel exhaust particulates and ozone on airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of asthma. *J Korean Med Sci* 20(5): 759-63.

Jedrzchowski W and Elak E (1998) Effects of air Quality on Chronic respiratory symptoms adjusted for allergy among preadolescent children. *Eur Respir J* 11(6):1312-8.

Jensen AO (1996) Air pollution, disease and death (letter) *Ugeskr Leager* 158(51): 7429-30.

Koren HS (1997) Environmental risk factors in atopic asthma. *Int Arch Allergz Immunol* 113(1-3): 65-8.

Seaton A, Macnee W and Donaldson K (1995) Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 345: 176-8.

Svanes C, Jarvis D, Chinn S et al (1999) Childhood environment and adult atopy: Result from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 103: 415-420.

Walker BJ and Barber J (1997) Air quality and public health. *J Natl Med Assoc* 89(60): 378-80.

THE INCREASED NUMBER OF ASTHMA PATIENTS IN 2016. IN TUZLA CANTON

**Eldina Halilović¹, Dženan Halilović², Suvad Dedić², Šefika Umihanić², Sejan Omeragić²,
Edin Jusufović³, Azra Jusufović²**

¹ Department of pharmacology, Faculty of pharmacy, University in Belgrade,
Vojvode Stepe 450, 11 000 Belgrade, Serbia

² Clinic for respiratory diseases, University Clinical Center, Izeta Sarajlića 75 000 Tuzla

³ Centar for Lung Disease, Health and Educational Institution, 75 000 Tuzla

ABSTRACT

Introduction: Allergic airway diseases are related to exposure to atmospheric pollutants, which have been suggested to be one factor in the increasing prevalence of allergic rhinitis and asthma. The biggest concentration of atmospheric pollutants are measured in big cities and industrial areas, including Tuzla, one of the most polluted city in the Europe. Around 5-25%, or more than 300 million people worldwide are estimated to suffer from asthma. The main pathogenic mechanism of asthma is a chronic airway inflammation. The most commonly used guidelines are those of the Global Initiative for Asthma (GINA), updated in 2016. Inhalation corticosteroids (ICS) are currently the most efficient drugs for asthma treatment with ultra-fine particles ensure distribution of the medicinal product to small airways as well, which may contribute to better asthma control.

Aim: Determination of the dependence between exposure to pollutant particles in the winter and summer periods and the number of hospital-treated asthmatics in the Tuzla Canton for the period 2015-2016.

Material and Methods: Data on the number of patients with asthma received to the Clinic of Lung Diseases in Tuzla for the Tuzla Canton area in the period 2015-2016. are processed and the dependence of ratio of number of patients treated of asthma and report about quality of air for the same period is described. The prevention and treatment of asthma is explained.

Results: The results in this paper work show the existence of correlation between increased air pollution and asthma prevalence as well as the data of increased number of patients treated for asthma in the Clinic of Pulmonary diseases in Tuzla in winter period from October till March, compared to summer period.

Conclusion: Although we can not claim with the certainty that the influence of the development of asthma in the period of 2015 and 2016 had just air polluted particles, they play the major role, together with other external factors, on development and prevalence of asthma.

Key words: air pollution, asthma, inhaled corticosteroids, number of hospitalized

UTICAJ AEROZAGAĐENJA NA OPSTRUKTIVNE BOLESTI DISAJNIH PUTEVA NA PODRUČJU TUZLANSKOG KANTONA

Halida Mahmutbegović

PZU „Ibn Sina“, Ismeta Mujezinovića 29, 75000 Tuzla; Bosna i Hercegovina

Izvorni znanstveni rad

SAŽETAK

UVOD

Aerozagađenje je jedan od uzroka porasta incidence i prevalence respiratornih oboljenja (astma, HOPB, upala gornjih i donjih disajnih puteva), alergija, kardiovaskularnih, kancerogenih oboljenja, itd.. Posljedica toga je i povećana potrošnja lijekova. Osnovna metoda praćenja ukupne potrošnje lijekova je upotreba ATC/DDD sistema razvrstavanja lijekova.

CILJ RADA

Praćenje trenda potrošnje lijekova za liječenje opstruktivnih bolesti disajnih puteva, kako bi se poduzeli odgovarajući koraci u cilju poboljšanja zdravstvenog stanja populacije.

MATERIJAL I METODE

Vrsta istraživanja je retrospektivna analiza potrošnje lijekova za liječenje opstruktivnih bolesti disajnih puteva. Istraživanje je provedeno na osnovu podataka o potrošnji lijekova na području TK od 2012. do 2016. godine, koji su statistički obrađeni uz pomoć EpiInfo programa i z-testa. Poređenje je vršeno sa podacima dobivenim od HALMED-a, a rezultati su prikazani grafički.

REZULTATI

U 2013. godini na području TK broj propisanih recepata se povećao za 16,5% u odnosu na 2012. godinu, u 2014. za 9,3% u odnosu na 2013., u 2015. godini za 4,6% u odnosu na 2014., i u 2016. godini za 2,3% u odnosu na prethodnu godinu. Od 2012. do 2016. godine potrošnja lijekova za liječenje opstruktivnih bolesti disajnih puteva na području TK povećala se za 81,9% po DDD, dok se za isti period u Hrvatskoj ova potrošnja povećala za 14,1%. ZZO je u 2013. godini izdvojio manje sredstava za ove lijekove, a za ostale godine vrijednost lijekova u KM raste proporcionalno njihovoj potrošnji.

ZAKLJUČCI

Broj realizovanih recepata lijekova za liječenje respiratornih oboljenja proporcionalno raste svake godine. Ispitivani lijekovi u Hrvatskoj su imali konstantan porast svake godine ali on nije bio toliko znatan kao na području TK. Ovo istraživanje je pokazalo da je pored preduzimanja medikamentoznih mjera neophodno raditi i na otklanjanju uzroka oboljenja. Problem aerozagađenja na TK bio bi znatno smanjen ugradnjom uređaja za odsumporavanje u termoelektranu, toplifikacijom, rekultivisanjem površinskih kopova rudnika, regulisanjem korita rijeka, inspeksijskim nadzorom velikih zagađivača, te podrškom u razvoju politika zdravog življenja.

Ključne riječi: astma, HOPB, aerozagađenje, lijekovi, DDD.

UVOD

Astma je hronična upalna bolest disajnih puteva, u čijoj osnovi leži i povećana podražljivost disajnih puteva, koja podrazumijeva njihovo suženje i ograničenje protoka vazduha sa napadima kašlja, stezanja i napetosti u grudnom košu. Suženje disajnih puteva je rezultat spazma glatkih mišića bronha, edema sluznice disajnih puteva, pojačanog izlučivanja sluzi te morfoloških promjena strukture disajnih puteva koje uzrokuju i određeni stepen ireverzibilne bronhoopstrukcije. Upala koja se razvija čini disajne puteve osjetljivim na različite podražaje. Ovako podraženi disajni putevi dovode do smanjenja protoka zraka u obliku iznenadnog napada kašlja, pištanja i stezanja u grudima (Jakopović, 2013).

Moguće komplikacije bronhijalne astme su: anafilaktička reakcija, disajni i srčani zastoj, pneumonija, plućni edem, plućne embolije i tromboze, akutno i hronično plućno srce, pneumotoraks, hronična plućna insuficijencija, itd... (Tadžer et al., 1985).

Hronična opstruktivna plućna bolest (HOPB) je jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu, a karakteriše je ograničen protok vazduha što je najčešće progresivno i udruženo sa poremećenim odgovorom pluća na štetne gasove i čestice. Nastaje mješavinom bolesti malih disajnih puteva i destrukcijom parenhima, a ako se nastavi izlaganje štetnim agensima ovo može biti veoma progresivna bolest. Simptomi ovog oboljenja su hronični kašalj, hronično stvaranje sputuma i dispnoja (Štefanac, Grabovac, 2013).

Riziko faktori za nastanak astme i hronične opstruktivne plućne bolesti su u najvećem procentu izloženost štetnim česticama: pušenje, profesionalna izloženost, aerozagađenje...(Ivković-Jureković, 2006).

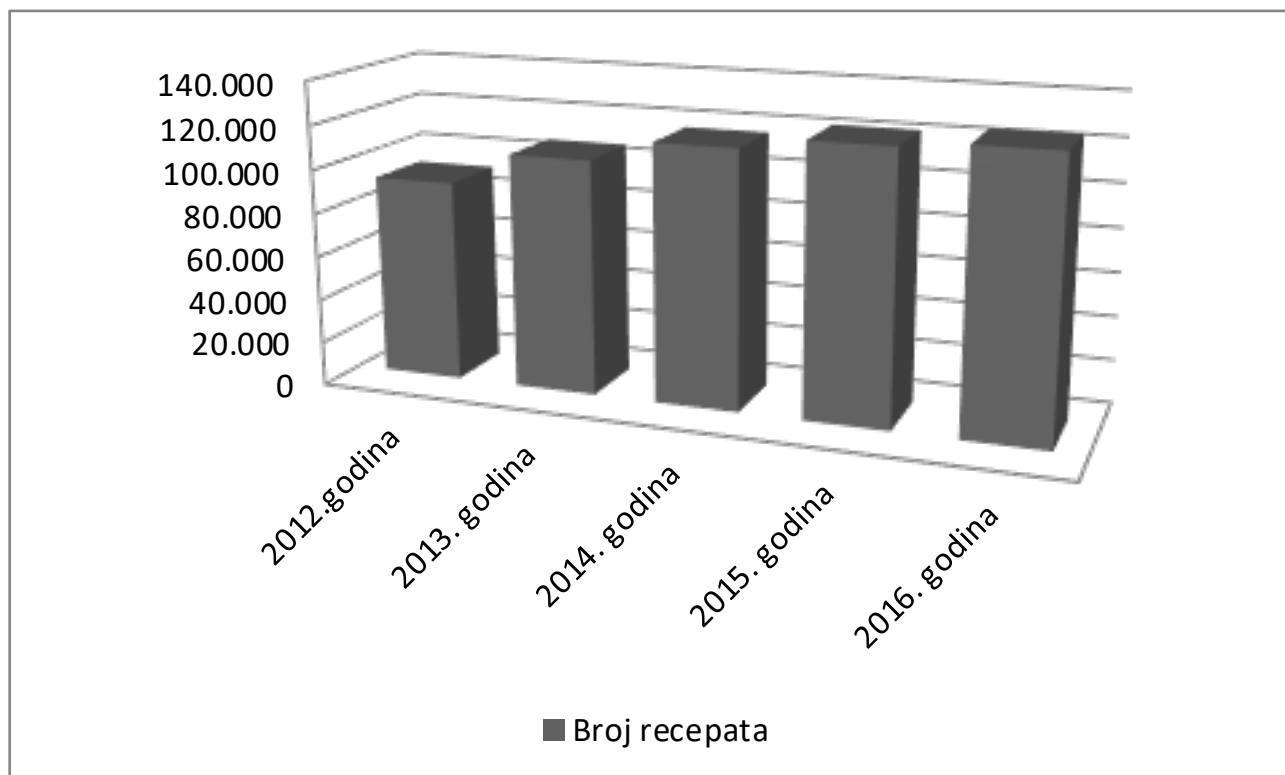
Potrošnja lijekova, kao pokazatelj zdravstvenog stanja populacije i ocjena racionalnosti propisivanja i primjene istih, može se pratiti na osnovu realizovanih lijekova. Jedinica mjere je potrošnja izražena u definisanim dnevnim dozama (DDD). DDD je prosječna dnevna doza održavanja terapije, za lijek propisan odrasloj osobi za posmatranu indikaciju prema ATC/DDD klasifikaciji. Metodologija DDD je prikladna za upoređivanje upotrebe lijekova na različitim nivoima jer omogućava mjerenje izloženosti izabrane populacije određenim lijekovima ili farmakološkim grupama lijekova (Aščerić, 2008).

MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

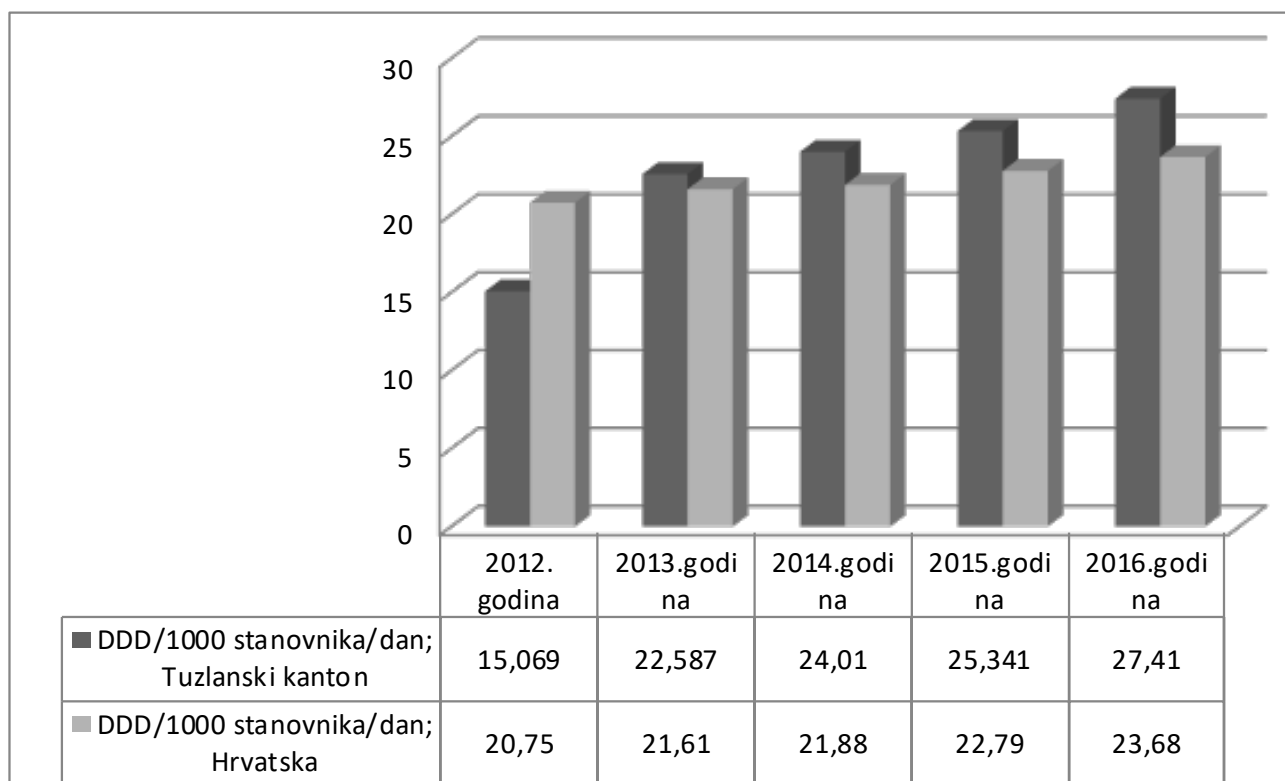
Istraživanje se vršilo na teritoriji Tuzlanskog kantona na osnovu prikupljenih podataka o potrošnji ovih lijekova od 2012. do 2016. godine. Za liječenje opstruktivnih bolesti disajnih puteva na esencijalnoj listi lijekova Tuzlanskog kantona ljekari su propisivali agoniste beta-adrenoreceptora, glukokortikoide, ksantine i agoniste leukotrienskih receptora. Podaci su dobiveni iz baze ZZO TK i statistički obrađeni uz pomoć EpiInfo programa.

Vrsta istraživanja je retrospektivna analiza potrošnje lijekova za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva. Poređenje je vršeno sa podacima dobivenim od HALMED-a, a rezultati su prikazani grafički i izraženi brojem DDD/1000 stanovnika/dan.

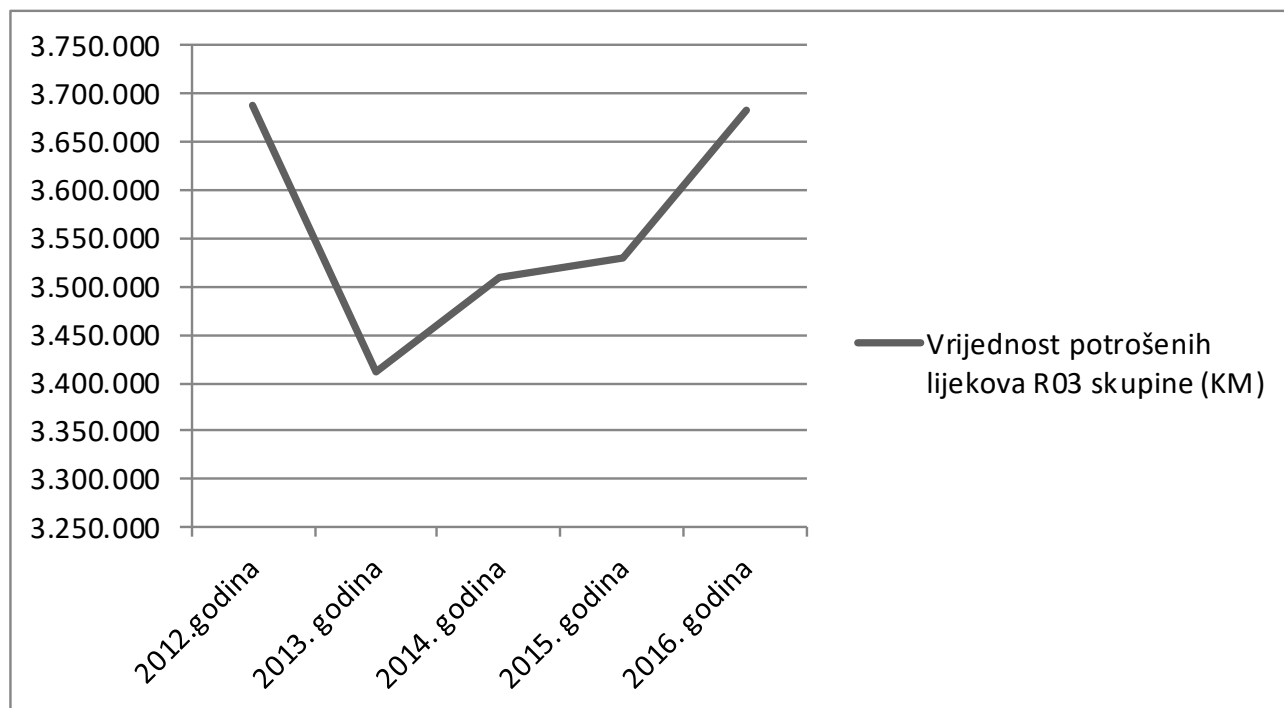
REZULTATI ISTRAŽIVANJA



Grafikon 1.: Grafički prikaz broja realizovanih recepata lijekova za liječenje opstruktivnih bolesti disajnih puteva (R03 skupina) od 2012. do 2016. godine za područje TK.



Grafikon 2.: Grafički prikaz DDD/1000/dan lijekova R03 skupine sa esencijalne liste lijekova od 2012. do 2016. godine za područje TK i Hrvatske.



Grafikon 3.: Grafički prikaz vrijednosti potrošenih lijekova (KM) R03 skupine sa esencijalne liste od 2012. do 2016. godine za područje TK.

U strukturi potrošnje lijekova sa esencijalne liste lijekova u 2012. godini R03 skupina učestvuje sa 9,66% ukupne potrošnje lijekova (3659387 KM). Ukupan broj recepata je iznosio 92075. Najveće učešće u okviru ove grupe imao je lijek salmeterol+flutikazon (R03AK06) i čini 5,43% ukupne potrošnje lijekova sa esencijalne liste.

U 2013. godini lijekovi za liječenje astme su realizovani u finansijskom iznosu od 3407972 KM tj. 6,87% manjem u odnosu na one iz 2012. godine i tako su činili 8,79% od ukupne potrošnje lijekova po ATC-u. Ukupan broj realizovanih recepata se povećao za 16,52% u odnosu na prethodnu godinu. Najviše se propisivao salmeterol+flutikazon i činio je 4,75% ukupne potrošnje lijekova sa esencijalne liste.

Lijekovi za liječenje astme u 2014. godini realizovani su u iznosu 3506249 KM a to je za 2,88% više u odnosu na prethodnu godinu. Ukupan broj realizovanih recepata se povećao za 9,26%. Najviše se propisivao salmeterol+flutikazon i činio je 4,67% ukupne potrošnje lijekova sa esencijalne liste lijekova TK za 2014. godinu.

U 2015. godini R03 skupina je realizovana u iznosu od 3526731 KM, odnosno za 0,58% više u odnosu na prethodnu godinu, dok se broj recepata povećao za 4,57%. Najviše se propisivao salmeterol+flutikazon a to je 4,80% ukupne potrošnje svih lijekova sa esencijalne liste.

U 2016. godini ovi lijekovi su realizovani u iznosu od 3684021 KM, tj. 4,46% više u odnosu na ostvarene u 2015. godini, a broj recepata se povećao za 2,25%. Najpropisivaniji lijek iz ove skupine je salmeterol+flutikazon.

Korištenjem Z-testa testirane su statističke hipoteze o postojanju razlike između proporcija dva osnovna skupa na temelju rezultata iz grafika o potrošnji lijekova na području TK. Kritična vrijednost Z-testa za nivo značajnosti od 0,05 je 1,96. Izračunate vrijednosti razlika u potrošnji

lijekova između susjednih godina su manje od kritične vrijednosti pa razlike nisu statistički značajne.

DISKUSIJA ISTRAŽIVANJA

Broj realizovanih recepata lijekova za liječenje ovih oboljenja proporcionalno raste svake godine (Grafikon 1). U 2013. godini broj propisanih recepata ovih lijekova se povećao za 16,5% u odnosu na 2012. godinu, u 2014. za 9,3% u odnosu na 2013., u 2015. godini za 4,6% u odnosu na 2014., i u 2016. godini za 2,3% u odnosu na prethodnu godinu.

Preračunavanjem definisanih dnevnih doza, kao odgovarajuće jedinice potrošnje aktivne supstance, dobiva se zapažen rast potrošnje ovih lijekova (Grafikon 2). Esencijalna lista u ispitivanim godinama nije imala bitne promjene, osim što su se uvodili pregledi i nalazi ljekara specijalista iz ove oblasti kao neophodan uvjet za propisivanje nekih lijekova, čime se zdravlju populacije i kontroli bolesti posvetila veća pažnja i dodatno ograničila potrošnja lijekova kao indirektni rezultat. Uprkos tome, potrošnja ovih lijekova je zabilježila porast svake godine.

Ispitivani lijekovi u Hrvatskoj su imali konstantan porast svake godine ali on nije bio toliko znan kao na području TK. Samo u 2012. godini Hrvatska je imala veću potrošnju lijekova od TK i od tada potrošnja raste proporcionalno, dok je na TK svake godine imala znatniji porast (Grafikon 2).

Od 2012. do 2016. godine potrošnja lijekova za liječenje opstruktivnih bolesti disajnih puteva na području TK povećala se za 81,9%, dok se za isti period u Hrvatskoj ova potrošnja povećala za 14,1%.

Cijene lijekova na esencijalnoj listi se mijenjaju pa tako uprkos povećanoj potrošnji aktivne supstance Zavod zdravstvenog osiguranja je u 2013. godini izdvojio manje sredstava za ove lijekove. U narednim godinama vrijednost lijekova u KM se povećavala shodno njihovoj potrošnji (Grafikon 3).

Izračunate vrijednosti razlika u potrošnji lijekova između susjednih godina su manje od kritične vrijednosti pa razlike nisu statistički značajne. Vrijednosti koje nisu statistički značajne ne znači da nisu praktično važne. Praktična značajnost zavisi od veličine razlike između vrijednosti dva parametra. Porast potrošnje lijekova za liječenje opstruktivnih bolesti disajnih puteva je očit i ne smije biti zanemaren.

Jedna od studija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) potvrdila je da je svaka osma smrt posljedica zagađenog zraka. Aerozagađenje je jedan od uzroka porasta incidence i prevalencije astme, HOPB-a, karcinoma pluća, upala gornjih i donjih disajnih puteva, alergija itd.. Najčešći zagađivači su ozon, azot dioksid, sumpor dioksid i ugljen monoksid. Djeluju tako što smanjuju plućnu funkciju, pojačavaju respiratorne simptome i bronhijalnu hiperreaktivnost, rizik od nastanka astme i smrtnost od raka pluća (Matanić et al., 2009).

Tuzlanski kanton ima termoelektranu sa starom tehnologijom, koja nema uređaj za odsumporavanje pa godišnje emitira 50 000 tona sumpor dioksida u atmosferu; jezero Modrac doprinosi pojačanoj vlažnosti zraka, a nerekulturni površinski kopovi rudnika doprinose negativnom uticaju ruže vjetrova i pojačanom zadržavanju magle, koja sa sobom nosi čestice štetne za respiratorni sistem i zdravlje stanovništva. Loše životne navike i široka zastupljenost pušenja među stanovništvom TK su još jedan od riziko-faktora za nastanak respiratornih oboljenja.

Tuzlanska regija ima značajne rezerve uglja za koje se smatra da bi mogle potrajati 200 do 250

godina. Ove rezerve se procjenjuju na 316 miliona tona mrkog uglja i 2,66 milijardi tona lignita, što iznosi 24% ukupnih zaliha mrkog uglja i 66% ukupnih zaliha lignita u Bosni i Hercegovini. Rudnici su suočeni sa tehničkim i ekonomskim problemima, koji odražavaju konkurentsku borbu proizvodnje električne energije u termoelektranama (Merić, 2011; Kazagić et al., 2012).

Podaci o kvalitetu zraka dobiveni sa mjernih stanica za praćenje zagađenja zraka u Tuzlanskoj regiji u odnosu na termoelektrane pokazuju značajan broj prekoračenja alarmantnih nivoa (Musemić R et al., 2012). Kvalitet zraka tokom sezone grijanja na području Tuzle doseže II i III kategoriju na državnom nivou (zagađen i veoma zagađen zrak), sa prekoračenjem dozvoljenog nivoa SO₂ tri do četiri puta iznad dozvoljene koncentracije (Hadžić et al., 2009).

Postojeća elektrana u Tuzli ima visoku stopu emisije štetnih gasova. Procjenjuje se da je ovaj pogon povezan sa gubitkom 4.918 godina očekivanog životnog vijeka širom Evrope svake godine, a također i za različite štetne pa i smrtne posljedice. Ukupno, uz prilagođavanje procjene Bosanskim uslovima, ovi i drugi uticaji na zdravlje se procjenjuju na 99 miliona EUR/godišnje, na osnovu trenutnih vrijednosti radnog dana. U periodu od 2015. do 2030. godine se procjenjuje da će pogoni u Tuzli i Banovićima izazvati kumulativni uticaj od 39.260 godina gubitka očekivanog životnog vijeka, brojne smrtne slučajeve i ukupnu štetu u iznosu od 810 miliona EUR (Holland, Pranjčić, 2013).

Evropska mreža, koja se bavi uticajem onečišćenja okoliša na zdravlje ljudi, (HEAL) objavila je istraživanje iz augusta 2003. godine, kada je usljed nesreće došlo do prekida proizvodnje električne energije u Kanadi i SAD-u. Dokazali su da je samo 24 h nakon prekida rada zabilježeno 90% manje koncentracije sumpor dioksida i 70% manje emitiranih čestica.

ZAKLJUČCI

Broj propisanih recepata lijekova koji se propisuju za liječenje opstruktivnih bolesti disajnih puteva proporcionalno raste svake godine. Preračunavanjem definisanih dnevnih doza, kao odgovarajuće jedinice potrošnje aktivne supstance, dokazan je zapažen rast potrošnje ovih lijekova.

Ispitivani lijekovi u Hrvatskoj su imali konstantan porast svake godine ali on nije bio toliko znan kao na području TK. Samo u 2012. godini Hrvatska je imala veću potrošnju lijekova od TK i od tada potrošnja raste proporcionalno, dok je u TK svake godine imala znatniji porast.

Cijene lijekova na esencijalnoj listi se mijenjaju pa tako uprkos povećanoj potrošnji aktivne supstance Zavod zdravstvenog osiguranja je u 2013. godini izdvojio manje sredstava za ove lijekove. Za ostale godine vrijednost lijekova u KM raste proporcionalno njihovoj potrošnji.

Izračunate vrijednosti razlika u potrošnji lijekova između susjednih godina su manje od kritične vrijednosti pa razlike nisu statistički značajne. Međutim, porast potrošnje lijekova za liječenje opstruktivnih bolesti disajnih puteva je očit i ne smije biti zanemaren. Ovo istraživanje je pokazalo da je pored preduzimanja medikamentoznih mjera neophodno raditi i na otklanjanju uzroka oboljenja.

Aerozagađenje je jedan od glavnih uzroka porasta incidence i prevalence astme, HOPB-a, karcinoma pluća, upala gornjih i donjih disajnih puteva, alergija itd.. Najčešći zagađivači su ozon, azot dioksid, sumpor dioksid i ugljen monoksid.

Problem aerozagađenja na TK uzrokovan sumpor dioksidom koji nastaje u termoelektrani bio bi

znatno smanjen ugradnjom uređaja za odsumporavanje. Toplifikacija i smanjenje broja individualnih ložišta bi dodatno pomoglo rješavanju ovog problema a pooštavanje propisa, inspekcijski nadzor i kažnjavanje velikih zagađivača u krajnjem slučaju bi mogle biti neke od preduzetih mjera.

Regulisanje korita rijeka na području TK i jezera Modrac bi smanjilo pojačanu vlažnost zraka. Rekultivisanje površinskih kopova rudnika bi doprinijelo boljem strujanju zraka i pozitivnom uticaju ruže vjetrova te manjem stvaranju i zadržavanju magle, koja u sebi sadrži čestice štetne po zdravlje ljudi.

Pozitivni zakonski propisi iz oblasti zaštite životne sredine bi mogli pomoći formalnim i neformalnim grupama u realizaciji njihovih napora i aktivnosti u stvaranju zdravije životne sredine.

Podrška u razvoju politika zdravog življenja, promocija zdravlja i prevencija bolesti su kod nas, nažalost, zanemareni domeni. Akreditacijski standardi za timove porodične medicine, kao mjesta prvog i najčešćeg kontakta građanstva sa zdravstvenom zaštitom, zahtijevaju preventivne aktivnosti zaštite i unapređenja zdravlja stanovništva edukacijama o štetnosti pušenja i pravilima ponašanja prilikom izloženosti štetnom agensu.

LITERATURA

1. Aščerić M, (2008). Farmakografija sa osnovama farmakoterapije. Tuzla. str.100-104.
2. AKAZ, (2014). Standardi za timove porodične/obiteljske medicine. Sarajevo.
3. Hadžić D, Mladina N et al., (2009). Zagađenje zraka i trendovi hospitaliziranja djece sa bronhijalnom opstrukcijom u Tuzlanskom kantonu. Medicinski Arhiv 63 (3): 146-150.
4. Holland M, Pranjić N, (2013). Uticaj postojećih i planiranih termoelektrana u Tuzlanskom regionu na zdravlje stanovništva. Centar za ekologiju i energiju. Tuzla.
5. http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=potrosnja_lijekova
6. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
7. <http://www.zzotk.ba/>
8. Ivković-Jureković I, (2006). Astma - epidemiologija, čimbenici rizika i patofiziologija. Paediatrica Croatica, Vol. 50 No.4. Zagreb.
9. Jakopović M, (2013). Značenje malih dišnih puteva u astmi. Medicus, Vol. 22 No.1. Zagreb.
10. Jungić S, Tubić B, (2011). Registar lijekova u BiH, XI izdanje. Agencija za lijekove i medicinska sredstva, Banja Luka.
11. Kazagić A, Musić M, Aganović E, (2012). Energetska efikasnost u EP BiH – aktuelna situacija, aktivnosti i projekcije do 2030. ENERGA, međunarodna konferencija, Tuzla 7-8 juni, 2012.
12. Matanić D, Flego V et al., (2009). Kronična opstruktivna plućna bolest - multisistemska bolest. Medicina Fluminensis, Vol.45 No1. Rijeka.
13. Merić J, (2011). Novi investicioni ciklus u JP EP BiH sa posebnim osvrtom na izgradnju zamjenskog bloka 7- 450 MW. JP Elektroprivreda Bosne i Hercegovine; p 1-32.

14. Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo, Institut za naučnoistraživački rad i razvoj kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, (2005). Vodič za bronhijalne astme. Sarajevo.
15. Ministarstvo zdravstva i socijalne zaštite Republike Srpske, (2004). Klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu, Beograd.
16. Musemić R, Šahman-Salihbegović S, Ahmetović N, (2012). Simulation of pollutant transport and assessment of impacts on human health. Journal of Trends in development of machinery and Associated Technology, 16 (1):159-62.
17. Štefanac S, Grabovac I, (2013). Radna terapija osoba oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti. Medicus, Vol. 22 No.2. Zagreb.
18. Tadžer I, Atanacković D, Belesin B, et al. (1985). Specijalna patološka fiziologija. 3. izdanje. Beograd-Zagreb, Medicinska knjiga.
19. Varagić V, Milošević M, (2012). Farmakologija, XXIII izdanje. Beograd.
20. WHO Collaborating Centre for Drug statistics Methodology, (2012). Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo.

THE INFLUENCE OF AIR POLLUTION ON OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES IN TUZLA CANTON

Halida Mahmutbegović

PZU „Ibn Sina“, Ismeta Mujezinovića 29, 75000 Tuzla; Bosna i Hercegovina

ABSTRACT

INTRODUCTION

Air pollution is one of the causes of incidence and prevalence of respiratory diseases (asthma, HOPB, inflammation of the upper and lower respiratory tract), allergies, cardiovascular, carcinogenic diseases, etc. One of the consequences is, also, the increased consumption of drugs. The main monitoring method of the total drug consumption is the use of the ATC/DDD drug classification system.

AIM

Drug consumption monitoring for the treatment of obstructive airway diseases in order to take appropriate steps to improve the health status of the population.

MATERIALS AND METHODS

Type of research is a retrospective analysis of drugs consumption for the treatment of obstructive airway diseases. The study was carried out on the territory of Tuzla Canton on the basis of prescribed drugs consumption from 2012 to 2016. They are statistically analyzed with EpiInfo program and z-test. The comparison is done with data obtained from HALMED. Results are displayed graphically.

RESULTS

In 2013, in the area of TK the number of prescriptions compared to 2012 increased by 16.5%, in 2014 compared to 2013 by 9.3%, in 2015 compared to 2014 by 4.6%, in 2016 by 2.3% compared to the previous year. From 2012 to 2016, drug consumption for the treatment of obstructive airway diseases in the TK area increased by 81.9% DDDs, while for the same period in Croatia this consumption increased by 14.1%. In 2013, Health Insurance Institute allocated less funds for these drugs, and after that value of drugs in KM is growing in proportion to their consumption.

CONCLUSIONS

The number of prescriptions for the treatment of obstructive airway diseases have the annual growth. These drugs in Croatia had a constant increase every year, but it was not as significant as in the area of TK. This paper has shown that, in addition to taking medicinal measures, it is necessary to work on the elimination of the disease causes. The problem of air pollution on the TK would be significantly reduced by the installation of desulphurization plants in the thermal power plant, heating, re-cultivation of mine mines, regulation of river beds, inspection of large polluters, and support in the development of healthy life policies.

Key words: asthma, HOPB, air pollution, drugs, DDD.

¹ e-mail: halida_mahmutbegovic@hotmail.com

ODABRANI FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ NEALKOHOLNE BOLESTI MASNE JETRE PRAĆENI KOD RADNIKA NA BENZINSKIM STANICAMA

Sanja Brekalo-Lazarević^{1,2}, Aida Begić³, Zahida Ademović⁴, Suljo Kunić²

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 1, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

² Medicina rada, Dom zdravlja "Dr Mustafa Sehic", 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

³ Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosna Hercegovina

⁴ Tehnološki fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Izvorni znanstveni rad

Sažetak

Profesionalna izloženost organskim otapalima se dovodi u vezu s povećanim rizikom za razvoj nealkoholne bolesti masne jetre (NAFLD). Od ranije je poznato da je NAFLD u bliskoj vezi s pretilošću i dijabetesom tipa 2, stoga se povišene koncentracije triglicerida, holesterola i glukoze smatraju značajnim faktorima rizika.

Cilj ove presječne studije je bio praćenje navedenih faktora rizika kod radnika na benzinskim stanicama, koji su u radnom okruženju izloženi parama benzina i uspoređivanje sa osobama koje nisu izložene parama benzina.

Eksperimentalnu grupu čini 89 radnika na benzinskim stanicama u Tuzlanskom kantonu, starosti između 24 i 63 godine, od kojih je 84 muškarca i 5 žena, dok 55 zaposlenika koji obavljaju administrativne poslove i nisu izloženi isparavanjima benzina predstavljaju kontrolnu grupu, starosti između 33 i 65 godina, od kojih je 34 muškarca i 13 žena. Svim subjektima je određen nivo holesterola, triglicerida i glukoze u krvi, te utvrđen indeks tjelesne mase (BMI).

Zabilježen je značajno veći BMI kod radnika na benzinskim stanicama u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$) (23,6 % i 16,4 % sa $BMI \geq 30$ kg m⁻² i 6,7 % i 1,8 % na granici pretilosti, respektivno). Koncentracije glukoze i holesterola su unutar referentnih vrijednosti i nema statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu. Vrijednost triglicerida se značajno razlikuje u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,003$) i medijan triglicerida je iznad granice referentne vrijednosti ($2,1 \pm 1,59$ mmol L⁻¹ za radnike na benzinskim stanicama i $1,53 \pm 1,45$ mmol L⁻¹ za kontrolu). Povišen nivo triglicerida je zabilježen kod 61,8 % radnika na benzinskim stanicama.

Dobiveni rezultati pokazuju značajne promjene u metabolizmu glukoze i triglicerida kod radnika na benzinskim stanicama što ukazuje na potrebu za ultrazvučnim pregledom abdomena u cilju uspješnije predikcije pojave masne jetre i zaštite zdravlja radnika. Preliminarni rezultati će poslužiti u prospektivnoj studiji za procjenu profesionalne izloženosti organskim otapalima kao eventualnom neovisnom uzročniku NAFLD.

Ključne riječi: BMI, holesterol, trigliceridi, glukoza, organska otapala, profesionalna izloženost

Abstract

Occupational exposure to organic solvents may be an independent risk factor for the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). It is well known that NAFLD is strongly associated with obesity and type 2 diabetes. Thus, above reference values of triglycerides, cholesterol and glucose are considered as risk factors for NAFLD development.

The aim of this cross-sectional study was the assessment of the selected risk factors among workers occupationally exposed to petrol in comparison to non-exposed workers.

The experimental group consisted of 89 petrol station workers including 84 male and 5 female subjects, aged between 24 and 63. The control group consisted of 55 administrative workers, which are not occupationally exposed to organic solvents, including 34 male and 13 female subjects, aged between 33 and 65. Cholesterol, triglycerides and glucose levels were simultaneously determined from the blood of all the subjects, and body mass index (BMI) was determined as well.

BMI was significantly higher in petrol station workers compared to control group ($p < 0.01$) (23.6% and 16.4% subjects with $BMI \geq 30 \text{ kg m}^{-2}$ and 6.7% and 1.8% borderline obese, respectively). Glucose and cholesterol levels were found to be within the reference values and there is no significant difference compared to control group. Triglycerides level was significantly different compared to control group ($p < 0.003$) ($2.1 \pm 1.59 \text{ mmol L}^{-1}$ for petrol station workers and $1.53 \pm 1.45 \text{ mmol L}^{-1}$ for control group). The triglycerides median was above reference value in 61.8% of petrol station workers.

As NAFLD is strongly associated with obesity and accumulation of triglycerides within hepatocytes, high percentage of obese petrol station workers with abnormal triglycerides level indicates a request for abdominal ultrasonographic scanning with a purpose for a more successful prediction of NAFLD occurrence and health protection. Preliminary results will be used in the prospective study for the assessment of occupational exposure to organic solvents as an independent factor in NAFLD development.

Keywords: BMI, cholesterol, triglycerides, glucose, organic solvents, occupational exposure

UVOD

Nedavne studije pokazuju da profesionalna izloženost organskim otapalima može biti neovisni uzročnik povećanog rizika za razvoj nealkoholne bolesti masne jetre (*non-alcoholic fatty liver disease*- NAFLD) (Lundquist i sar., 1999; Brautbari Williams, 2002; Turk iMacan, 2010). Iako je od ranije poznato da je NAFLD najčešći uzročnik disfunkcije jetre kod opšte populacije (Armstrong isar., 2012; Lilfordisar., 2013), nema dovoljno dokaza o incidence njene pojave kod radnika koji su profesionalno izloženi organskim otapalima.

NAFLD karakteriše povećana akumulacija lipida u jetri bez prekomjernog unosa alkohola koji je poznati uzročnik pojave masne jetre (Sanyal, 2002). PojavaNAFLD je u bliskojvezi spretilošću, budući da pretilost dovodi do jetrene inzulinske rezistencije i izmijenjene sinteze lipida (Byrne, 2013). Poremećaj u metabolizmu dalje vodi ka akumuliranju masnih kiselina i triglicerida u jetri, odnosno ouzrokuje tzv. metabolički sindrom (Farrell iLarter, 2006).Dijabetes tipa 2 se takođe dovodi u vezu sa NAFLD (Marchesiniisar., 2001; Adams isar., 2005; Ansteeisar., 2013).

Jetra je usljed svog položaja u tijelu i uloge u biotransformaciji endogenih i egzogenih komponenti podložna hemijskom oštećenju i dovodi se u vezu sa profesionalnom izloženosti velikom spektru industrijskih hemikalija kao što su lakoisparljiva organskao tapala, perzistentni organski polutanti, pesticidi i drugi spojevi (Cave isar., 2011).

Benzin predstavlja kompleksnu mješavinu organskih komponenti, od kojih najmanje 15 uzrokuje štetne efekte, među kojima su benzen, toluen iksileninaftalen (ATSDR, 1995). Radnici na benzinskim pumpama su izloženi benzinu inhalacionim i dermalnim putem, naročito ukoliko ne koriste zaštitnu opremu. Najvećim dijelom udahnuti benzin biva eliminisan u nepromijenjenom obliku putem izdisaja. Dio dospijeva putem krvi u jetru gdje određene komponente benzina podliježu metaboličkoj transformaciji u reaktivne komponente. Mnogi štetni efekti zabilježeni usljed ekspozicije benzinu mogu se pripisati prisustvu benzena u njegovom sastavu. Iako su odranije poznati negativni efekti benzenanana centralni nervni i respiratorni sistem, nema dovoljno studija o njegovim efektima na jetru nakon inhalacione ekspozicije. Zapravo su poznati sistemski efekti usljed akutne ekspozicije visokim dozama, dok su oskudni rezultati o efektima usljed hronične ekspozicije malim dozama. Studije na životinjama su prethodno ukazale na pojavu nekrozeihemoragije kod tumora na jetri miševa hronično izloženih parama benzina (ATSDR, 1995).

Identifikovati pacijente s uznapredovalom bolesti masne jetre predstavlja klinički izazov usljed njene indolentne asimptomatične prirode. Abnormalni testovi funkcije jetre zabilježeni su i kod pacijenata kod kojih nije bilo jasnog kliničkog znaka ili simptoma bolesti jetre (Armstrong, 2012). Ciljove presječne studije je bio praćenje faktora rizika za razvoj NAFLD (povišene vrijednosti holesterola, triglicerida i glukoze u krvi) kod radnika na benzinskim stanicama koji su u radnom okruženju izloženi parama benzina. Prikazani preliminarni rezultati će biti korišteni u prospektivnoj studiji sa ciljem pobliže procjene profesionalne izloženosti organskim otapalima kao eventualnom neovisnom uzročniku NAFLD.

MATERIJAL I METODE

Dizajn studije

Studija je dizajnirana kao presječna i sprovedena u Domuzdravlja "Dr. Mustafa Šehović" u Tuzli, Bosna i Hercegovina uz odobrenje etičkog komiteta Doma zdravlja. Svi testirani subjekti su dali pismene saglasnosti. Eksperimentalnu grupu čini 89 radnikana benzinskim stanicama u Tuzlanskom kantonu, starosti između 24-63 godine, od kojih je 84 muškarca i 5 žena Kontrolnu grupu čini 55 zaposlenika koji obavljaju administrativne poslove i nisu izloženi isparavanjima benzina, te imaju drugačije životne navike i profesionalne aktivnosti, starosti između 33-65 godina, od kojih je 34 muškarca i 13 žena.

Odabrani parametri

Demografski i profesionalni podaci o ispitanicima uključuju: spol, starost, tjelesnu masu, visinu, indeks tjelesnemase (BMI- *body mass index*) iradnistaž. BMI je definisan kao tjelesna masa ispitanika u kilogramima podijeljena s kvadratom visine u metrima(kg m^{-2}). Pretilost je definisana kao $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg m}^{-2}$. Svim subjektima je određen nivo holesterola, triglicerida i glukoze u krvi. Krvne pretrage su rađene standardnim procedurama u biohemijskom laboratoriju Doma zdravlja primjenom automatskog biohemijskog analizatora i standardnih laboratorijskih procedura. Referentne vrijednosti za odabrane parametre su sljedeće: glukoza $4,0\text{-}6,0 \text{ mmol L}^{-1}$,holesterol $0\text{-}5,2 \text{ mmol L}^{-1}$ i trigliceridi $0\text{-}1,7 \text{ mmol L}^{-1}$.Dijabetes tipa 2 je definisan kod pacijenata sa dokumentovanom historijom bolesti i primjene antidijabetika.

Statistička obrada podataka

Za karakterizaciju studije je primjenjena deskriptivna statistika (statistički program SPSS 13.0). Neparametrijski Mann-Whitney U test je korišten za statističku obradu podataka. Kliničke varijable su izražene kao medijani i interkvartilni raspon (*interquartile range- IQR*).Kategorijske varijable su prikazane kao brojevi i procenti. Statističke razlike su smatrane značajnim za $p < 0,05$.

REZULTATI I DISKUSIJA

Ispitanici u obje grupe se nisu značajno razlikovali prema starosti ($45,85 \pm 9,74$ godina za radnike na benzinskim stanicama i $46,56 \pm 9,54$ godina za kontrolnu grupu). Radni staž ispitanika na benzinskim stanicama iznosi: 15 ispitanika < 15 godina, 35 ispitanika između 11-20 godina, 18 ispitanika između 21-30 godina i 21 ispitanik između 21-40 godina. Rezultati krvnih pretraga su prikazani u Tabeli 1.

Tabela 1. Biohemijski parametri krvi radnika na benzinskim stanicama i kontrolne grupe.

Parametar		Median	25-75 Percentile	Minimum	Maximum	STD
Glukoza (mmol/l)	Kontrola	5,4	5,15-5,9	4,4	8,9	0,85
	Radnici na benzinskim stanicama	5,4	5-5,8	4	17	1,85
Holesterol (mmol/L)	Kontrola	6,05	5,23-6,7	3,8	9,2	1,06
	Radnici na benzinskim stanicama	5,9	4,9-6,6	3,4	8,5	1,19
Trigliceridi (mmol/L)	Kontrola	1,53	1,23-2,35	0,7	9,39	1,45
	Radnici na benzinskim stanicama	2,1	1,5-3,4	0,7	7,8	1,59

Ukupno 5 radnika na benzinskim stanicama je imalo postavljenu dijagnozu dijabetesa tipa 2 kod uključivanja u istraživanje i kod njih je zabilježen i povišen nivo glukoze u krvi iako redovno uzimaju propisane lijekove. Takođe, iako je povišen nivo glukoze zabilježen kod još 6 radnika na

benzinskim stanicama, medijan vrijednosti glukoze je u granicama referentnih vrijednosti ($5,4 \pm 1,85$ mmol L⁻¹) i nema statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu, gdje je kod 10 ispitanika takođe zabilježen povišen nivo glukoze (Tabela 1).

Nije zabilježena značajna razlika u vrijednosti holesterola u poređenju s kontrolnom grupom (Tabela 1). Povišen nivo holesterola je zabilježen kod 59 radnika na benzinskim stanicama (66,3 %) i 38 radnika kontrolne skupine (69,0 %). Medijan vrijednosti holesterola je unutar granica referentnih vrijednosti u obje grupe (Tabela 1).

Nasuprot tome, vrijednost triglicerida kod radnika na benzinskim stanicama se značajno razlikuje u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,003$) (Tabela 1) i medijan vrijednosti je iznad granica referentnih vrijednosti ($2,1 \pm 1,59$ mmol L⁻¹ za radnike na benzinskim stanicama i $1,5 \pm 1,45$ mmol L⁻¹ za kontrolnu grupu) (Tabela 1). Povišen nivo triglicerida je zabilježen kod 55 radnika na benzinskim stanicama (61,8 %) i 22 radnika kontrolne grupe (40 %).

Zabilježen je značajno veći BMI kod radnika na benzinskim stanicama u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$) (Tabela 2). Od 89 radnika na benzinskim stanicama kod 21 radnika je zabilježen BMI ≥ 30 kg m⁻² (23,6 %), a 6 radnika je bilo na granici pretilosti (6,7 %). Medijan vrijednosti BMI je ostao u granicama referentnih vrijednosti ($28 \pm 3,54$ kg m⁻²) (Tabela 2). Od 55 zaposlenika kontrolne skupine kod 9 je zabilježen BMI ≥ 30 kg m⁻² (16,4 %), a 1 je bio na granici pretilosti (1,8 %) (Tabela 2).

Tabela 2. BMI radnika na benzinskim stanicama i kontrolne grupe.

Parametar		Median	25-75 percentil	Minimum	Maximum	STD
BMI kg m ⁻²	Kontrola	25	23-28	16	37	4,29
	Radnici na benzinskim stanicama	28	25,6-30	23	41	3,54

Rezultati su u saglasnosti sa prethodnim istraživanjima koji upućuju na akumulaciju triglicerida unutar hepatocita usljed poremećaja metabolizma (Yu i Wang, 2017).

ZAKLJUČAK

Uzimajući u obzir da je razvoj NAFLD u bliskoj vezi sa pretilošću, stanjem koje može izazvati poremećaj u snabdijevanju ćelija energijom, formiranju, utrošku, β -oksidaciji i odlaganju triglicerida, visok procenat pretilih radnika na benzinskim stanicama koji su imali i povišene vrijednosti triglicerida ukazuje na potrebu za ultrazvučnim pregledom abdomena u cilju uspješnije predikcije pojave masne jetre i zaštite zdravlja radnika.

LITERATURA

Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al (2005) The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 129:113-21.

Anstee QM, Targher G, Day CP (2013) Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:330-44.

Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L et al (2012) Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 56:234-40.

ATSDR (1995) Toxicological profile for gasoline. U.S. Department of Health and Human Services
Brautbar N, Williams J II (2002) Industrial solvents and liver toxicity: risk assessment, risk factors
and mechanisms. *Int J Hyg Environ Health* 2056:479-91.

Byrne CD (2013) Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Nutr Soc*
14:1-8.

Cave, M, Falkner KC, McClain CJ (2011) Occupational and Environmental Liver Disease. In:
Boyer T, Manns M, Sanyal A (Eds.) *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*.
6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; p.476-92.

Farrell GC, Larter CZ (2006) Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis.
Hepatology 43 (2 Suppl 1):S99-S112.

Lilford RJ, Bentham L, Girling A et al (2013) Liver Evaluation Testing Strategies (BALLETS): a
prospective cohort study. Southampton (UK): NIHR Journals Library

Lundqvist G, Flodin U, Axelson O (1999) A case-control study of fatty liver disease and organic
solvent exposure. *Am J Ind Med* 35:132-6.

Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al (2001) Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the
metabolic syndrome. *Diabetes* 50:1844-50.

Sanyal AJ (2002) AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*
123(5): 1705-1725.

Turk R, Macan J (2010) Nealkoholna bolest masne jetre kao posljedica profesionalne izloženosti
organskim otapalima. *Sigurnost* 52:245-50.

Yu TY, Wang CY (2017) Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism.
J Diabetes Investig. 8:735-47.

PROCJENA ZDRAVSTVENOG RIZIKA OD IZLOŽENOSTI SUMPOR DIOKSIDU

Maida Šljivić Husejnović^{1*}, Merima Hamzić²

¹ Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

² PZU OS-pharm, Prnjavor b.b., 75260 Kalesija, Bosna i Hercegovina

Izvorni znanstveni rad

Sažetak

Zagađenje zraka predstavlja globalni i regionalni okolišni i zdravstveni problem. Jedan od najvažnijih polutanata u zraku je sumpor dioksid (SO₂) čije se toksične manifestacije prvenstveno očituju na nivou respiratornog sistema. Zabrinutost zbog velikog aerozagađenja tuzlanskog područja je podstakla studiju procjene zdravstvenog rizika usljed izloženosti populacije SO₂. Cilj ove studije jeste utvrditi stepen aerozagađenja u Tuzli i determinističkom procjenom kvantifikovati rizik po zdravlje humane populacije (djece i odraslih) usljed izloženosti SO₂ primjenom odgovarajuće naučne metodologije.

Prosječne vrijednosti jednogodišnjeg praćenja koncentracija SO₂ u zraku za 2017. godinu su preuzeti sa oficijelne internet stranice Vlade Tuzlanskog kantona. Procjena ekspoziciji je provedena odvojeno za odrasle i djecu izračunavanjem prosječne dnevne doze (ADD) unesenog SO₂ inhalacionim putem. Integriranjem prikupljenih podataka, primjenom metode za procjenu zdravstvenog rizika preporučene od US EPA, izvršena je kvantifikacija rizika.

Rezultati naše studije ukazuju na učestala prekoračenja gornjih graničnih vrijednosti koncentracija SO₂ u zraku. Utvrđena je signifikantna razlika u koncentracijama SO₂ prije i u toku grejne sezone (F=281,51; p=0,00). Očekivano, kvantifikovacijom zdravstvenog rizika zabilježene su veće vrijednosti u toku grejne sezone. U poređenju sa odraslim, djeca predstavljaju osjetljiviju populacionu grupu sa 1,75 puta većim zdravstvenim rizikom usljed izlaganja SO₂. Iako su evidentne veće vrijednosti koncentracija SO₂ u zimskom periodu, vrijednost koeficijenta hazarda (HQ) je u oba posmatrana perioda kod obje populacione grupe bila iznad prihvatljivog limita (HQ>1).

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je aerozagađenje u Tuzli kompleksni problem kojem doprinose kako industrijske i saobraćajne emisije gasova, tako i individualna ložišta. Ova studija daje prve preliminarne podatke o zdravstvenim rizicima povezanim sa intoksikacijom SO₂ u Tuzli. Neophodno je integriranje svih dostupnih podataka i detaljna analiza svih prisutnih polutanata u zraku, te njihovo koreliranje sa incidencom pojavljivanja respiratornih i drugih oboljenja koja se dovode u vezu sa aerozagađenjem kako bi se definisale mjere za smanjenje uticaja na zdravlje ljudi i rizik sveo na prihvatljivu razinu.

Ključne riječi: deterministička procjena rizika, zdravlje, sumpor dioksid, Tuzla, aerozag

* Autor za korespodenciju: maida.sljivic-husejnovic@untz.ba

1. UVOD

Aerozagađenje podrazumijeva prisutnost jedne ili više tvari u zraku, kao što su aerosoli (prašina, dimovi, magle), plinovi i pare takvih osobina ili u takvim koncentracijama da mogu biti štetni za život i zdravlje ljudi i životinja, da mogu negativno utjecati na biljni svijet, na osjećaj udobnosti čovjeka te da mogu oštetiti predmete koji mu služe (Pranjić, 2006).

Sumpor dioksid (SO_2) je identifikovan kao ključni polutant naročito u zemljama u razvoju (Matoone i Diab, 2003), pored prašine (PM), ozona (O_3), azotnog dioksida (NO_2), ugljen monoksida (CO) i olova (Pb). Poznato je da koncentracije navedeni polutanata u zraku inače dobro koreliraju (Wilson 1996). Promjena koncentracije ovih polutanata dovodi do promjene kvaliteta zraka i do porasta potencijalno negativnih uticaja na zdravlje ljudi (Bernstein i sar, 2004).

Sumpor dioksid je nadražujući gas, bez boje, slatkastog okusa, gustine 2,551 [g/l], nije zapaljiv niti podržava gorenje. Nastaje sagorijevanjem fosilnih goriva, uglja i nafte. Posljedice nepotpunog sagorijevanja fosilnih goriva su dim i lebdedeće čestice. Dim izgara u okside sumpora, a oni emitovani u zrak čine smog. Smog je toksična magla, najpoznatija i najočitija forma zagađenja zraka i ima najštetniji utjecaj na zdravlje ljudi. U reakciji sa vodom i vodenom parom u vazduhu SO_2 gradi sumpornu kiselinu koja djeluje toksično i korozivno na biljni i animalni svijet, objekte i ljude (Pranjić, 2006).

Primarni izvor SO_2 je uglavnom rezultat antropogenih aktivnosti kao što su rad industrijskih postrojenja, spaljivanje otpada, individualna ložišta, motorna vozila sa unutrašnjim sagorijevanjem i dr. Prema podacima Evropske okolišne agencije, trideset sedam Evropskih zemalja vrši mjerenje i praćenje koncentracija SO_2 sa pokrivenošću preko 75% teritorije. Koncentracija SO_2 u Evropskim državama je generalno ispod gornjih vrijednosti koje bi mogle utjecati na zdravlje ljudi. U 2017. godini je zabilježenakoncentracija SO_2 iznad dozvoljenih vrijednosti na veoma malom broju mjernih stanica u Evropi. Većina tih mjernih stanica se nalazi u BiH (Air quality in Europe-2017 report). U BiH, a naročito Tuzli, već duži vremenski period je prisutan problem zagađenja zraka. Najveći zagađivač zraka je Termoelektrana (TE) Tuzla, sa zastarjelom tehnologijom, koja u svojoj proizvodnji godišnje spali oko milion tona uglja i između ostalog emituje oko 50 000 tona SO_2 usljed čega je kvalitet zraka tokom sezone grijanja na području Tuzle je narušen (Tais,2010). U zimskom periodu koncentracija SO_2 dostiže vrijednosti četiri do pet puta iznad maksimalno dozvoljene koncentracije (Vlada TK, 2018).

Sumpor dioksid je toksični gas sa značajnim neželjenim efektima na mnogim sistemima i organima. Neželjeni efekti obuhvataju stanja od manjih respiratornih iritacija gornjeg dijela respiratornog sistema do hroničnih respiratornih i srčanih bolesti, karcinoma pluća, akutnih respiratornih infekcija kod djece i hroničnog bronhitisa kod odraslih, otežavajući postojeće bolesti srca i pluća, te astmatične napade. Pored toga, kratkotrajna i dugotrajna izloženost SO_2 je takođe povezana sa preranom smrtnosti i smanjenjem očekivanog životnog vijeka (Kampa i Castanas 2008). Glavni put ekspozicije SO_2 je inhalacioni, a ciljni organi pripadaju respiratornom sistemu (WHO, 1999; ATSDR, 1998). Nakon inhalacije, SO_2 se absorbuje preko organa respiratornog sistema i distribuira u sve dijelove organizma, uključujući mozak i koštanu srž. Akutni toksični efekti ekspoziciji SO_2 obuhvataju otežano disanje i kratak dah (WHO, 1987; 1999; ATSDR, 1998; Lu, 1985), akutni bronhitis i bronhospazam (Koenig i sar., 1982) i hiperaktivnost dišnih puteva (Linn i sar., 1987). Hronični efekti uključuju hronični bronhitis (Jedrychowski, 1995), hroničnu opstruktivnu plućnu bolest i hronični bronhiolitis (Higgins i sar., 1995; Anderson i sar., 1998; WHO, 1999; ATSDR, 1998). Pored efekata na nivou respiratornog sistema, ekspozicija SO_2 je povezana i sa kardiovaskularnim oboljenjima (ATSDR, 1998; Wong i sar., 2002), reproduktivnim problemima (Dejmek i sar., 2000) te ukupnim mortalitetom (ATSDR, 1998; Brunekreef, 1995; Moolgavkar,

2000).

Do danas, proveden je veomamali broj studija o štetnim efektima po zdravlje ljudi usljed zagađenja zraka u Tuzli (Ahmetović 2007, Holland i Pranjić 2013, Pranjić 2006, Tais 2010). Evidentno je da nedostaju detaljni epidemiološki podaci koji bi ukazali na povezanost incidence pojavljivanja respiratornih i drugih oboljenja sa povećanim sadržajem SO₂ u zraku. Cilj ove studije jeste utvrditi stepen aerozagađenja u Tuzli i procijeniti rizik po zdravlje ljudi (djece i odraslog stanovništva) usljed izloženosti većem sadržaju SO₂ u zraku primjenom naučne metodologije determinističke procjene rizika.

2. MATERIJAL I METODE

Deterministička procjena rizika po zdravlje ljudi je procedura koja se koristi da bi se procijenili zdravstveni efekti koji mogu nastati kao rezultat ekspozicije ljudi polutantima iz okoliša ili drugim hemikalijama. Procjena rizika je proces koji se sastoji iz četiri koraka: identifikacije hazarda, procjene ekspozicije, procjene odnosa doza-odgovor i karakterizacije rizika (US EPA, 2001). Identifikacija hazarda je prvi korak u procjeni rizika čija je osnovna uloga identificirati hemikaliju koja je prisutna i može štetno djelovati na ljudsko zdravlje.

Drugi korak u procjeni rizika je procjena odnosa doza-odgovor na osnovu izlaganja hemikaliji u različitim koncentracijama. Jedan od najznačajnijih indeksa toksičnosti je referentna doza (RfD), koja je dobijena iz animalnih studija koristeći princip doze ispod praga djelovanja (No observable effect level - NOEL). Za interpolaciju rezultata i primjenu kod ljudi, uzimajući u obzir stepene nesigurnosti, RfD vrijednosti su 10-orostruko umnožene (US EPA 1989). Za potrebe ovog istraživanja korištene su vrijednosti RfD za SO₂ od 50 µg/m³ u skladu sa preporukama i vodičima za kvalitet zraka (WHO 1999) i važećim nacionalnim legislativama: Pravilnikom o načinu vršenja monitoringa kvaliteta zraka i definisanju vrsta zagađujućih materija, graničnih vrijednosti i drugih standarda kvaliteta zraka (Službene novine Federacije BiH, 2012) i Zakonom o zaštiti zraka (Službene novine Federacije BiH 2003, 2010).

U ovom istraživanju, procjena ekspoziciji SO₂ je provedena odvojeno za odrasle i djecu izračunavanjem prosječne dnevne doze (ADD) SO₂ unesenog inhalacionim putem. Odrasli i djeca su razmatrani posebno zbog postojanja velikih fizioloških i bihevioralnih razlika, prije svega povećane aktivnosti „ruke prema ustima“ kod djece (Wang i sar., 2005). Hronična ekspozicija SO₂ za populaciju odraslih i djece je određena pomoću formule razvijene od strane US EPA (1997, 1998):

$$ADD=(C \times IR \times ED)/(BW \times AT) \quad (1)$$

gdje je

ADD – prosječna dnevna doza unesenog SO₂ (µg/kg dan)

C – prosječna godišnja koncentracija SO₂ u atmosferi (µg/m³)

IR – stepen inhalacije (m³/dan)

ED – dužina trajanja ekspozicije (dan)

BW – prosječna tjelesna masa djece i odraslih (kg)

AT – prosječno vrijeme (dan).

Dužinatrajanjaekspozicije (ED) je izračunataizvremenaekspozicije, frekvencijeekspozicijeitranjaekspozicijekaoštostlijedi (US EPA, 1997):

$$ED=ET \times EF \times DE \quad (2)$$

gdje je

ET – vrijemeekspozicije (sat/dan)

EF – frekvencijaekspozicije (dan/godina)

DE – dužinaekspozicije(godine).

Svi ulazni parametri potrebni za procjenu ekspozicije su prikazani u Tabeli 1.

Tabela 1. Ulazni parametri za procjenu ekspozicije SO₂ i karakterizaciju rizika.

Parametri ekspozicije	Opis	Vrijednosti	Reference
BW	Tjelesna masa (kg)	72,72 (odrasli) ** 16,69 (djeca) *	Neobjavljeni podaci
IR	Stopa inhalacije (m ³ /h)	13,3 (odrasli) 10,00 (djeca)	US EPA 1997
DE	Dužina ekspozicije (god)	30 (odrasli) 6 (djeca)	US EPA 1997
AT	Prosječno vrijeme (dan)	10 950 (odrasli) 2190 (djeca)	US EPA 1997
ET	Vrijemeekspozicije (sati)	1312.50 (odrasli) 700.00 (djeca)	Matoone and Diab, 2003
EF	Frekvencijaekspozicije (dan/god)	350	Matoone and Diab, 2003

* Neobjavljeni podaci dobijeni od javnih zdravstvenih ustanova – pedijatrijski odjel iz Tuzlanskog kantona. Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednosti tjelesnih masa 236 nasumično odabrane djece starosti 1-6 godina.

** Neobjavljeni podaci dobijeni iz neovisnog istraživačkog projekta studenata Farmaceutskog fakulteta u Tuzli. Podaci su predstavljeni kao srednja vrijednost tjelesnih masa 147 nasumično odabranih odraslih stanovnika Tuzlanskog kantona.

Kranji korak u procjeni rizika predstavlja karakterizacija rizika kojom se predviđa potencijalni zdravstveni rizik za djecu i odrasle. Integriranjem svih prikupljenih informacija sa ispitivanog područja računa se koeficijent hazarda (HQ) i kvantifikuje rizik (US EPA 1998, 2004). Hazard koeficijent, izražen kao nekarcinogeni rizik po zdravlje ljudi je izračunat prema formuli:

$$HQ = ADD/RfD \quad (3)$$

Izračunati hazard koeficijent je razmatran u odnosu na broj 1, koji se smatra kao granična sigurna vrijednost. Ako je ADD manji od RfD, $HQ \leq 1$, onda se smatra da posmatrana supstanca neće izazvati neželjeni efekat. Ako je vrijednost ADD veća od RfD, HQ je veća od 1, tada je vrlo vjerovatno da će doći do ispoljavanja neželjenih efekata ispitivane supstance po zdravlje ljudi (USEPA 1989, 2001).

Podaci o vrijednostima koncentracije SO₂ u zraku su preuzeti sa oficijelne internet stranice Ministarstva prostornog uređenja i zaštite okoliša Tuzlanskog kantona, institucije nadležne za monitoring i informiranje javnosti o kvaliteti zraka na području Tuzlanskog kantona. Iako su dostupne vrijednosti koncentracije SO₂ dobijene sa 6 mjernih stanica, za potrebe ovog istraživanja korišteni su podaci sa tri stanice postavljene u širem području grada Tuzle. Korištene su prosječne dnevne vrijednosti jednogodišnjeg praćenja, od januara 2017. do januara 2018. godine. Za procjenu ekspozicije, odabrane su prosječne vrijednosti koncentracije SO₂ za dva perioda i to za period prije

sezone grijanja od 16. aprila – 15. oktobra i u sezoni grijanja od 1. januara – 15. aprila i od 16. oktobra – 31. decembra.

Podaci su analizirani koristeći statistički paket IBM SPSS Statistics (verzija 21). Da bi se odredile statistički značajne razlike u koncentracijama SO₂ tokom četiri godišnja doba, te tokom dva posmatrana perioda (prije i tokom sezone grijanja) primijenjene su jednovarijantna ANOVA analiza varijance i Tukey post-hoc test, te T-test. Vrijednosti p<0,01 su smatrane statistički značajnim.

3. REZULTATI I DISKUSIJA

Zagađenje zraka predstavlja globalni okolišni problem i veliki rizik po zdravlje ljudi. Istraživanje sadrži dokaze o lošoj kvaliteti zraka, koja se bilježi na stanicama za monitoring zagađenja u tuzlanskoj regiji. Često dolazi do prekoračenja alarmantnog praga u ovom području, čime se naglašavaju postojeći problemi. Obzirom da SO₂ zauzima vodeću poziciju među polutantima, njegova koncentracija u zraku se uzima kao referentni parametar za procjenu kvaliteta zraka, odnosno stepena zagađenosti zraka (Matooane i Diab 2003).

Deskriptivna statistika koncentracija SO₂ u sva četiri godišnja doba je predstavljena u Tabeli 2. Rezultati One-way ANOVA statističke analize su pokazali da postoji statistički značajna razlika u koncentracijama SO₂ između godišnjih doba (F=246,23; p≤0,00). Tukey post-hoc testom je utvrđeno da jedino između koncentracija SO₂ dobijenih u proljeće i ljeto ne postoji statistički značajna razlika (p≤0,84) dok je signifikantna razlika u koncentracijama SO₂ prisutna između svih ostalih godišnjih doba (p≤0,00) (Tabla 2). Prekoračenje dozvoljenih granica koncentracija polutanata u zraku predstavlja veliki rizik za zdravlje ljudi, često dovodeći do nadražaja i upale disajnih puteva, hroničnog bronhitisa, astme, emfizema pa i karcinoma pluća (Holland i Pranjić, 2013).

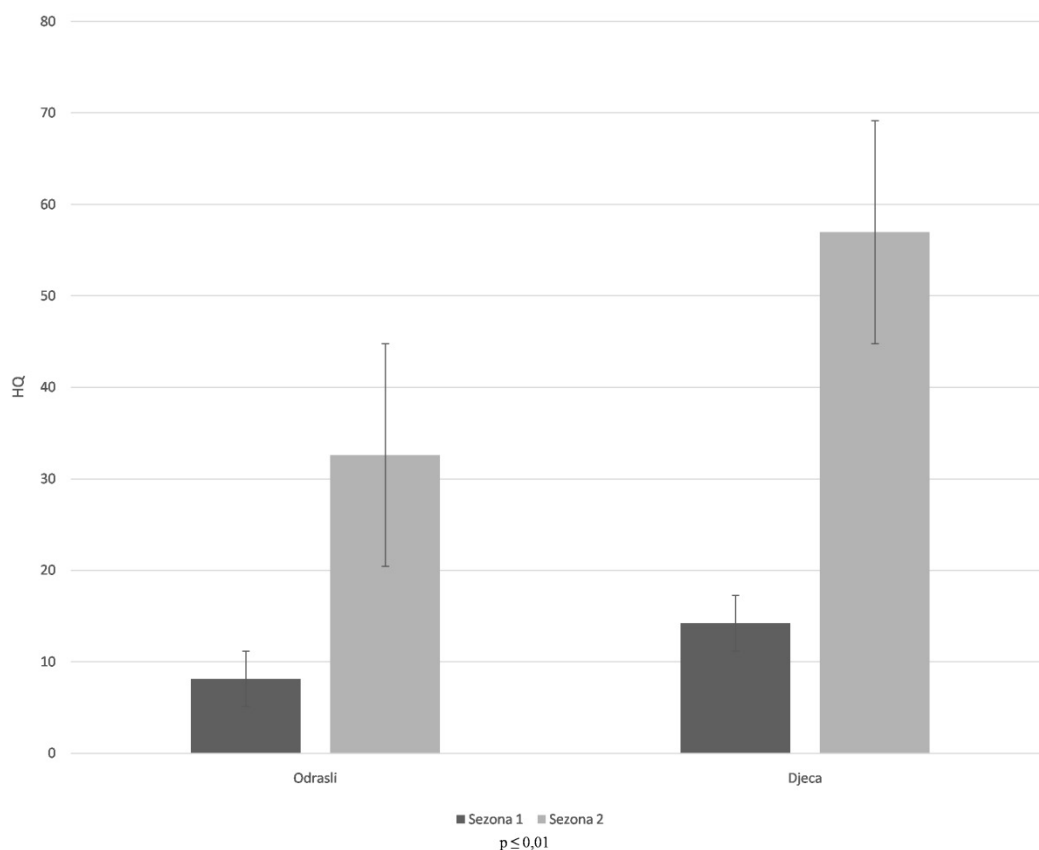
Analizirajući kvalitet zraka, odnosno koncentraciju SO₂ tokom godinu dana, primijećeno je da je kvalitet zraka dosta lošiji tokom sezone grijanja čime koncentracija SO₂ dostiže višestruko veću koncentraciju od dozvoljene. Dobijeni rezultati T-testa ukazuju da postoji statistički značajna razlika u koncentracijama SO₂ prije i toku grejne sezone (F=281,51; p≤0,00). Ovi rezultati sugeriraju da su glavni uzroci prekomjerne koncentracije SO₂ u zraku povećano korištenje motornih vozila i individualna ložišta. Ipak, visoke vrijednosti SO₂ u zraku tokom ljetnih mjeseci upućuju da se povećane koncentracije SO₂ u vazduhu ne mogu isključivo pripisati navedenim izvorima. Oko polovine mortaliteta uzrokovanog aerozagađenjem se prema nekim istraživanjima dovodi u vezu sa motorizovanim prevozom (Kunzli i sar., 2000). Ipak, Tuzla je poznato industrijsko područje po proizvodnji električne energije na bazi ugljena u TE Tuzla što značajno doprinosi aerozagađenju tokom čitave godine (Musemić i sar. 2012). Takođe, površinska eksploatacija uglja i soli je uzrokovala značajne geomorfološke promjene ovog područja koje imaju direktan uticaj na kvalitet i strujanje zraka (Smajić i sar., 2009).

Tabela 2. Deskriptivna statistika koncentracija SO₂ u četiri godišnja doba.

	N	X srednje (µg/m ³)	SD	95% Interval pouzdanosti		Minimum	Maksimum
				Donji	Gornji		
Proljeće	275	31,41	21,34	28,87	33,94	0,60	100,70
Ljeto	264	26,90	17,77	24,75	29,06	0,80	116,80
Jesen	249	53,97	39,49	49,04	58,90	8,60	176,50
Zima	259	156,37	116,09	142,17	170,58	14,50	828,50
Ukupno	1047	66,55	81,54	61,61	71,50	0,60	828,50

Izračunavanje zdravstvenog rizika od izlaganja SO₂ je provedeno koristeći jednačine (1)-(3) i podatke iz Tabele 1. Rezultati ove studije su pokazali da je rizik od izlaganja SO₂ iz zraka u obje populacione grupe veliki. Iako postoji statistički značajna razlika u koncentracijama SO₂ u toku dva posmatrana perioda u odnosu na početak grejne sezone, HQ vrijednost je u oba slučaja veća od 1 (Slika 1).

Rezultati ove studije pokazuju da kod obje populacione grupe postoji povećan rizik od neželjenih efekata usljed izlaganju SO₂ iz atmosfere (Slika 1). Vrijednosti kvantifikovanog rizika za djecu su 1,75 puta veće nego kod odraslih stanovnika Tuzle. Ovi rezultati sugeriraju da su djeca posebno osjetljiva grupa kod kojih je prisutan veliki rizik od razvijanja respiratornih problema uzrokovanih djelovanjem SO₂. Prema studiji provedenoj u Kanadi utvrđena je povezanost između kratkotrajne ekspozicije povećanim koncentracijama SO₂ i povećanom broju epizoda astme kod djece (Smargiassi i sar., 2009). Iako su vrijednosti procijenjenog zdravstvenog rizika za djecu daleko veći u odnosu na odrasle, jasno se može vidjeti da je i populacija odraslih izložena 8-32 puta većem riziku od maksimalno dozvoljenog.



Slika 1. Hazard koeficijenti (HQ) za ekspoziciju SO₂ kod odraslih i djece (1-6 godina). Sezona 1 označava period od 16. aprila – 15. oktobra, tj. prije sezone grijanja. Sezona 2 označava period od 1. januara – 15. aprila i od 16. oktobra – 31. decembra, odnosno sezonu grijanja.

Aerozađenje u Evropi uzorkuje 6% ukupnog mortaliteta ili više od 40 000 slučajeva u godini. Svake godine se u Evropi zabilježi više od 25000 novih epizoda hroničnog bronhitisa kod odraslih, više od 290 000 epizoda bronhitisa kod djece, više od 500 000 astmatičnih napada i više od 16 miliona slučajeva ograničene fizičke aktivnosti (Kunzli i sar., 2000). Uočena je značajna povezanost

koncentracije SO₂ u Tuzli i povećanja broja hospitaliziranih osoba i smrtnosti usljed respiratornih i kardiovaskularnih poremećaja (Musemić i sar., 2012). Epidemiološko istraživanje iz 1981. godine provedeno u Tuzli je ukazalo na visoku učestalost akutnih respiratornih bolesti direktno povezane sa SO₂ pristunim u zraku. Pored toga, veliki broj bolesnika s respiratornim i kardiovaskularnim bolestima, te njihovo značajno sudjelovanje u ukupnom morbiditetu u području Tuzle, upućuje na prisutnost faktora rizika koji potiču iz okoliša (Ahmetović, 2016). Na osnovu istraživanja Health and Environmental Alliance (HEAL 2016) o procjeni uticaja aero-polutanata iz TE Tuzla na zdravlje ljudi može se vidjeti da visoke koncentracije SO₂ u zraku značajno doprinose preranoj smrti stanovništva tuzlanske regije. S obzirom da je problem aerozagađenja u Tuzli postao prepoznatljiv u regionu i svijetu, postavljeno je pitanje da li stanovnici ovog područja trebaju birati između zaposlenja i zdravog života u sigurnom okruženju (Broto, 2013).

4. ZAKLJUČAK

Ova studija je provedena sa ciljem procjene aerozagađenja sa SO₂ u Tuzli i posljedičnog rizika po zdravlje ljudi. Aerozagađenje u Tuzli predstavlja kompleksni problem kojem doprinose kako industrijske i saobraćajne emisije gasova, tako i individualna ložišta. Koncentracija SO₂ je signifikantno veća u odnosu na tolerirajuće vrijednosti preporučene od strane WHO i nacionalnih legislativnih organa. Ova studija daje prve preliminarne pokazatelje o zdravstvenim rizicima povezanim sa intoksikacijom SO₂ u Tuzli. Na osnovu ovog istraživanja dobijeni su podaci koji nedvojbeno ukazuju na povećan rizik od bolesti povezanih sa izlaganjem SO₂ kod djece i odraslih neovisno od grejne sezone. Dobijeni rezultati ipak ukazuju na povećan rizik kod djece u odnosu na odrasle i to naročito tokom zimskog perioda. Integriranje svih dostupnih podataka o polutantima prisutnim u zraku kao i njihova detaljna analiza i koreliranje sa incidentom pojavljivanja respiratornih i drugih oboljenja povezanih sa aerozagađenjem je neophodno da bi se definisale mjere smanjenja uticaja na zdravlje i rizik sveo na prihvatljivu razinu.

LITERATURA

- Ahmetović N (2007) Javnozdravstveni efekti aerozagađenja na zdravlje stanovništva Tuzle. Univerzitet u Tuzli, Tuzla
- Anderson HR, Ponce de Leon A, Bland JM et al. (1998) Air pollution, pollens, and daily admissions for asthma in London 1987-1992. 53:842-848.
- ATSDR (1998) Toxicological profile for sulfur dioxide. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Bernstein JA, Alexis N, Barnes C et al. (2004) Health effects of air pollution. J Allergy Clin Immunol 114(5):1116-1123.
- Broto VC (2013) Employment, environmental pollution and working class life in Tuzla, Bosnia and Herzegovina. Journal of Political Ecology 20:1-13.
- Brunekreef B, Dockery D, Kryzanowski M. (1995) Epidemiologic studies on short term effects on low levels of major ambient air pollution components. Environ Health Perspect 103(2):3-13.
- Dejmek J, Jelinek R, Solansky I et al. (2000) Fecundability and parental exposure to ambient sulphur dioxide. Environ Health Perspect 108(8):647-654.
- EEA (2017) Air quality in Europe-2017 report, European Environment Agency
- EEA (2017) Exceedance of air quality limit values in urban areas, Indicator CSI 004, European Environment Agency
- HEAL (2016) Technical report: Health Impact of Coal Fired Power Stations in Western Balkans.
- Higgins BG, Francis HC, Yates CJ et al. (1995) Effects of air pollution on symptoms and peak expiratory flow measurements in subjects with obstructive pulmonary disease. Thorax 50:149-155.

- Holland M, Pranjić N (2013) Health impacts of coal fired power generation in Tuzla. Centar za ekologiju i energiju
- Jedrychowski W (1995) Review of recent studies from Central and Eastern Europe associating respiratory health effects with high levels of exposure to traditional air pollutants. *Envir Health Perspect* 103(2):15-21.
- Kampa M, Castanas E (2008) Human health effects of air pollution. *Environ Pollut* 151(2):362-367.
- Koenig JR, Pierson EW, Horike M et al. (1982) Effects of inhaled sulphur dioxide (SO₂) on pulmonary function in healthy adolescents: exposure to SO₂ alone or SO₂ plus sodium chloride droplet aerosol during rest and exercise. *Arch Environ Health* 37(1):5-9.
- Kunzli N, Kaiser R, Medina S, Strudnicka M, Chanel O, Fillinger P et al. (2000) Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *The Lancet*. 356:795-801.
- Linn WS, Avol EL, Peng-Ru-C, et al. (1987) Replicated dose-response study of sulphur dioxide effects in normal, atopic and asthmatic volunteers. *Am Rev Respir Dis* 13(1):1127-1134.
- Lu FC (1985) *Basic Toxicology: Fundamentals, Target organs and risk assessment*. Hemisphere, Washington DC.
- Matooane M, Diab R (2003) Health Risk Assessment for Sulfur Dioxide Pollution in South Durban, South Africa. *Archives of Environmental Health* 58(12): 763-770.
- Moolgavkar SH (2000) Air pollution and daily mortality in three U.S. countries. *Environ Health Perspect* 108(8):777-784.
- Musemić R, Sahman Salihbegović S, Ahmetović N (2012) Simulation of pollutant transport and assessment of impact on human health. *Journal of Trends in Development of Machinery and Associated Technology*. 16(1):159-162.
- Pranjić N (2006) *Zdravstvena ekologija*. Medicinski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Tuzla.
- Službene novine Federacije BiH (2003) Zakon o zaštiti zraka broj 33/03.
- Službene novine Federacije BiH (2010) Zakon o zaštiti zraka broj 4/10.
- Službene novine Federacije BiH (2012) Pravilnik o načinu vršenja monitoringa kvaliteta zraka i definisanju vrsta zagađujućih materija, graničnih vrijednosti i drugih standarda kvaliteta zraka broj 1/12.
- Smajić S, Kulenović S, Pavić D (2009) Geographical Consequences of the Surface Exploitation of Coal on the Area of Tuzla Basin (Bosnia and Herzegovina). *Geographica Panonica* 13(2):32-40.
- Smargiassi A, Kosatsky T, Hicks J, Plante C, Armstrong B, Villeneuve PJ, Goudreau (2009) Risk of Asthmatic episodes in children exposed to sulfur dioxide stack emissions from a Refinery Point Source in Montreal, Canada. *Environ Health Perspect* 117(4):653-659.
- Tais M (2010) Analysis of effects of emission reduction from Gradina and Slavinovići hospitals, and Dragodol community, after connection on the district heating network in Tuzla
- US EPA (1989) *Risk Assessment Guidance for Superfund Volume 1: Human Health Evaluation Manual (Part A)*; Office of Emergency and Remedial Response.
- US EPA (1997) *Exposure Factors Handbook*.
- US EPA (2001) *Baseline human health risk assessment. Vasques Boulevard and I-70 superfund site*, US Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- US EPA (2001) *Toxics Release Inventory: Public Data Release Report*.
- US EPA (2004) *Risk Assessment Guidance for Superfund Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part E, Supplemental Guidance for Dermal Risk Assessment)*
- US EPA (1998) *Human health risk assessment protocol for hazardous waste combustion facilities*.
- Vlada Tuzlanskog kantona (2018) *Izvještaji o kvalitetu zraka na području Tuzlanskog kantona sa mjernih stanica sistema za praćenje kvaliteta zraka*.

<http://www.vladatk.kim.ba/izvjestaji-o-kvalitetu-zraka>. Accessed 07 February 2018

Wang X, Sato T, Xing B (2005) Health risks of heavy metals to the general public in Tianjin, China

via consumption of vegetables and fish. *Sci. Total Environ.* 350: 28–37.

WHO (1987) Air quality guidelines for Europe. Regional air quality guidelines. WHO Regional

Publication series: European series No. 23, 426 p.

WHO (1999) Air quality guidelines. Protection of the human environment, air quality management.

Whong CM, Atkinson RW, Anderson HR et al. (2002) A tale of two cities: effect of air pollution on hospital admissions in Hong Kong and London compared. *Environ Health Perspect* 110:67-77.

Wilson R, Spengler J. (1996) *Particles in our air: concentrations and health effects*. Boston: Harvard University Press.

HEALTH RISK ASSESSMENT FOR SULFUR DIOXIDE EXPOSURE

Maida Sljivic Husejnovic^{1*}, Merima Hamzic²

¹ Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

² PZU OS-pharm, Prnjavor b.b., 75260 Kalesija, Bosnia and Herzegovina

Abstract

Air pollution is a global and regional environmental and health problem. Sulfur dioxide (SO₂) is a key air pollutant whose toxicity occurs primarily on the respiratory system. Concern about great air pollution of the Tuzla region prompted a study of the health risk assessment for SO₂ exposure. The aim of this study is to determine the degree of air pollution in Tuzla and to quantify the health risk for human population (children and adults) due exposure to SO₂ by using the appropriate approach of health risk assessment.

The average values of one year monitoring of SO₂ for 2017 were obtained from an official web site of the Government of Tuzla Canton. Exposure assessment was carried out separately for adults and children by calculating the average daily intake (ADD) of SO₂ through inhalation pathway. The risk is quantified by integrating the collected data and calculating it using US EPA-recommended method for health risk assessment.

The results of our study indicate a frequent exceeding of the threshold values of SO₂. There is a significant difference in concentrations of SO₂ before and during the heating season (F=281.51; p=0.00). As expected, quantified health risk was higher during heating season. Compared to adults, children are more sensitive for exposure to SO₂ with 1.75 times higher values of health risks. Although the higher concentrations of SO₂ in winter are reported, the value of hazard quotient (HQ) in both observed periods and population groups was above the acceptable limit (HQ>1).

Air pollution in Tuzla is a complex problem, contributing industrial and traffic emissions as well as household heating. This study provides relative first indicators of health risks associated with intoxication of SO₂ in Tuzla. For detailed risk assessment, it is necessary to integrate all available data, conduct detailed analysis of all pollutants present in air and correlate them with the incidence of respiratory and other SO₂-related diseases.

Key words: deterministic risk assessment, health, sulfur dioxide, Tuzla, air pollution

* Corresponding author: maida.sljivic-husejnovic@untz.ba

INTRODUCTION

Air pollution includes the presence of one or more substances in the air, such as aerosols (dust, fumes, fog), gases and vapors of such properties or in such concentrations that they may be harmful to the life and health of humans and animals, that may adversely affect the vegetables and human comfort as well as damage objects that serve humans (Pranjic, 2006).

Sulfur dioxide (SO_2) has been identified as a key pollutant especially in developing countries (Matoone and Diab, 2003), along with dust (PM), ozone (O_3), nitrogen dioxide (NO_2), carbon monoxide (CO) and lead (Pb). It is known that concentrations of these pollutants in the air are well correlated (Wilson, 1996). Changing the concentrations of these pollutants leads to a change in the air quality and to an increase in potentially negative impacts on human health (Bernstein i et al, 2004).

Sulfur dioxide is an irritant gas, colorless, sweet taste, with a density of 2.551 [g/l], not flammable and does not support burning. It is produced by combustion of fossil fuels, coal and oil. The consequences of incomplete combustion of fossil fuels are smoke and floating particles. Smoke burns out into sulfur oxides and those emitted into the air create smog. Smog is a toxic fog, the best known and most obvious form of air pollution and has adverse effects on human health. In reaction with water and water vapor in the air, SO_2 creates sulfuric acid which acts toxic and corrosive to the plant and animal world, objects and humans (Pranjić, 2006).

The primary source of SO_2 is mainly the result of anthropogenic activities such as industrial plants, waste incineration, household heating, internal combustion engines and others. According to the European Environmental Agency, thirty-seven European countries measure and monitor the concentration of SO_2 with coverage of over 75% of the territory. The concentration of SO_2 in European countries is generally below the upper reference limits that could affect human health. In 2017, the concentration of SO_2 above the allowed values was recorded on a very small number of measuring stations in Europe. Most of these measuring stations are located in Bosnia and Herzegovina (Air quality in Europe-2017 report),

In Bosnia and Herzegovina, and especially Tuzla the issue of air pollution has been present for a long period of time. The largest air pollutant is the Thermal Power Plant (TE) Tuzla, with outdated technology, which annually burns around a million tons of coal, and among other pollutants, emits about 50 000 tons of SO_2 (Tais, 2010). The quality of air during the heating season in Tuzla area is disturbed. During the winter, the concentration of SO_2 reaches four to five times the maximum permissible concentration (TC Government, 2018).

Sulfur dioxide is a toxic gas with significant adverse effects, affecting a number of different systems and organs. It ranges from minor upper respiratory irritation to chronic respiratory and heart disease, lung cancer, acute respiratory infections in children and chronic bronchitis in adults, aggravating pre-existing heart and lung disease, or asthmatic attacks. In addition, short- and long-term exposures to SO_2 have also been linked with premature mortality and reduced life expectancy (Kampa and Castanas 2008). The main exposure route of SO_2 exposure is inhalation and the target organs appertain to the respiratory system (WHO, 1999; ATSDR, 1998). Once inhaled, SO_2 is absorbed through the respiratory tract organs and distributed to all parts of the body, including the brain and bone marrow. Acute toxic effects of SO_2 exposure include wheezing and shortness of breath (WHO, 1987, 1999; ATSDR, 1998; Lu, 1985), acute bronchitis and bronchospasms (Koenig et al., 1982) and airway hyperresponsiveness (Linn et al., 1987). Chronic effects include chronic bronchitis (Jedrychowski 1995), chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchiolitis (Higgins et al., 1995; Anderson et al., 1998; WHO, 1999; ATSDR 1998). Apart from respiratory effects, exposure to SO_2 is associated with problems in cardiovascular (ATSDR 1998; Wong et al., 2002) and reproductive system (Dejmek et al., 2000) and total mortality (ATSDR, 1998; Brunekreef,

1995;Moolgavkar, 2000).

To date, a very few studies on the adverse health effects of air pollution in Tuzla have been conducted (Ahmetovic 2007, Holland and Pranjic 2013, Pranjic 2006, Tais 2010). It is evident that detailed epidemiological data are lacking to indicate the incidence of the occurrence of respiratory and other SO₂ related diseases. The aim of this study was to determine the degree of air pollution in Tuzla and to assess the human health risk (for children and adults) due to SO₂ pollution using the scientific methodology of deterministic risk assessment.

MATERIALS AND METHODS

Deterministic human health risk assessment is a process used to estimate the health effects that might result from exposure to environmental pollutants or other chemicals. The risk assessment is process made up of four basic steps: hazard identification, exposure assessment, toxicity (dose-response) assessment, and risk characterization (U.S. EPA, 2001).

Hazard identification is the first step in risk assessment process and it basically aims to investigate chemicals that are present and that can have adverse effects on human health. The second step is dose-response assessment. It estimates the toxicity due to exposure levels of chemicals. One of the most important toxicity indices is the reference dose (RfD), which is derived from animal studies using the "No observable effect level" principle. For humans, RfD values are multiplied 10-fold to account for uncertainties (US EPA, 1989). The SO₂ RfD value used in this study was 50 µg/m³ according to WHO air quality guidelines (WHO, 2002) and Federal Bosnian and Herzegovinian (F BiH) legislation and ordinance (Ordinance on the manner of air quality monitoring and definition of pollutants, limit values and other air quality standards (Official Gazette of the Federation of Bosnia and Herzegovina 2012) and Law on Air Protection (Official Gazette of the Federation of Bosnia and Herzegovina, 2003, 2010).

In the study, exposure assessment was carried out separately for adults and children by calculating the average daily dose (ADD) of SO₂. Adults and children are separated because of their behavioral (hand to mouth activity in children) and physiological differences (Whang et al., 2005).

The chronic exposure rate for the inhalation exposure pathway is determined by equations developed by US EPA (1997, 1998):

$$ADD=(C \times IR \times ED)/(BW \times AT) \quad (1)$$

where

ADD – average daily dose of SO₂ (µg/kg day)

C – average annual concentration of SO₂ in the atmosphere (µg/m³)

IR – inhalation rate (m³/day)

ED – exposure duration (day)

BW – average body weight of children and adults (kg)

AT – average time (day).

Exposure duration (ED) is calculated from exposure event or time, exposure frequency, and duration of exposure, as follows (US EPA, 1997):

$$ED=ET \times EF \times DE \quad (2)$$

where

ET – exposure time or event (hr/day)

EF – exposure frequencies (days/year)

DE – duration of exposure (years).

All input parameters for exposure evaluation are presented in Table 1.

Table 1. Input parameters for SO₂ exposure assessment and risk characterization.

Exposure parameters	Description	Values	References
BW	Body weight (kg)	72.72 (adults) ** 16.69 (children) *	Unpublished data
IR	Inhalation rate (m ³ /h)	13.30 (adults) 10.00 (children)	US EPA 1997
DE	Duration of exposure (years)	30 (adults) 6 (children)	US EPA 1997
AT	Average time (days)	10 950 (adults) 2190 (children)	US EPA 1997
ET	Exposure time (hours)	1312.50 (adults) 700.00 (children)	Matoone and Diab, 2003
EF	Exposure frequency (days/year)	350	Matoone and Diab, 2003

* Unpublished data obtained from Public Health Institutions – Pediatrics departments from Tuzla Canton area. Data are presented as mean value of body weights of 236 randomly chosen children from 1-6 years old.

** Unpublished data obtained from independent research project of students of the Faculty of Pharmacy Tuzla. Data are presented as mean value of body weights of 147 randomly chosen adults from Tuzla Canton area.

The final step in the risk assessment process is risk characterization which predicts the potential health risk of children and adults in the study area by integrating all the information gathered to arrive at quantitative estimates of hazard quotients (US EPA 1998, 2004). The human non-cancer risk was calculated as follows:

The calculated HQ values were then considered relative to an HQ of 1, which is the value considered to be the benchmark for safety. If the ADD is less than the RfD, $HQ \leq 1$, it is considered that there will be no adverse health effects. If the ADD exceeds the RfD, $HQ > 1$, it is likely that there will be adverse health effects (USEPA 1989, 2001).

Data on outdoor SO₂ concentrations in Tuzla area were obtained from an official web site of the Ministry of Spatial Planning and Environmental Protection of the Tuzla Canton, the institution responsible for the air pollution monitoring network in the area. Although SO₂ data were available from 6 monitoring stations, we used only data from three stations located in Tuzla area. Daily averages for 1-year period, from January 2017 to January 2018, were used. For exposure assessment, average values of two periods were chosen. First included the period from April 16th to October 15th, which is considered as non-heating period. Second included period from January 1st to April 15th and from October 16th to December 31st, which is considered as heating season. The data were analyzed using a statistical package IBM SPSS Statistics (version 21). To determine the significant differences in SO₂ concentrations in four seasons and also in pre- and heating periods One-way ANOVA analysis of variance and Tukey’s post-hoc tests were employed. The results are considered as statistically significant at $p < 0.01$.

RESULTS AND DISCUSSION

Air pollution represents global environmental problem and great human health risk. This study contains evidence of low air quality in Tuzla region. There is often an overrun of threshold limits in

this area, which emphasizes the existing problems. Considering that SO₂ occupies a leading position among pollutants, its concentration is taken as reference parameter for assessing the air quality or degree of air pollution (Matooane and Diab 2003).

Descriptive statistics of SO₂ concentrations in all four seasons is shown in Table 2. The results of One-way ANOVA statistic analysis showed that there is significant correlation in SO₂ concentration between seasons ($F=246.23$; $p\leq 0.00$). Tukey post-hoc test showed that only concentrations of SO₂ in spring and summer seasons are not well correlated ($p\leq 0.84$). Concentrations of SO₂ in all other seasons are well correlated with each other ($p\leq 0.00$) (Table 2). Exceeding the permitted limits of air pollutant concentrations poses a great risk to human health, often leading to irritation and respiratory inflammation, chronic bronchitis, asthma, emphysema, and lung cancer (Holland and Pranjic, 2013).

Analyzing air quality and SO₂ concentration over a year, we noticed that air quality is much worse during the heating season when SO₂ concentration reaches a much higher values than the allowed ones. The results of T-test showed that there is significant difference in SO₂ concentrations in two seasons: before and during heating season ($F=281.51$; $p\leq 0.00$). These results suggest that the main causes of excessive SO₂ concentrations in the air are increased by using motor vehicles and household heating. Nevertheless, high concentrations of SO₂ during the summer season indicate that increased concentrations can not be exclusively attributed to the mentioned sources. About half of mortality caused by air pollution can be attributed to motorized traffic (Kunzli et al., 2000). Still, Tuzla is a well known industrial area for the production of coal-based electricity in TPP Tuzla, which significantly contributes to air pollution throughout the year (Musemic et al., 2012). Also, the surface exploitation of coal and salt caused significant geomorphological changes of this area which directly contribute to air quality and air flow (Smajic et al., 2009)

Table 2. Descriptive statistics of SO₂ concentrations in four seasons.

	N	X mean ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	SD	95% Confidence Interval for Mean		Mini- mum	Maxi- mum
				Lower Bound	Upper Bound		
Spring	275	31.41	21.34	28.87	33.94	0.60	100.70
Sum- mer	264	26.90	17.77	24.75	29.06	0.80	116.80
Autumn	249	53.97	39.49	49.04	58.90	8.60	176.50
Winter	259	156.37	116.09	142.17	170.58	14.50	828.50
Total	1047	66.55	81.54	61.61	71.50	0.60	828.50

Risk calculations were performed using equations (1)-(3) and data from Table 1. The results of this study showed that risk for developing SO₂-related health issues in both population groups is huge. Although, there is statistical difference in SO₂ concentrations between two observed periods, HQ values were greater than 1 in both cases (Figure 1).

The results of this study showed that both observed population groups have increased health risk related to SO₂ exposure from atmosphere (Figure 1). Quantified risk values for children are 1.75

higher than values obtained for adult residents of Tuzla area. These results suggest that children are at higher risk of developing SO₂-related respiratory problems. According to study conducted in Canada, short-term episodes of increased SO₂ exposure were associated with a higher number of asthma episodes in children (Smargiassi et al., 2009). Although children have much higher health risk comparing to adults, the results clearly showed that adults are also at high risk. The HQ values reported are 8-32 higher than threshold value.

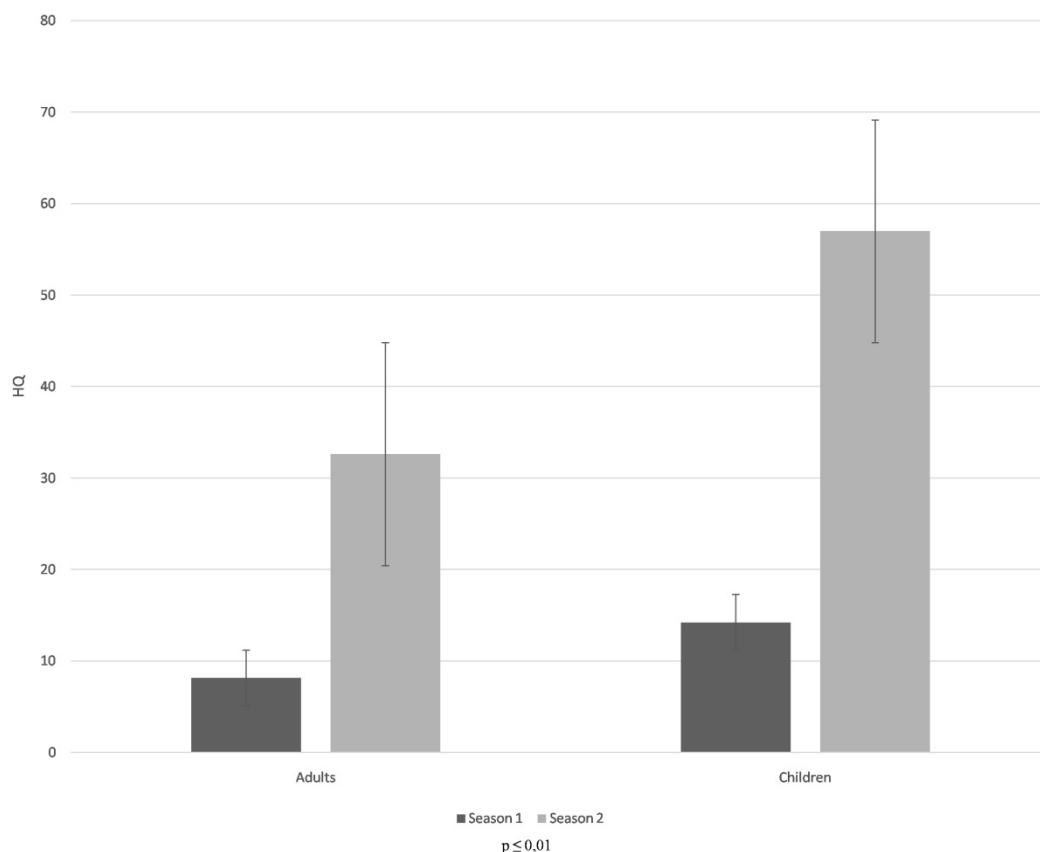


Figure 1. Hazard quotients (HQs) for SO₂ exposure in adults and children (1-6 years old). Season 1 includes period from April 16th – October 15th, i.e. pre-heating season. Season 2 includes period from January 1st – April 15th, and from October 16th – December 31st, i.e. heating season. Air pollution in Europe causes 6% of total mortality or more than 40 000 attributable cases per year. Every year more than 25 000 new cases of chronic bronchitis (adults), more than 290 000 episodes of bronchitis (children), more than 0.5 million asthma attacks and more than 16 million persondays of restricted activities are recorder in Europe (Kunzli et al., 2000). A significant correlation between measured SO₂ in the air and the attribution of cases of mortality and hospitalization due to respiratory and cardiovascular diseases has found in Tuzla (Musemic et al., 2012). Epidemiological study from 1981 conducted in Tuzla pointed to the high incidence of acute respiratory diseases directly related to outdoor SO₂. In addition, a large number of patients with respiratory and cardiovascular diseases and their participation in the total morbidity of Tuzla area points to the presence of risk factors that originates from the environment (Ahmetovic, 2016). Based on the research of Health and Environmental Alliance (HEAL, 2016) on the health impacts of TPP Tuzla, it is obvious that high outdoor concentrations of SO₂ contribute significantly to the premature death of the inhabitants of the Tuzla region. Considering that the problem of air pollution

in Tuzla has become recognizable in the region and the world, the question arises as to whether the inhabitants of this area should choose between employment security and healthy life in a safe environment (Bruto, 2013).

CONCLUSION

This study was carried out in order to assess the degree of air pollution with SO₂ in Tuzla and the consequent risk to human health. Air pollution in Tuzla is a complex problem, contributing industrial and traffic emissions as well as household heating. The concentrations of SO₂ are significantly higher than tolerable values recommended by WHO and national legislatures. This study provides relative first indicators of health risks associated with intoxication of SO₂ in Tuzla. Based on this research, obtained data undoubtedly indicate an increased risk of diseases associated with exposure to SO₂ in children and adults, regardless of the heating season. Nevertheless, the results obtained indicate an increased risk in children compared to adults, especially during winter season. Integration of all available information on pollutants present in the air as well as their detailed analysis and correlation with the incidence of the occurrence of respiratory and other diseases related to air pollution is necessary in order to define measures to reduce health and risk impacts to an acceptable level.

LITERATURE

- Ahmetovic N (2007) Public health effect of air pollution on Tuzla residents. University of Tuzla, Tuzla.
- Anderson HR, Ponce de Leon A, Bland JM et al. (1998) Air pollution, pollens, and daily admissions for asthma in London 1987-1992. 53:842-848.
- ATSDR (1998) Toxicological profile for sulfur dioxide. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Bernstein JA, Alexis N, Barnes C et al. (2004) Health effects of air pollution. J Allergy Clin Immunol 114(5):1116–1123.
- Broto VC (2013) Employment, environmental pollution and working class life in Tuzla, Bosnia and Herzegovina. Journal of Political Ecology 20:1-13.
- Brunekreef B, Dockery D, Kryzanowski M. (1995) Epidemiologic studies on short term effects on low levels of major ambient air pollution components. Environ Health Perspect 103(2):3-13
- Dejmek J, Jelinek R, Solansky I et al. (2000) Fecundability and parental exposure to ambient sulphur dioxide. Environ Health Perspect 108(8):647-654.
- Gouvernement of Tuzla Canton (2018) Izvjestaji o kvalitetu zraka na podrucju Tuzlanskog kantona sa mjernih stanica sistema za pracenje kvaliteta zraka.
<http://www.vladatk.kim.ba/izvjestaji-o-kvalitetu-zraka>. Accessed 07 February 2018
- HEAL (2016) Technical report: Health Impact of Coal Fired Power Stations in Western Balkans.
- Higgins BG, Francis HC, Yates CJ et al. (1995) Effects of air pollution on symptoms and peak expiratory flow measurements in subjects with obstructive pulmonary disease. Thorax 50:149-155.
- Holland M, Pranjic N (2013) Health impacts of coal fired power generation in Tuzla. Center for ecology and energy, Tuzla.
- Jedrychowski W (1995) Review of recent studies from Central and Eastern Europe associating respiratory health effects with high levels of exposure to traditional air pollutants. Envir Health Perspect 103(2):15-21.
- Kampa M, Castanas E (2008) Human health effects of air pollution. Environ Pollut 151(2):362-367.
- Koenig JR, Pierson EW, Horike M et al. (1982) Effects of inhaled sulfur dioxide (SO₂) on pulmonary function in healthy adolescents: exposure to SO₂ alone or SO₂ plus sodium chloride

- droplet aerosol during rest and exercise. *Arch Environ Health* 37(1):5-9.
- Kunzli N, Kaiser R, Medina S, Strudnicka M, Chanel O, Fillinger P et al. (2000) Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *The Lancet*. 356:795-801.
- Linn WS, Avol EL, Peng-Ru-C, et al. (1987) Replicated dose-response study of sulfur dioxide effects in normal, atopic and asthmatic volunteers. *Am Rev Respir Dis* 13(1):1127-1134.
- Lu FC (1985) *Basic Toxicology: Fundamentals, Target organs and risk assessment*. Hemisphere, Washington DC.
- Matookane M, Diab R (2003) Health Risk Assessment for Sulfur Dioxide Pollution in South Durban, South Africa. *Archives of Environmental Health* 58(12): 763-770.
- Moolgavkar SH (2000) Air pollution and daily mortality in three U.S. countries. *Environ Health Perspect* 108(8):777-784.
- Musemic R, Sahman Salihbegovic S, Ahmetovic N (2012) Simulation of pollutant transport and assessment of impact on human health. *Journal of Trends in Development of Machinery and Associated Technology*. 16(1):159-162.
- Official Gazette of the Federation of Bosnia and Herzegovina (2003) Law on Air Protection 33/03
- Official Gazette of the Federation of Bosnia and Herzegovina (2012) Ordinance on the manner of air quality monitoring and definition of pollutants, limit values and other air quality standards, 1/12.
- Official Gazette of the Federation of Bosnia and Herzegovina (2010) Law on Air Protection 4/10
- Pranjic N (2006) Health ecology. Faculty of Medicine, Univeristy of Tuzla, Tuzla.
- Smajic S, Kulenovic S, Pavic D (2009) Geographical Consequences of the Surface Exploitation of Coal on the Area of Tuzla Basin (Bosnia and Herzegovina). *Geographica Panonica* 13(2):32-40.
- Smargiassi A, Kosatsky T, Hicks J, Plante C, Armstrong B, Villeneuve PJ, Goudreau (2009) Risk of Asthmatic episodes in children exposed to sulfur dioxide stack emissions from a Refinery Point Source in Montreal, Canada. *Environ Health Perspect* 117(4):653-659.
- US EPA (1989) *Risk Assessment Guidance for Superfund Volume 1: Human Health Evaluation Manual (Part A)*; Office of Emergency and Remedial Response.
- US EPA (1997). *Exposure Factors Handbook*.
- US EPA (1998). *Human health risk assessment protocol for hazardous waste combustion facilities*.
- US EPA (2001) *Baseline human health risk assessment. Vasques Boulevard and I-70 superfund site*, US Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- US EPA (2001) *Toxics Release Inventory: Public Data Release Report*.
- US EPA (2004) *Risk Assessment Guidance for Superfund Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part E, Supplemental Guidance for Dermal Risk Assessment)*
- Wang X, Sato T, Xing B (2005) Health risks of heavy metals to the general public in Tianjin, China via consumption of vegetables and fish. *Sci. Total Environ*. 350: 28–37.
- WHO (1987) *Air quality guidelines for Europe. Regional air quality guidelines*. WHO Regional Publication series: European series No. 23, 426 p.
- WHO (1999) *Air quality guidelines. Protection of the human environment, air quality management*.
- Whong CM, Atkinson RW, Anderson HR et al. (2002) A tale of two cities: effect of air pollution on hospital admissions in Hong Kong and London compared. *Environ Health Perspect* 110:67-77.
- Wilson R, Spengler J. (1996) *Particles in our air: concentrations and health effects*. Boston: Harvard University Press.

**PROCJENA GENOTOKSIČNOG POTENCIJALA
UZORAKA AEROSOLA IZ TUZLE**

**Maida Šljivić Husejnović^{1*}, Dalila Imamović¹, Ermina Cilović¹, Aida Smajlović¹,
Nahida Srabović¹, Martina Bergant²**

¹ Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

² Laboratorija za istraživanje okoliša, Univerzitet u Novoj Gorici,
Vipavska cesta 50000, Nova Gorica, Slovenia

Izvorni znanstveni rad

Sažetak

Aerozagađenje dobro korelira sa genotoksičnošću i karcinogenošću kod ljudi. Tuzla je grad poznat po proizvodnji električne energije na osnovu ugljena i visokoj razini urbanog aerozagađenja, što ima veliki uticaj na zdravlje stanovništva. Cilj ovog istraživanja je ispitati genotoksični potencijal uzoraka aerosola sakupljenih u gradu Tuzli primjenom indirektno imunofluorescentne metode i korelati dobijene podatke sa koncentracijama polutanata dobijenih sa mjernih stanica sistema za praćenje kvaliteta zraka u Tuzli. Za evaluaciju toksičnosti uzoraka aerosola prikupljenih u augustu i septembru 2017. godine korištena je ćelijska linija makrofaga J774A.1. Rezultati indiciraju da ćelije eksponirane ekstraktima zračnih filera pokazuju povećanu genotoksičnost u odnosu na netretirane ćelije. Iako dobijeni rezultati ukazuju na genotoksični potencijal aerosola nije utvrđena signifikantna korelacija genotoksičnosti sa koncentracijama glavnih polutanata u zraku kao što su sumpor dioksid (SO₂), azot dioksid (NO₂), ugljen monoksid (CO) i suspendovane čestice promjera 2,5 (PM_{2.5}). Prema tome, genotoksičnost uzoraka aerosola predstavlja kompleksan problem, naročito zbog prisustva i drugih polutanata u toksikološkoj smješi sa mogućim aditivnim, sinergističkim i/ili potencirajućim efektima. Relevantne studije o uzroku i količini aerozagađenja u Tuzli, te detaljne epidemiološke studije su neophodne da bi se definisale kratkoročne i dugoročne mjere smanjenja zagađenja zraka, a samim tim i smanjenja posljedičnog rizika po zdravlje ljudi.

Ključne riječi: aerozagađenje, genotoksičnost, zdravlje ljudi, aerosol, Tuzla

* Autor za korespondenciju: maida.sljivic-husejnovic@untz.ba

UVOD

Studije Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) pokazale su da zagađenje zraka ima značajan uticaj na smanjen životni vijek, povećanje broja hospitaliziranih pacijenata sa respiratornim i srčanim problemima, razvoj bronhitisa i manje značajnih efekata, kao što je na primjer broj izgubljenih radnih dana. Tuzla je gradsko područje poznato po proizvodnji električne energije na osnovu ugljena i visoke razine urbanog zagađenja zraka, što ima veliki uticaj na zdravlje stanovništva u ovoj regiji. Stoga praćenje zagađenja zraka i karakterizacija fizikalno-hemijskih i toksikoloških svojstava čestica u području Tuzlanske regije je od velike važnosti. Do sada je vrlo malo istraživanja o zagađenju zraka i njegovom uticaju na zdravlje stanovništva provedeno u ovom području. S obzirom na industrijsko zagađenje, saobraćajnu emisiju, zagađenje od individualnih ložišta, Tuzla je područje sa visokim nivoom aerozagađenja i potencijalnim genotoksičnim rizikom po zdravlje stanovništva (Škarek i sar., 2007; Holland i Pranjić, 2013).

Prema izvještajima WHO u 2016. godini Tuzla je drugi grad po zagađenju u Evropi, a Bosna i Hercegovina (BiH) dijeli 5/6 mjesto sa Jermenijom po broju umrlih na 100000 stanovnika, od posljedica izazvanih zagađenim zrakom. Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC, 1987) je klasifikovala aerozagađenje i lebdeće čestice u zraku kao dokazane karcinogene za ljude na osnovu dovoljno dokaza o karcinogenosti kod ljudi i eksperimentalnih životinja, te drugih studija. Zagađenje zraka, prema tome, može imati dugoročne posljedice među kojima su najteže karcinomi, hronične respiratorne bolesti, kardiovaskularne bolesti, moždani udar i mnoge druge. Zagađenje zraka u bosanskohercegovačkim gradovima je posebno naglašeno tokom četiri mjeseca od početka novembra pa do kraja februara (HBS, 2018).

Temeljni akt vezan za zaštitu zraka, u Evropskoj uniji, je „Okvirna direktiva za zaštitu zraka 96/62/EC“. U Direktivi su opisani osnovni principi koji se odnose na upravljanje kvalitetom zraka u zemljama Evropske unije. Data je lista zagađujućih materija za koje su, u drugim direktivama razvijeni standardi za zakonske dokumente. Spisak zagađujućih materija koji se razmatra u Okvirnoj direktivi je slijedeći: sumpordioksid (SO_2), azotdioksid (NO_2), ugljenmonoksid (CO), suspendovane čestice (PM), olovo (Pb), policiklički aromatski ugljikovodici (PAH), ozon (O_3), kadmijum (Cd), arsen (As), nikl (Ni) i živa (Hg) (Bosankić, 2016).

Ministarstvo prostornog uređenja i zaštite okolice Tuzlanskog kantona kontinuirano vrši praćenje koncentracija SO_2 , NO_2 , CO , O_3 i $\text{PM}_{2.5}$ u zraku na mjernim stanicama u Tuzli, Lukavcu i Živinicama. Na osnovu podataka sa mjernih stanica u posljednjih nekoliko godina evidentan je porast koncentracije SO_2 i porast broja satnih prekoračenja graničnih vrijednosti od $350 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Tokom 2012 godine su bila 143 satna prekoračenja na mjernim stanicama, a 2016. godine 704. Tokom jedne kalendarske godine ova vrijednost ne bi smjela biti prekoračena više od 24 puta. Krajem januara i početkom februara 2017. godine usljed prekoračenih graničnih vrijednosti po zagađujućoj materiji SO_2 proglašena je epizoda uzbune u općinama Lukavac, Živinice i gradu Tuzli (Vlada Tuzlanskog kantona, 2018).

Genotoksičnost podrazumjeva otkrivanje štetnog djelovanja raznih agenasa na nasljedni materijal te procjenjivanje stepena opasnosti izlaganja ljudi tim agensima. U istraživanjima genotoksičnih efekata primjenjuje se veliki broj testova koji kao test-modele koriste ćelije i ćelijske linije različitih organizama. Testovi za evaluaciju genotoksičnosti se mogu klasificirati u četiri grupe: 1. testovi za detekciju oštećenja DNK na molekulskom nivou, 2. testovi za detekciju mutacija na ćelijskom nivou, 3. testovi za procjenu mutacija na hromosomskom nivou i 4. testovi za procjenu mutagenosti na nivou organizma kao cjeline (Haverić i sar, 2014).

Cilj ovog istraživanja je ispitati genotoksični potencijal uzoraka aerosola sakupljenih u gradu Tuzli primjenom indirektno imunofluorescentne metode i korelativati dobijene podatke sa koncentracijama

polutanata dobijenih sa mjernih stanica sistema za praćenje kvaliteta zraka u Tuzli.

2. MATERIJAL I METODE

2.1. Reagensi i ćelijske linije

Za pripremu i tretiranje ćelija korišteni su sljedeći reagensi: goveđi serum albumin (BSA), Santa Cruz Biotechnology (*Dallas, SAD*); osnovni hranidbeni medij DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's medium), Gibco, Thermo Fisher Scientific (*Massachusetts, SAD*); medij za rast (DMEM + 10% fetalni goveđi serum (FBS) + 1% L-glutamin + 100 µg/mL penicilin + 100 µg/mL streptomycin); dimetil sulfoksid (DMSO), Sigma-Aldrich (*St. Luis, SAD*); slana otopina fosfatnog pufera (PBS), Gibco, Thermo Fisher Scientific (*Massachusetts, SAD*); tripsin/EDTA, Lonza (*Basel, Švicarska*); metanol; etanol; paraformaldehid (PFA); primarno antitijelo mišji anti-fosfo histon H2A.X, Meck (*Darmstadt, Njemačka*); antimišje sekundarno antitijelo označeno sa bojom Alexa Fluor 488, Molecular probes, Thermo Fisher Scientific (*Massachusetts, SAD*); fluorescentna boja DAPI, Sigma-Aldrich (*St. Luis, SAD*); surfaktant Triton x-100, Sigma-Aldrich (*St. Luis, SAD*).

Za *in vitro* genotoksični test korištena je ćelijska linija mišjih makrofaga J774A.1 (ATCC® TIB-67™).

2.2. Uzorkovanje i ekstrakcija aerosola

Uzorkovanje aerosola je provedeno u periodu augusta i septembra 2017. godine na području grada Tuzle. Uzorci su prikupljeni preko polikarbonatnih filtera kontinuiranim prolazom zraka kroz uređaj za gasne analize tokom 6 dana u ukupnom trajanju od 24 h po uzorku.

Za pripremu ekstrakata zračnog filtera korišten je DMEM hranjivi medij. Filteri su ekstrahovani u 2 mL DMEM 15-minutnim miješanjem pri temperaturi 37°C. Po završetku ekstrakcije, filteri su odstranjeni, a ekstrakti diluirani hranjivim medijem u omjeru 1:1. Za test genske stabilnosti su korištena 2 ekstrakta zračnog filtera, pozitivna i negativna kontrola.

2.3. Pripremanje i tretiranje ćelija

Ćelije su uzgajane u tekućoj hranjivoj podlozi DMEM uz dodatak 10 % fetalnog telećeg seruma, 1 % L-glutamina i antibiotika (100 µg/mL penicilina i 100 µg/mL streptomicina) u inkubatoru u vlažnoj atmosferi pri zasićenosti 5% CO₂ na 37 °C. Ćelije su uzgajane do 70-90 % konfluentnosti u plastičnim bocama za ćelijske kulture (75 cm²), te održavane u kulturi presađivanjem sa 0,25 % otopinom tripsina.

2.4. Test genotoksičnosti sa imunofluorescentnim antitijelima H2A.X

Test genske stabilnosti je obuhvatao detektovanje oštećenja genetskog materijala nakon izlaganja ćelija ekstraktima zračnih filtera. Za određivanje genotoksičnosti uzoraka aerosola upotrijebljena je indirektna imunofluorescentna metoda prema protokolu Tanaka i sar. (2009). Primarno antitijelo anti-fosfo histon H2A.X je korišteno za identifikaciju oštećenja DNA lanca. Ćelije su zasađene na hranjive ploče i inkubirane su 24 h na 37°C. Nakon inkubacije ćelije su tretirane sa 50 % ekstraktima zračnih filtera u mediju, pozitivnom i negativnom kontrolom. Ekstrakt čistog filtera je korišten kao negativna kontrola, a kao pozitivna kontrola je korišten 30% DMSO u DMEM.

Ćelije su fiksirane sa 3,7% p-formaldehidom 15 minuta na sobnoj temperaturi, a zatim permeabilizirane sa 0,5% Triton X-100 petominutnom inkubacijom na sobnoj temperaturi. Blokada nespecifičnih vezivnih mjesta je izvršena dodatkom 5% BSA u PBS i inkubacijom narednih 15 minuta na sobnoj temperaturi. Primarna antitijela anti-fosfo histon H2A.X su

diluirana u PBS sa dodanim 0,5 % BSA u omjeru 1:100, dajući konačnu koncentraciju antitijelu 10 $\mu\text{g/mL}$. Čelije su tretirane rastvorom monoklonskih antitijela i inkubirane 1h na 37°C. Isprane čelije sa PBS-om su zatim tretirane rastvorom sekundarnih antitijela Alexa Fluor 488 diluiranim u PBS sa dodanim 0,5 % BSA u volumnom omjeru 1:700. Nakon 30 minuta inkubacije na sobnoj temperaturi, jedra ćelija su obilježena sa 4',6-diamidino-2-phenilindol (DAPI) bojom koja se nespecifično veže za DNA molekule (Robinson i sar. 2009).

Mikroskopski preparati su pripremljeni fiksiranjem pokrovnih stakalaca na objektna stakla. Čelije su zatim vizualizirane korištenjem invertno faznog kontrastnog mikroskopa Olympus IX81, Prior ProScan 11, sa Olympus Q-color 5 digitalnim kolor kamera sistemom i programskom opremom Slide Book 5.0 pri 600 puta uvećenju. Upotrijebljeni su fluorescentni filteri OSF-007 za DAPI i 488GF za Alexa Fluor 488. Čelijska jedra obilježena DAPI-jem su emitovale plavo - ljubičastu svjetlost. Sekundarna antitijela Alexa Fluor 488 su se indirektno vezala za oštećena mjesta na DNA i emitovale zelenu svjetlost. Broj ćelija sa oštećenim genetskim materijalom i ukupan broj ćelija je određen direktnom metodom brojanja ćelija. Iz rezultata je izračunat procenat ćelija sa oštećenim genetskim materijalom u odnosu na netretirane ćelije (kontrolu).

2.5. Monitoring kvalitete zraka

Podaci o kvaliteti zraka za period kada je obavljeno uzorkovanje aerosola za *in vivo* genotoksični test su preuzeti sa oficijelne stranice Ministarstva prostornog uređenja i zaštite okolice Tuzlanskog kantona.

2.6. Statističke metode

Za obradu podataka primijenjena je deskriptivna statistika korištenjem programa Microsoft Office Excel 2007 i IBM SPSS 21. Za određivanje statistički značajne razlike u koncentracijama SO_2 , NO , CO i $\text{PM}_{2.5}$ između različitih vremena uzorkovanja aerosola korištena je jednovarijantna analiza One-way ANOVA. Da bi se odredila povezanost između monitoringom dobijenih vrijednosti koncentracija polutanata u zraku sa brojem ćelija sa oštećenim DNA lancem primijenjen je HI-kvadrat test. Rezultati su smatrani statistički značajnim kod $p < 0,05$.

3. REZULTATI I DISKUSIJA

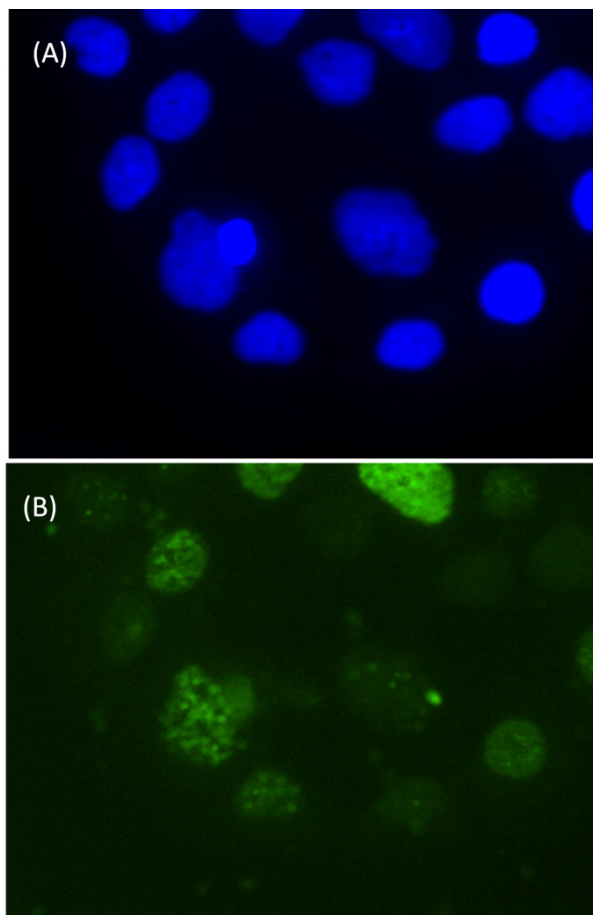
Analizom rezultata monitoringa zraka u periodu uzorkovanja zraka za procjenu genotoksičnog potencijala aerosola iz Tuzle dobijeni su podaci da je kvaliteta zraka u ispitivanom periodu bila zadovoljavajuća, odnosno da detektovane vrijednosti SO_2 , NO_2 , CO i $\text{PM}_{2.5}$ nisu prelazile maksimalno dozvoljene vrijednosti (Tabela 1).

Analizom varijance, korištenjem One-way ANOVA testa dobijeni su rezultati da ne postoji statistički značajna razlika u koncentracijama četiri pokazatelja aerozagađenja između dva perioda uzorkovanja zraka ($p < 0,05$).

Tabela 1. Deskriptivna statistika kvalitete zraka sa rezultatima One-way ANOVA testa (podaci o koncentracijama polutanata su preuzeti sa oficijelne stranice Ministarstva prostornog uređenja i zaštite okolice Tuzlanskog kantona za period od 30.08. - 09.09.2017. godine)

Polu- tanti u zraku	Period uzorko- vanja	X sred- nje (mg/m ³)	SD	95% Interval pou- zdanosti		Min (mg/ m ³)	Max (mg/ m ³)	ANOVA	
				Donji	Gornji			F	p
SO ₂	Period 1	21,13	6,81	13,98	28,28	14,7	31,8	3,5	0,1
	Period 2	30,9	10,5	17,93	43,87	21,3	45,4		
NO ₂	Period 1	14,13	5,75	8,1	20,17	7,6	22,8	1,9	0,2
	Period 2	18,48	4,49	12,9	24,06	12,4	24,8		
CO	Period 1	1,02	0,04	0,98	1,06	0,97	1,07	3,9	0,1
	Period 2	1,08	0,07	1	1,17	1,03	1,2		
PM2.5	Period 1	13,95	7,8	5,77	22,13	5,5	24,1	0	0,9
	Period 2	14,58	3,03	10,82	18,34	11,2	19,5		

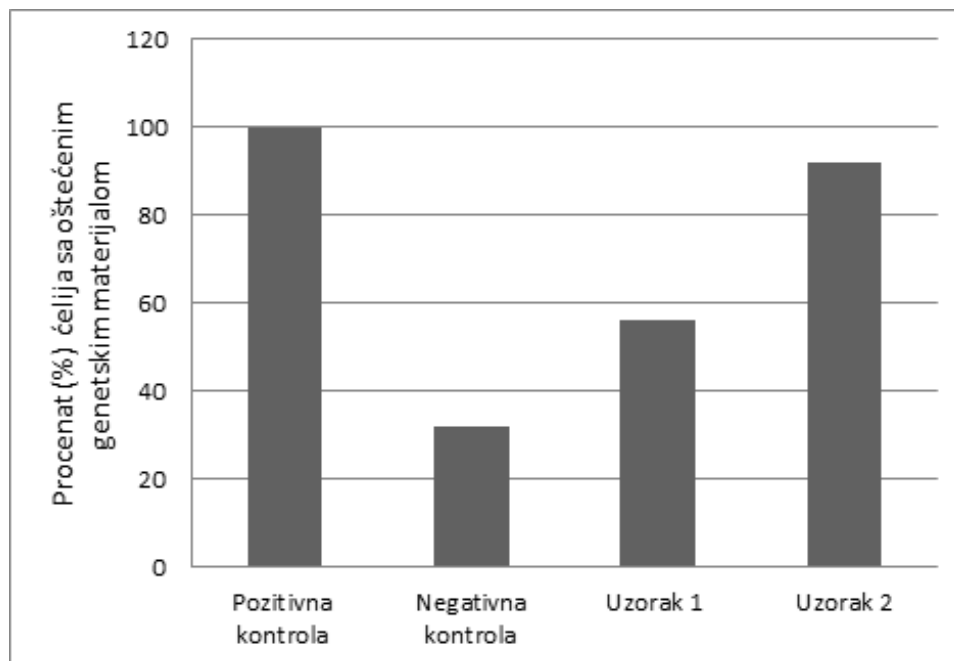
Genotoksičnost dva ekstrakta zračna filtera sa područja grada Tuzle na ćelijskoj liniji mišjih makrofaga J774A.1 je ispitana imunohemijskom metodom koristeći anti-H2A.X antitijela, koja se specifično vezuju za oštećena mjesta DNA lanca. Oštećenje genetskog materijala je detektovano direktnom metodom brojanja ćelija pomoću florescentnog mikroskopa. Na Slici 1. su prikazane plavo i zeleno obojena jedra ćelija. Plava jedra predstavljaju jedra svih prisutnih ćelija u vidnom polju. Zelenom bojom su obojena samo mjesta oštećenja DNA lanca.



Slika 1. Čelijska jedra detektovana sa invertnim fluorescentnim mikroskopom (Olympus IX-81) pri 600 x uvećanju. (A) Fluorescentni filter OSF-007 za DAPI boju (plavo); (B) Fluorescentni filter 488 GF za Alexa Fluor 488 (anti-H2A.X antitijelo – zeleno). Pozitivne ćelije, sa oštećenim genetskim materijalom daju zeleni signal.

Neposrednom metodom brojanja ćelija je određen procenat ćelija sa oštećenim genetičkim materijalom. Za svaki uzorak, pozitivnu i negativnu kontrolu analizirano je približno 200 ćelija. Dobijeni rezultati su izraženi procentualno u odnosu na pozitivnu kontrolu (Slika 2.). Ekstrakti zračnih filtera u hranjivom mediju pokazali su genotoksišnost na ćelijsku liniju mišjih makrofaga J774A.1 u poređenju sa netretiranim ćelijama.

Iako dobijeni rezultati (Slika 2) ukazuju da je veći broj ćelija sa oštećenim genetskim materijalom detektovan u drugom uzorku, ne postoji statistički značajna korelacija između monitoringom dobijenih vrijednosti SO_2 ($p=0,26$), NO_2 ($p=0,68$), CO ($p=0,38$) i $\text{PM}_{2.5}$ ($p=0,30$) sa detektovanom genotoksičnošću. Praćenjem koncentracija i drugih polutanata prisutnih u zraku je mogu se dobiti neophodni podaci kako bi se shvatili i objasnili mehanizmi kojim polutanti iz zraka mogu inducirati genotoksičnost.



Slika 2. Genotoksični potencijal na ćelijsku liniju mišjih makrofaga J774A.1 nakon 24 h izlaganja ekstraktima zračnih filtera uzorkovanih u Tuzli u ljeto 2017.godine. Ćelihe su izložene 50% ekstraktima, pozitivnoj kontroli 30% DMSO u DMEM i negativnoj kontroli (čisti filter u DMEM).

S obzirom na dobivene rezultate ostaje otvoreno pitanje šta doprinosi genotoksičnom potencijalu uzoraka aerosola. Poznato je da je da pored gasova i suspendovanih čestica i teški metali, a naročito olovo (Pb), mogu biti prisutni kao ključni polutanata u zraku (Wilson 1996, Bosankić 2016). Rađena je studija ispitivanja genotoksičnog potencijala zemljišta na području Tuzlanskog kantona i utvrđena statistički značajna korelacija između sadržaja teških metala Pb, kadmija (Cd), žive (Hg) iz zemljišta i genotoksičnog efekta na humane ćelijske linije CaCo-2 i HaCaT (Sljivić Husejnović i sar., 2018).

Takođe je vršeno uzorkovanje aerosola na području Tuzle 2004. godine s ciljem ispitivanja genotoksičnosti u okviru evropskog projekta APOPSBAL (2005) metodom SOS hromotest. Uzorkovanje je vršeno na području pet lokaliteta. Uočena je veza između vrijednosti PAH na lokalitetima i genotoksične aktivnosti uzoraka, koja je dokazana regresionom analizom. Vrijednosti PAH su bile uporedive sa vrijednostima u drugim evropskim gradovima. Korelacija nije bila jaka što upućuje na pretpostavku prisustva i drugih, neidentifikovanih supstanci.

Filep i sar. (2015) u studiji provedenoj u Mađarskoj utvrdili su da je genotoksičnost atmosferskih aerosola povezana sa povećanim saobraćajnim prometom i sadržajem kadmija u uzorcima.

S druge strane mnoge studije su pokazale da su PAH-ovi i benzen česti polutanati u zraku koji doprinose povećanoj genotoksičnosti (Tsai i sar., 1995; Ruchirawat i sar., 2005; Gamboa i sar., 2008; Fracasso i sar. 2010; Tigre Guimaraes i Nunes Vaz Pedrosa 2012; Ramos de Rainho i sar. 2013).

Poznato je da aerozagađenje dobro korelira sa genotoksičnošću i karcinogenošću kod ljudi. Naime, aerozagađenje indicira povećan rizik od karcinoma pluća povezanih sa nekoliko polutanata iz zraka (Loomis i sar. 2014). U Bosni i Hercegovini, a tako i u Tuzlanskoj regiji nedostaju detaljni epidemiološki podaci koji bi nam mogli ukazati na povezanost incidence pojavljivanja različitih oboljenja sa specifičnim polutantima prisutnim u zraku. Pored toga, potrebne su detaljne studije fizičko-hemijske karakterizacije zraka kako bi se procjena zdravstvenog rizika po zdravlje ljudi

mogla provesti dosta tačnije.

U realnim okolnostima, ljudi su preko zraka istovremeno izloženi djelovanju velikog broja polutanata iz zraka, pa i onih koji su odabrani za proučavanje u ovoj studiji. S obzirom da monitoringom zraka nisu obuhvaćeni neki od jako bitnih polutanata u zraku, možemo pretpostaviti da je ukupan genotoksični efekat naših uzoraka rezultat djelovanja jednog ili više polutanata te eventualno njihovog aditivnog, sinergističkog ili potencirajućeg efekta (Timberell 1999).

4. ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje predstavlja prvu preliminarnu studiju ispitivanja genotoksičnog potencijala uzoraka aerosola u Tuzli primjenom imunohemijske metode korištenjem ćelijske linije mišjih makrofaga. Oba uzorka zračnih filtera pokazali su povećanu genotoksičnost u odnosu na netretirane ćelije. Dobijeni rezultati genotoksičnosti nisu korelirali sa pojedinačnim koncentracijama polutanata SO₂, NO₂, CO i PM2.5 dobijenih kontinuiranim monitoringom kvalitete zraka putem mjerne stanice u gradu Tuzli. Pri tome, toksikološki efekti smješe i mogući aditivni, sinergistički i potencirajući efekti polutanata nisu uzeti u obzir, a predstavljaju moguće objašnjenje genotoksičnosti uzoraka aerosola iz Tuzle. Dodatna fizičko-hemijska karakterizacija zraka bi takođe doprinjela boljem razumjevanju genotoksičnog potencijala aerosola.

Relevantne studije o tome ko i koliko zagađuje zrak u Tuzli odnosno Bosni i Hercegovini, te detaljne epidemiološke studije su neophodne da bi se definisale kratkoročne i dugoročne mjere smanjenje zagađenja zraka, a samim tim i smanjenja posljedičnog rizika po zdravlje stanovništva Tuzlanske regije.

ZAHVALA

Ovo istraživanje je podržano od strane projekta Federalnog ministarstva obrazovanja i nauke u okviru bilateralne naučne i tehnološke saradnje između Republike Slovenije i Bosne i Hercegovine za 2016-2017. godinu (BI-BA/16-17-036).

LITERATURA

1. APOPSBAL (2005) Final report: EU Project ICA2-CT2002-10007: Assessment of the selected POPs in the atmosphere and water ecosystems from the waste generated by warfare in the area of former Yugoslavia.
2. Bosankić A (2016) Unapređenje sistema za praćenje kvalitete zraka na području tuzlanskog kantona, Magistarski rad, Tehnološki fakultet, Univerzitet u Tuzli.
3. Filep A, Drinovec L, Palagyi A, Manczinger L, Vagvolgyi C, Bozoki Z, Hitzemberger R, Szabo G. (2015) Source Specific Cyto- and Genotoxicity of Atmospheric Aerosol Samples. AAQR. 15: 2325-2331.
4. Fracasso ME, Doria D, Bartolucci GB, Carrieri M, Lovreglio P, Ballini A, Soleo L, Tranfo G, Manno M. (2010) Low air levels of benzene: correlation between biomarkers of exposure and genotoxic effects. Toxicol Lett. 192(1):22-28.
5. Gamboa RT, Gamboa AR, Bravo AH, Ostrosky WP (2008) Int J Environ Res Public Health. 5(5):349-355.
6. Haverić S, Haverić A, Hadžić M (2014) Uvod u genetičko inženjerstvo i biotehnologiju. Institut za genetičko inženjerstvo i biotehnologiju (INGEB), Sarajevo
7. HBS (2018) Heinrich Boll Stiftung. Zagađenost zraka. <https://ba.boell.org/bs/2017/03/15/zagadenost-zraka>. Accessed 20.02.2018.
8. Holland M, Pranjić N (2013) Health impacts of coal fired power generation in Tuzla. Centar za ekologiju i energiju

9. International Agency for Research on Cancer (1987) Summaries & Evaluations. International Agency for Research on Cancer (IARC). International Programme on Chemical Safety (IPCS). 8-5-2008
10. Loomis D, Huang W, Chen G.(2014) The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China. *Chin J Cancer*. 33(4): 189-196.
11. Mansouri B, Ebrahimpour M (2011) Monitoring of air quality parameters at different months: a case study from Iran. *Continental J. Water, Air and Soil Pollution* 2(2): 25-31.
12. Ramos de Rainho C, Correa SM, Mazzei JL, Aiub CAF, Felzenszwalb I (2013) *BioMed Research International*. doi 10.1155/2013/765352
13. Robinson, J.P., Sturgis, J. i Kumar, L.G. (2009). *Immunohistochemical Staining Methods*. Fifth Edition. California: Dako.
14. Ruchirawat M, Navasumrit P, Settachan D, Tuntaviroon J, Buthbumrung N, Sharma S. (2005) Measurement of genotoxic air pollutant exposures in street vendors and school children in and near Bangkok. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 206: 207-214.
15. Sljivic Husejnovic M, Bergant M, Janković S, Žižek S, Smajlović A, Softić A, Musić O, Antonijević B (2018) Assessment of Pb, Cd and Hg soil contamination and its potential to cause cytotoxic and genotoxic effects in human cell line(CaCo-2 and HaCaT). *Environ Geochem Health* 1-16. doi: 10.1007/s10653-018-0071-6
16. Škarek M, Čupr P, Bartoš T, Kohoutek J, Klanova J, Holoubek I (2007) A combined approach to the evaluation of organic air pollution – A case study of urban air in Sarajevo and Tuzla (Bosnia and Herzegovina). *Sci Total Environ.* 384: 182-193.
17. Tanaka, T., Halicka, D., Traganos, F. i Darzynkiewicz, Z. (2009). Cytometric Analysis of DNA Damage: Phosphorylation of Histone H2AX as a Marker of DNA Double-Strand Breaks (DSBs). *Methods in Molecular Biology*, 52:161-168.
18. Tigre Guimaraes E, Nunes Vaz Pedroso A (2012) Genotoxicity and air pollution. *Encyclopedia of Environmental Management*. doi 10.1081/E-EEM-120047301
19. Timberell JA (1999). *Principles of biochemical toxicology*. CRC Press LLC, Teylor and Francis. 3 rd ed.
20. Tsai J-H, Peng B-H, Lee D-Z, Lee C-C (1995) PAH characteristics and genotoxicity in the ambient air of a petrochemical industry complex. *Environl Int.* 21(1):47-56.
21. Vlada Tuzlanskog kantona (2018) Izvještaji o kvalitetu zraka na području Tuzlanskog kantona sa mjernih stanica sistema za praćenje kvaliteta zraka. <http://www.vladatk.kim.ba/izvjestaji-o-kvalitetu-zraka>. Accessed 07 February 2018
22. Wilson R, Spengler J. (1996) *Particles in our air: concentrations and health effects*. Boston: Harvard University Press.

**ASSESSMENT OF THE GENOTOXIC POTENTIAL OF AEROSOLS
IN THE TUZLA CITY**

**Maida Šljivić Husejnović¹ *, Dalila Imamović¹, Ermina Cilović¹, Aida Smajlović¹,
Nahida Srabović¹, Martina Bergant²**

¹ Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

² Laboratory for Environmental Research, University of Nova Gorica,
Vipavska cesta 50000, Nova Gorica, Slovenia

Abstract

Air pollution is well correlated with genotoxicity and carcinogenicity in humans. Tuzla is a city known for the production of coal-based electricity and high levels of urban air pollution, which has a great impact on human health. The aim of this study was to assess the genotoxic potential of aerosol samples collected in Tuzla using indirect immunofluorescent method and to correlate the collected data with concentrations of pollutants obtained from air quality monitoring systems in Tuzla. Macrophage cell line J774A.1 was used for toxicity evaluation of aerosol samples collected in August and September 2017. The results indicate that cells exposed to the air filter extracts showed increased genotoxicity compared to untreated cells. The results show high genotoxic potential of aerosol, but there were no positive correlation of genotoxicity with concentration of main air pollutants such as sulfur dioxide (SO₂), nitrogen dioxide (NO₂), carbon monoxide (CO) and particulate matters (PM_{2.5}). Therefore, the genotoxicity of aerosol is a complex issue, particularly in the case of coexistence of air pollutants in toxicological mixture with possible additive, synergistic and/or potentiating effects. Relevant studies on the cause and amount of air pollution in Tuzla and detailed epidemiological studies are necessary to define short- and long-term measures for reducing the air pollution, and thereby reducing the consequent risk to human health.

Keywords: air pollution, genotoxicity, human health, aerosol, Tuzla

INTRODUCTION

According to World Health Organization (WHO) studies air pollution has a significant influence on reduced life expectancy, increased number of hospitalized patients with respiratory and cardiovascular diseases, bronchitis, or less significant effects such as number of work-related days lost. Tuzla is a city known for the production of coal-based electricity and high levels of urban air pollution, which has a great impact on the human health in this region. Therefore, air pollution monitoring and the characterization of physical, chemical and toxicological properties in the area of Tuzla region have a great importance. So far *very few researches* has been carried out on the air pollution and its impact on human health in this area. With regard to industrial pollution, traffic emissions, emissions from household heating, Tuzla is the area with high levels of air pollution and potential genotoxic risk to human health (Škarek et al., 2007; Holland and Pranjić, 2013).

According to WHO reports from 2016, Tuzla is the second most polluted city in Europe, and Bosnia and Herzegovina (BiH) shares 5/6 with Armenia for the number of deaths per 100,000 inhabitants, caused by consequences of air pollution.

Based on evidence of carcinogenicity in humans, experimental animals and other studies, *The International Agency for Research on Cancer (IARC, 1987)* has classified air pollution and particulate matters (PM) as a proven carcinogens based on studies on experimental animals and other relevant studies. Therefore, air pollution can have long-term consequences including cancers, chronic respiratory diseases, cardiovascular diseases and many other air pollution related diseases. Air pollution in the cities of Bosnia and Herzegovina is particularly emphasized during the four-month period from the beginning of November to the end of February (HBS, 2018).

The basic act related to air quality in the European Union is *Air Quality Framework Directive 96/62/EC*. The Directive describes the basic principles relating to air quality assessment and management in the countries of the European Union. The list of pollutants discussed in the Council Directive was the following: sulfur dioxide (SO₂), nitrogen dioxide (NO₂), carbon monoxide (CO), PM, lead (Pb), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), ozone (O₃), cadmium (Cd), arsenic (As), nickel (Ni) and mercury (Hg) (Bosankić, 2016).

Ministry of Physical Planning and Protection of the Environment of Tuzla Canton continuously monitors the concentration of SO₂, NO₂, CO, O₃ and PM_{2.5} in the air on the measuring stations in Tuzla, Lukavac and Živinice. Based on the data obtained from measuring stations in the last few years, an increased SO₂ concentration and increased hourly exceedances of the threshold value of 350 µg/m³ were recorded. In 2012 there were 143 hourly exceedances on the measuring stations and 704 in 2016. During one calendar year this value should not be exceeded more than 24 times. In the end of January and early February 2017, due to exceeded limit values of pollutant SO₂, an alarm episode in Lukavac, Živinice and Tuzla was reported (Vlada Tuzlanskog kantona, 2018).

Genotoxicity implies detecting the adverse effects of various agents on genetic material and assessing the degree of human exposure to these agents (Haverić et al). Researches on genotoxic effects use a large number of tests, which use cells and cell lines of different organisms as test models. Genotoxicity evaluation tests can be classified into four groups: 1. Molecular DNA Damage Detection Tests, 2. Cell Level Mutations Detection Tests, 3. Chromosome Level Mutations Assessment Tests, and 4. Mutagenicity Assessment Tests on organism in general (Haverić et al, 2014).

The aim of this study was to assess the genotoxic potential of aerosol samples collected in Tuzla city using indirect immunofluorescence method and to correlate the obtained data with concentrations of pollutants obtained from air quality monitoring systems in Tuzla.

MATERIALS AND METHODS

Reagents and cell lines

For preparation and cell treatment these reagents were used: Bovine serum *albumin (BSA)*, Santa Cruz Biotechnology (*Dallas, USA*); basic nutritional medium DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's medium), Gibco, Thermo Fisher Scientific (*Massachusetts, USA*); growth medium (DMEM + 10% Fetal bovine serum (FBS) + 1% L-glutamine + 100 µg/mL penicillin + 100 µg/mL streptomycin); dimethyl sulfoxide (DMSO), Sigma-Aldrich (*St. Luis, USA*); *Phosphate-buffered saline (PBS)*, Gibco, Thermo Fisher Scientific (*Massachusetts, USA*); trypsin/EDTA, Lonza (*Basel, Switzerland*); methanol; ethanol; *paraformaldehyde (PFA)*; *Anti-phospho-Histone H2A.X Antibody*, Merck (*Darmstadt, Germany*); *anti-Mouse Secondary Antibody*, Alexa Fluor 488, Molecular probes, Thermo Fisher Scientific (*Massachusetts, USA*); fluorescent color DAPI, Sigma-Aldrich (*St. Luis, USA*); surfactant Triton x-100, Sigma-Aldrich (*St. Luis, USA*).

For *in vitro* genotoxicity test mouse macrophages cell line J774A.1 (ATCC® TIB-67™) was used.

Aerosol sampling and extraction

Aerosol sampling was carried out in August and September 2017 in the Tuzla city. Samples were collected via polycarbonate filters, by continuous air passage through the gas analyzer during 6 days and 24 h per day for each sample.

DMEM medium was used for preparing air filter extracts. Filters were extracted into 2 mL of DMEM by mixing for 15 minutes at 37°C. After extraction, the filters were removed and the extracts were diluted with a DMEM medium in a ratio of 1:1. Two air filter extracts, positive and negative controls were used for *genetic stability test*.

Cells preparation and treatment

Cells were cultured in a liquid nutritional medium, which contain 10% fetal calf serum, 1% L-glutamine and antibiotics (100 µg/mL penicillin and 100 µg/mL streptomycin) at 37°C in a humidified atmosphere with 5% CO₂. When cells reached 70-90% confluence, DMEM medium was removed from the cell culture flask (75 cm²). Cells were maintained in culture by transplantation with 0.25 % of trypsin.

Genotoxicity test with immunofluorescence antibodies H2A.X

Genetic stability test included detection of the genetic material damage after cells exposure to air filter extracts. To determine the genotoxicity of the aerosol samples, an indirect immunofluorescent method was used according to Tanaka et al. (2009). The primary anti-phospho-Histone H2A.X antibody was used to identify DNA chain damage. Cells were seeded on culture plates and incubated in a cell incubator for 24 h at 37°C. After incubation the cells were treated with 50% air filter extract in the medium, and with positive and negative control. The pure filter extract was used as a negative control, and 30% DMSO in DMEM was used as a positive control. Cells were fixed with 3.7% p-formaldehyde for 15 minutes at room temperature and then permeabilized by incubation in 0.5% Triton X-100 in PBS for 5 minutes at room temperature.

To reduce non-specific binding, coverslips were treated with 5% BSA in PBS and incubated 15 minutes at room temperature. Primary anti-phospho-Histone H2A.X antibodies were diluted in PBS

with 0.5% BSA added in a ratio of 1:100 to the final concentration of 10 µg/mL of antibody. The cells were treated with a monoclonal antibody solution and incubated for 1h at 37°C. Cells washed with PBS were treated with a solution of secondary antibodies Alexa Fluor 488. Secondary antibodies were diluted in PBS with 0.5% BSA added in a volume ratio of 1:700. After 30 minutes of incubation at room temperature, the cell nuclei were labeled with 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) dye which non-specifically bound to the DNA molecules (Robinson et al., 2009).

Microscope slides were prepared by fixing the coverslips on to the object slips. Cells were then visualized using an Olympus IX81 Inverted Fluorescence Motorized Microscope, Prior ProScan 11 (Olympus Q-color 5, softwer Slide Book 5.0) at 600x magnification. Fluorescence filters OSF-007 for DAPI and 488GF for Alexa Fluor 488 were used.

Cell nuclei were labeled with DAPI and emitted blue-purple light. The secondary antibody Alexa Fluor 488 was indirectly bonded to damaged spots of DNA and emitted green light.

The number of cells with damaged genetic material (positive cells) and the total number of cells were determined by the direct method of counting cells. The percentage of cells with damaged genetic material was calculated by comparing the number of positive cells and untreated cells (control).

Air quality monitoring

The air quality data for the sampling period was obtained from the official site of the *Ministry of Physical Planning and Protection of the Environment of Tuzla Canton*.

Statistical analysis

For data analysis was used descriptive statistics using Microsoft Office Excel 2007 and IBM SPSS 21. One-way analysis of variance ANOVA was used to determine the statistically significant differences in SO₂, NO, CO and PM 2.5 concentrations between different aerosol sampling periods. In order to determine the correlation between values of the *air pollutants* concentrations with the number of cells with damaged DNA spots, the HI-squared test was performed. The results were considered as a statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Analyzing the air monitoring results from the sampling period for the assessment of aerosol genotoxic potential, the obtained data suggest that the air quality in sampling period was within the permissible limits, and it was classified as satisfying air quality. The detected values of SO₂, NO₂, CO and PM_{2.5} concentrations did not exceed the maximum permissible values (Table 1).

One-way analysis of variance ANOVA test showed that there was no statistically significant difference in the concentrations of the four air pollution indicators between the two air sampling periods ($p < 0.05$).

Indirect immunofluorescence was performed to determine the genotoxic potential of two air filters extracts on macrophage cell line J774A.1 isolated from mice. This technique relies on the use of antibodies to label specific target antigen with a fluorescent dye.

Table 1. Descriptive air quality statistics with results of One-way ANOVA test (air pollutants concentrations data were obtained from the official site of the *Ministry of Physical Planning and Protection of the Environment of Tuzla Canton* for the period 30.08 - 09.09.2017)

Air pollutants	Sampling period	X mean (mg/m ³)	SD	95% Confidence interval		Min (mg/m ³)	Max (mg/m ³)	ANOVA	
				Lower	Upper			F	p
SO ₂	Period 1	21,13	6,81	13,98	28,28	14,7	31,8	3,5	0,1
	Period 2	30,9	10,5	17,93	43,87	21,3	45,4		
NO ₂	Period 1	14,13	5,75	8,1	20,17	7,6	22,8	1,9	0,2
	Period 2	18,48	4,49	12,9	24,06	12,4	24,8		
CO	Period 1	1,02	0,04	0,98	1,06	0,97	1,07	3,9	0,1
	Period 2	1,08	0,07	1	1,17	1,03	1,2		
PM2.5	Period 1	13,95	7,8	5,77	22,13	5,5	24,1	0	0,9
	Period 2	14,58	3,03	10,82	18,34	11,2	19,5		

As a primary antibody anti-H2A.X antibody was used, which specifically bind to the damaged spots of DNA. The secondary antibody Alexa Fluor 488 was indirectly bonded to damaged spots of DNA and emitted green light. Cell nuclei were labeled with DAPI and emitted blue-purple light. Damaged spots of DNA were visualized using fluorescence microscopy. Figure 1 shows the blue and green labeled cell nuclei. Cell nuclei emitted blue light. Green lights represent damaged DNA spots.

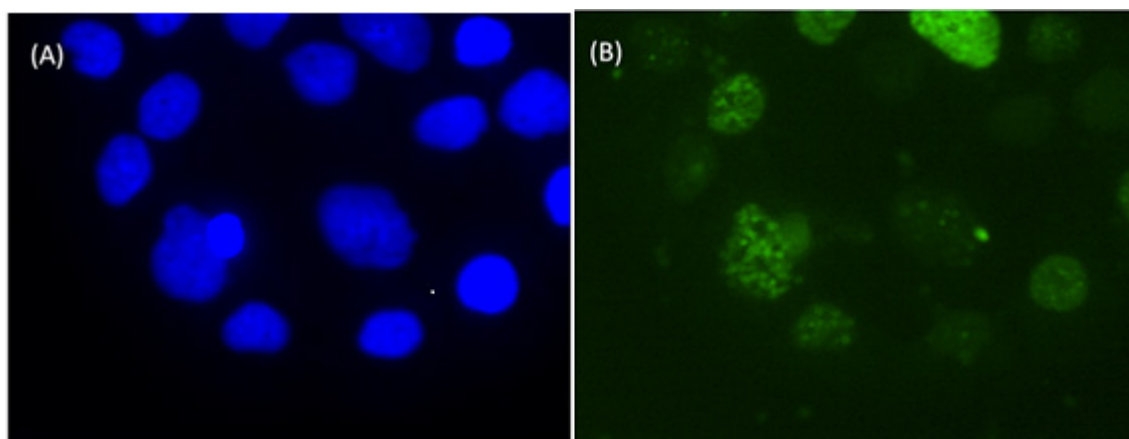


Figure 1. Cell nuclei observed with a fluorescent microscope Olympus IX- Prior ProS can 11 (Olympus Q-color 5, software Slide Book 5.0) at 600x magnification. (A) Fluorescent filter OSF-007 for DAPI dye (blue); (B) Fluorescent Filter 488 GF for Alexa Fluor 488 (Anti-H2A.X Antibody - Green). Positive cells, with damaged genetic material, emitted a green signal.

The number of cells with damaged genetic material (emitted green light) and total the number of cells (emitted blue light) were determined by direct method of counting cells. Approximately 200 cells were analyzed for each sample and positive and negative control as well.

The obtained results were compared with positive control and expressed as a percentage (Figure 2). Air filters extracts in DMEM medium showed genotoxicity on the cell line of mouse macrophages J774A.1 compared to untreated cells.

Although the obtained results from the second sample (Figure 2) indicate an increased number of cells with damaged genetic material, there is no statistically significant correlation between values of SO₂ (p = 0.26), NO (p = 0.68), CO (p = 0.38), PM2.5 (p = 0.30) and detected genotoxicity. Monitoring of other present pollutants present in the air can provide the necessary information to understand and explain the mechanisms by which air pollutants can induce genotoxicity.

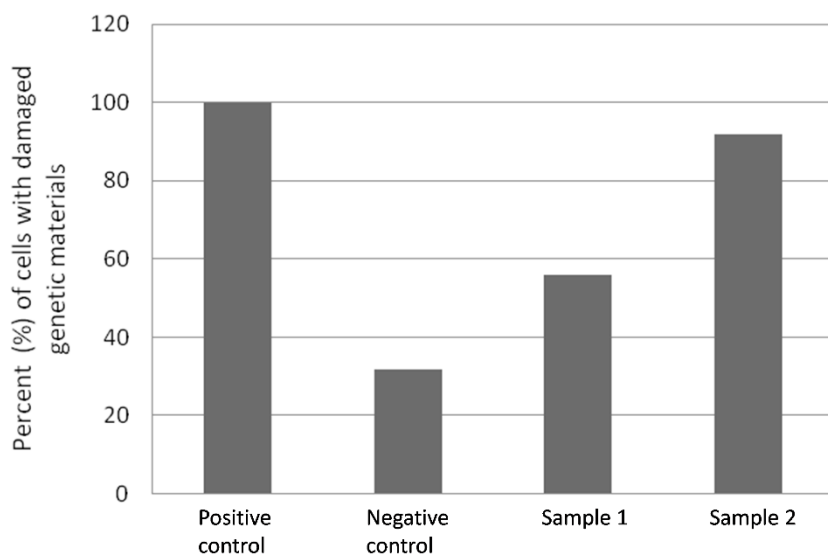


Figure 2. Genotoxic potential on the J774A.1 mice macrophage cell line after 24 h of exposure to air filter extracts sampled in Tuzla during August and September 2017. Cells were exposed to extracts in concentration of 50%, positive control (30% DMSO in DMEM) and negative control (pure filter in DMEM).

Considering the obtained results the question still remains: what contributes to the genotoxic potential of the aerosol samples? The study of soil genotoxic potential in Tuzla Canton was performed and a statistically significant correlation between the heavy metals content of lead (Pb), cadmium (Cd), mercury (Hg) from soil and genotoxic effect on human CaCo-2 cell lines and HaCaT was established (Sljivic Husejnovic i sar., 2018).

Aerosol sampling was carried out in the area of Tuzla in 2004 as well. The aim of this sampling was testing the genotoxicity within the European project APOPSBAL (2005) using SOS hromotest method. Sampling was carried out at five localities. The connection between the PAH value and the genotoxic activity of the samples was observed and proved using regression analysis. PAH values were comparable with values in the other European cities. Although correlation was not significant, it suggested the presence of other unidentified substances.

Filep et al. (2015) in a study conducted in Hungary found that genotoxicity of aerosols is associated with increased traffic volume and cadmium content in the samples.

However, many studies have shown that PAHs and benzene are commonly air pollutants that contribute to increased genotoxicity (Tsai et al., 1995; Ruchirawat et al., 2005; Gamboa et al., 2008;

Fracasso et al. Tigré Guimaraes and Nunes Vaz Pedroso 2012; Ramos de Rainho and Sarah 2013). It is well known that air pollution is well correlated with genotoxicity and carcinogenicity in humans. Air pollution indicates an increased risk of lung cancer, which is caused by several air pollutants (Loomis et al., 2014).

There is a lack of detailed epidemiological data in Bosnia and Herzegovina and in the area of Tuzla that could indicate the association between incidences of different diseases including lung cancer with specific air pollutants. In order to estimate the risk to human health more accurately, detailed studies of physical-chemical characterization of the air are highly recommended.

It is well known that people are exposed at the same time to many air pollutants, and to those selected in this study as well. Since the air monitoring does not include some of the very important air pollutants, we can assume that the total genotoxic effect of our samples is the result of the action of one or more pollutants and possibly their additive, synergistic or potentiating effect (Timberell 1999).

CONCLUSION

This study is the first preliminary study of the genotoxic potential of aerosol samples in the area of Tuzla using immunochemical method on the cell line of mouse macrophages.

Cells exposed to the air filter extracts showed increased genotoxicity compared to untreated cells. The obtained genotoxicity results did not correlate with the concentrations of pollutants SO₂, NO₂, CO and PM_{2.5} obtained through continuous air quality monitoring at the measuring station in Tuzla. Thereby, the toxicological effects of the mixture and the possible additive, synergistic and potentiating effects of pollutants were not considered, but they represent a possible explanation for the genotoxicity of aerosol samples collected in Tuzla. Additional physical-chemical characterization of the air would contribute to a better understanding of the aerosol genotoxic potential as well.

Relevant studies on the cause and amount of air pollution in Tuzla and Bosnia and Herzegovina and detailed epidemiological studies are necessary to define short and long-term measures for reducing the air pollution, and thereby reducing the consequent risk to human health in the area of Tuzla.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was partly supported by project of Federal Ministry of Education and Science in the framework of bilateral scientific and technological cooperation between the Republic Slovenia and Bosnia and Herzegovina for 2016-2017 (BI-BA/16-17-036).

REFERENCES

1. APOPSBAL (2005) Final report: EU Project ICA2-CT2002-10007: Assessment of the selected POPs in the atmosphere and water ecosystems from the waste generated by warfare in the area of former Yugoslavia.
2. Bosankić A (2016) Unapređenje sistema za praćenje kvalitete zraka na području tuzlanskog kantona, Magistarski rad, Tehnološkifakultet, Univerzitet u Tuzli.
3. Filep A, Drinovec L, Palagyi A, Manczinger L, Vagvolgyi C, Bozoki Z, Hitzenberger R, Szabo G. (2015) Source Specific Cyto- and Genotoxicity of Atmospheric Aerosol Samples. AAQR. 15: 2325-2331.
4. Fracasso ME, Doria D, Bartolucci GB, Carrieri M, Lovreglio P, Ballini A, Soleo L, Tranfo G, Manno M. (2010) Low air levels of benzene: correlation between biomarkers of exposure and genotoxic effects. ToxicolLett. 192(1):22-28.

5. Gamboa RT, Gamboa AR, Bravo AH, Ostrosky WP (2008) *Int J Environ Res Public Health*. 5(5):349-355.
6. Haverić S, Haverić A, Hadžić M (2014) *Uvod u genetičko inženjerstvo i biotehnologiju*. Institut za genetičko inženjerstvo i biotehnologiju (INGEB), Sarajevo
7. HBM (2018) Heinrich Boll Stiftung. *Zagađenost zraka*. <https://ba.boell.org/bs/2017/03/15/zagadenost-zraka>. Accessed 20.02.2018.
8. Holland M, Pranjić N (2013) *Health impacts of coal fired power generation in Tuzla*. Centar za ekologiju i energiju
9. International Agency for Research on Cancer (1987) *Summaries & Evaluations*. International Agency for Research on Cancer (IARC). International Programme on Chemical Safety (IPCS). 8-5-2008
10. Loomis D, Huang W, Chen G.(2014) *The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China*. *Chin J Cancer*. 33(4): 189-196.
11. Mansouri B, Ebrahimpour M (2011) *Monitoring of air quality parameters at different months: a case study from Iran*. *Continental J. Water, Air and Soil Pollution* 2(2): 25-31.
12. Ramos de Rainho C, Correa SM, Mazzei JL, Aiub CAF, Felzenszwalb I (2013) *BioMed Research International*. doi 10.1155/2013/765352
13. Robinson, J.P., Sturgis, J. i Kumar, L.G. (2009). *Immunohistochemical Staining Methods*. Fifth Edition. California: Dako.
14. Ruchirawat M, Navasumrit P, Settachan D, Tuntaviroon J, Buthbumrung N, Sharma S. (2005) *Measurement of genotoxic air pollutant exposures in street vendors and school children in and near Bangkok*. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 206: 207-214.
15. SlijivicHusejnovic M, Bergant M, Janković S, Žižek S, Smajlović A, Softić A, Musić O, Antonijević B (2018) *Assessment of Pb, Cd and Hg soil contamination and its potential to cause cytotoxic and genotoxic effects in human cell line(CaCo-2 and HaCaT)*. *Environ Geochem Health* 1-16. doi: 10.1007/s10653-018-0071-6
16. Škarek M, Čupr P, Bartoš T, Kohoutek J, Klanova J, Holoubek I (2007) *A combined approach to the evaluation of organic air pollution – A case study of urban air in Sarajevo and Tuzla (Bosnia and Herzegovina)*. *Sci Total Environ*. 384: 182-193.
17. Tanaka, T., Halicka, D., Traganos, F. i Darzynkiewicz, Z. (2009). *Cytometric Analysis of DNA Damage: Phosphorylation of Histone H2AX as a Marker of DNA Double-Strand Breaks (DSBs)*. *Methods in Molecular Biology*, 52:161-168.
18. Tigre Guimaraes E, NunesVazPedroso A (2012) *Genotoxicity and air pollution*. *Encyclopedia of Environmental Management*. doi 10.1081/E-EEM-120047301
19. Timberell JA (1999). *Principles of biochemical toxicology*. CRC Press LLC, Teylor and Francis. 3 rded.
20. Tsai J-H, Peng B-H, Lee D-Z, Lee C-C (1995) *PAH characteristics and genotoxicity in the ambient air of a petrochemical industry complex*. *Environl Int*. 21(1):47-56.
21. *VladaTuzlanskog kantona (2018) Izvještaji o kvalitetu zraka na području Tuzlanskog kantona sa mjernih stanica sistema za praćenje kvaliteta zraka*. <http://www.vladatk.kim.ba/izvjestaji-o-kvalitetu-zraka>. Accessed 07 February 2018
22. Wilson R, Spengler J. (1996) *Particles in our air: concentrations and health effects*. Boston: Harvard University Press.

THE EFFECTS OF AMBIENT AIR POLLUTION ON THE HEALTH OF CHILDREN

Alma Mujkić¹, Vesna Jahić²

¹ Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, University of Tuzla, Univerzitetska 1,
75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

² "Dr Mustafa Šehovic" Health Care Center Tuzla, Department of Pediatrics,
Albina i Franje Herljevića 1, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Revijalni rad

Abstract

The aim of this article is to inform health experts about the associations between ambient air pollution and adverse health effects in children. Ambient air pollution is recognized as an important problem in developed countries. Biological characteristics of the children are reason of their unique vulnerability to adverse health effects of ambient air pollution thus their immune system and lungs are not fully developed. Recent studies have shown that air pollution is associated with infant mortality, reduced lung function, inflammation in the lung, increased numbers of asthma attacks, alteration in the immune system and leukemia and other types of cancer. In this article we summarize the impact of ozone, particulate matter, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and diesel exhaust pollution on children health. Also the possible molecular mechanism of air pollution toxicity is presented. In the end we summarize the recommendations that could reduce morbidity in children.

Keywords: Air pollution, ozone, particulate matter, nitrogen dioxide, children's health

Sažetak

Cilj ovog članka je informisanje zdravstvenih stručnjaka o štetnom djelovanju aerozagađenja na zdravlje djece. Aerozagađenje je prepoznato kao značajan problem u razvijenim zemljama. Biološke karakteristike djece su razlog zbog kojeg su ona posebno osjetljiva na štetne efekte zagađenog vazduha jer njihova pluća i imuni sistem nisu u potpunosti razvijeni. Savremene studije povezuju aerozagađenje sa mortalitetom beba, smanjenom funkcijom pluća, inflamacijom u plućima, povećanim brojem napada astme, poremećajima u imunom sistemu, leukemijom i drugim tipovima kancera. U ovom članku smo sumirali uticaj ozona, čestica materije, nitrogen dioksida, sumpor dioksida i izduvnih gasova na zdravlje djece. Također je predstavljen mogući molekularni mehanizam toksičnosti aerozagađivača. Na kraju smo sumirali preporuke koje bi mogle smanjiti morbiditet kod djece.

Ključne riječi: aerozagađenje, ozon, čestice materije, nitrogen dioksid, zdravlje djece

INTRODUCTION

Outdoor air pollution is a major problem in developed countries. The World Health Organization (WHO) find that the air quality in those countries is remarkably poor and that very large numbers of people are exposed to ambient concentrations of air pollutants well above the WHO guidelines for air quality (Gordon et al., 2012). The dominant anthropogenic origin of all these pollutants is the combustion of fossil fuels. In urban areas traffic related emissions are the major source of air pollution. These emissions contain a complex mixture of toxic chemicals such as benzen, particulate matter (PM), and a variety of irritant gases including nitrogen dioxide (NO₂), sulfur dioxide (SO₂), and ozon (O₃) (Pope and Dockery, 2006). Many studies show a potential association between urban air pollutants and adverse health effects, particularly those that affect the respiratory and cardiovascular system (Schwartz, 2004; Trasande, 2005). Children, the elderly, and those with cardiopulmonary diseases are among the most susceptible population groups to adverse health effects from ambient air pollutants (Bates, 1995; ATS, 1996; US EPA, 2001). However, the vulnerability of children is unique. Eighty percent of alveoli are formed postnatally, and changes in the lung continue through adolescence (Wiley et al., 1991). Early exposure to environmental pollutants can easily alter lung development and function. Furthermore, children's exposure to many air pollutants compared with adults is higher because of the higher minute ventilation and higher levels of physical activity (Wiley et al., 1991; Plunkett et al., 1992). Also young children are predominantly oral breathers, which means that the nasal filter is by-passed, permitting the entry of a large number and variety of pollutants into the lower airways (Esposito et al., 2014). Therefore air pollution has many negative effects on pediatric health such as reduced lung function, inflammation in the lung, increased numbers of asthma attacks, alteration in the immune system and leukemia and other types of cancer. (Shima and Adachi, 2000; Lipsett et al., 1997; Gauderman et al., 2000; Raaschou-Nielsen et al., 2001; Hajat et al., 1999). Furthermore exposure to environmental pollutants is associated with adverse pregnancy outcomes, including premature birth, low birth weight, intrauterine growth retardation (Liu et al., 2003), abnormal birth length, abnormal head circumference (Jedrychowski et al., 2004) and small size for gestational age (Parker et al., 2005). One study show a significant association between prenatal exposure to carbon monoxide and cardiac ventricular septal defects, while exposure to ozone was associated with an increased risk of aortic artery and valve defects, as well as pulmonary artery and valve defects (Ritz et al., 2002).

THE EFFECTS OF INDIVIDUAL POLLUTANTS

The acute adverse health effects of air pollution are reduced lung function, inflammation in the lung, increased numbers of asthma attacks, excess respiratory and cardiac hospital admissions, and even premature death (Esposito et al., 2014, Shima and Adachi, 2000). The studies of the adverse effects of chronic exposure to air pollution are not as extensive as for acute effects, but it is reported to cause the induction of respiratory diseases, such as bronchitis and asthma, as well as to cause premature mortality (Schwartz, 2004). Exposure to ambient levels of particulate matter cause alteration in the immune system in children (Leonardi, 2000). Molecular mechanism studies show that ambient air pollution may alter both cellular and humoral immunity in children (Holt, 1998). Also study shows an association between proximity to traffic and childhood cancers. (Feychting et al., 1998).

Ozone (O₃)

Ambient ozone is formed by the action of sunlight on nitrogen oxides and reactive hydrocarbons, emitted in fuel combustion. The levels tend to be highest on warm, sunny, windless days when children are more likely outside (US EPA, 2002). Ozone oxidizes lung tissues on contact, acting as

a powerful respiratory irritant causing shortness of breath, chest pain when inhaling deeply, wheezing, and cough (Bates and Caton, 2002). Epidemiologic and clinical studies showed that children have decreased lung function, increased respiratory tract symptoms, increased allergen reactivity, increased respiratory infections and asthma exacerbations on days with higher levels of ambient ozone (Kinney et al., 1996; Thurston et al., 1997; Ostro et al., 1995). Furthermore, increases in ambient ozone is associated with respiratory or asthma hospitalizations (Thurston et al., 1994), emergency department visits for asthma (Tolbert et al., 2000), worsening of athletic performance (McConnell et al., 2002) and school absences for respiratory tract illness (Gilliland et al., 2001). Also, studies show that increasing cumulative ozone exposure during childhood may affect lung function when exposed children reach adulthood, so early childhood exposures may be very important (Kunzli et al., 1997).

Particulate Matter (PM)

PM is a heterogeneous mixture of very small particles and liquid droplets suspended in atmosphere. Based on the size of the particles, PM pollution is classified into different categories. Coarse PM (aerodynamic diameter between 2.5 to 10 μm) include windblown dust from dirt roads or soil and dust particles created by crushing and grinding operations, or aggregation of smaller combustion particles, fine ($\leq 2.5 \mu\text{m}$), ultrafine ($\leq 0.1 \mu\text{m}$) and PM_{10} which is composed of fine and coarse particles (Ghio et al., 2002; Pandya et al., 2002). Deposition in the respiratory tract varies with particle size. Ultrafine particles are present in children because of their frequent mouth breathing. These particles are especially of concern because they usually contain more toxic compounds and can penetrate deeper into the lung than the larger PM. Particles larger than 10 μm in diameter do not typically pass beyond the larynx, but because of their frequent mouth breathing behavior, these particles can more often deposit in the respiratory tract of children. Epidemiologic studies show that PM_{10} exposure is associate with infant respiratory illness and infant death (Woodruff et al., 1997; Bobak and Leon, 1992; Loomis et al., 1999). Current studies showed that fine particles in diesel exhaust may enhance allergic and inflammatory responses to antigen challenges and may facilitate the development of new allergies (Li YJ et al., 2010). Furthermore, these particles may cause leukemia, central nervous system tumors and lymphoma in children (Raaschou-Nielsen et al., 2001; Feychting et al., 1998). Also many epidemiologic studies consistently show that PM can cause asthma and allergy in children (Gehring et al., 2010).

Nitrogen dioxide (NO_2)

Nitrogen dioxide is a gaseous pollutant produced by high-temperature combustion. The main sources of ambient nitrogen dioxide emissions are diesel and gasoline-powered engines and power plants. The available epidemiologic studies are often difficult to interpret because an independent role of nitrogen dioxide cannot be clearly established because of the high covariation between NO_2 and other air pollutants. Epidemiologic studies show relationships between increased ambient nitrogen dioxide and risks of respiratory tract symptoms (Esposito et al., 2014; Raaschou-Nielsen et al., 2001) and asthma exacerbations (Shima and Adachi, 2000). Also current studies show that children with asthma who live in communities with increased levels of air pollution are more likely to have bronchitis symptoms. The same mix of air pollutants is also associated with deficits in the lung growth, especially severe impact have in children who spend more time outdoors (Gauderman et al., 2000).

Sulfur dioxide (SO₂)

SO₂ is a gas formed when fuel containing sulfur, such as coal and oil, is burned. Short-term exposure to inhaled SO₂ induces rapid-onset bronchoconstriction. However, studies show relationships between lower concentrations of ambient SO₂ and the risk of respiratory tract symptoms and a greater decrease in pulmonary function among asthmatic subjects (Horstman and Folinsbee, 1989).

Diesel exhaust pollution

Motor vehicles pollute the air through tailpipe exhaust emissions and fuel evaporation. This emissions contribute to a complex mixture of carbon monoxide, fine PM, nitrogen oxides, hydrocarbons, other hazardous air pollutants (HAPs), and ozone formation (Zhu et al., 2002). Current studies show increased adverse health effects among those living near busy roads. Epidemiologic studies associated increased respiratory tract complications in children such as frequency of wheezing, chronic productive cough, and asthma hospitalizations with residence near areas of high traffic density (Ciccone et al., 1998). Also, diesel exhaust may enhance allergic and inflammatory responses to antigens and may facilitate development of new allergies (Diaz-Sanchez et al., 1999). Health authorities, such as the Environment Protection Authority (EPA) and the International Agency for Research on Cancer concluded that there is a considerable evidence of association between exposure to diesel exhaust and an increased risk of lung cancer. Thus, studies show an association between proximity to traffic and childhood cancers. (Feychting et al., 1998; Pearson et al., 2000). Additionally, one study found an association of doubling of the concentration of benzene and NO₂ during pregnancy with the increase in lymphoma among children (Hajat et al., 1999).

POSSIBLE MOLECULAR MECHANISMS OF AIR POLLUTION TOXICITY

Because of the variety of outdoor air pollutants and their ability to act synergistically, it is hard to find a specific mechanism of air pollution toxicity. However clinical studies show that short-term exposure to traffic-related air pollutants can increase airway inflammation and/or oxidative stress in children (Brown et al., 2012; Berhane et al., 2011; Heinrich and Wichmann, 2004). Many air pollutants exert their major effects by causing oxidative stress in cells and tissues that they contact. Gaseous pollutants (O₃, SO₂, and NO₂) and particulate matter are known to form reactive oxygen species (ROS). Oxidative stress arises when ROS overwhelm antioxidant defenses. This oxidative stress can initiate proinflammatory cytokine, chemokine, and adhesion receptor expression (Ciencewicki et al., 2008). Antioxidants such as glutathione help to reduce the epithelial cell inflammation and tissue injury generated by ROS. Furthermore current studies show that children with the GSTM1 null or GSTP1 variant genotype are susceptible to oxidative stress and consequent lung injury when exposed to pollutants such as ozone and tobacco smoke (Islam et al., 2009; Li YF et al., 2008), thus suggesting that polymorphisms in antioxidant enzyme genes may play a role in increasing pollution airway inflammation (Alexis et al., 2009). However, CO competitively inhibits oxygen transport by complexing with hemoglobin to form carboxyhemoglobin (Bernstein et al., 2004).

RECOMMENDATIONS

Infants and children are among the most vulnerable to diverse health effects of ambient air pollution even at pollution levels below those allowed by the US EPA air quality standards. Thus, current National Ambient Air Quality Standards may not be protecting children adequately and should be promptly reviewed. Therefore national health authorities should actively implement forecasting and

dissemination of health warnings in ways that help people to take actions to protect themselves (CEH, 2004). Also on high pollution days patients with asthma, children and those with cardiopulmonary disease should stay indoors. Current studies show that the preventive use of asthma medications on asthmatic people may reduce acute adverse effects of ambient air pollution (Peters et al., 1997). Also a dietary and genetic factors may modulate the effects of air pollution on allergic diseases. Diet rich in antioxidants is associated with a low prevalence of allergic disease specially this positive effects of antioxidant supplementation is shown in children genetically susceptible to the effects of oxidants (Robinson and Kumar, 2010; Romieu et al., 2004)

CONCLUSIONS

Children's biologic characteristics are the reason of their unique vulnerability to diverse health effects of ambient air pollution even at pollution levels below those allowed by the US EPA air quality standards so the standards should be promptly reviewed. In countries with poor air quality, pediatricians and pharmacists can play a role in educating families with children that have been diagnosed asthma or other chronic respiratory tract disease about the harmful effects of air pollution. Physicians and pharmacists should advice them how to protect themselves. On high pollution days children should stay indoors. The preventive use of asthma medications on asthmatic children may reduce acute adverse effects of ambient air pollution.

REFERENCES

1. Alexis NE, Zhou H, Lay JC, Harris B, Hernandez ML, Lu TS, Bromberg PA, Diaz-Sanchez D, Devlin RB, Kleeberger SR, Peden DB: The glutathioneS-transferase Mu 1 null genotype modulates ozone-induced airway inflammation in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:1222–1228.
2. American Thoracic Society, Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly. Health effects of outdoor air pollution. Part 1. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:3–50
3. American Thoracic Society, Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly. Health effects of outdoor air pollution. Part 2. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:477– 498
4. Bates DV, Caton RB, editors. A citizen's guide to air pollution. David Suzuki Foundation. Pittsburgh: Dorrance Publishing; 2002.
5. Bates DV. The effects of air pollution on children. *Environ Health Perspect*. 1995;103 (suppl 6):49 –53
6. Berhane K, Zhang Y, Linn WS, Rappaport EB, Bastain TM, Salam MT, Islam T, Lurmann F, Gilliland FD: The effect of ambient air pollution on exhaled nitric oxide in the Children's Health Study. *Eur Respir J* 2011, 37:1029–1036.
7. Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, Bernstein IL, Bernstein JA, Nel A, et al. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114: 1116-23.
8. Bobak M, Leon DA. Air pollution and infant mortality in the Czech Republic, 1986-88. *Lancet* 1992;340:1010-4.
9. Brown MS, Sarnat SE, DeMuth KA, Brown LA, Whitlock DR, Brown SW, Tolbert PE, Fitzpatrick AM: Residential proximity to a major roadway is associated with features of asthma control in children. *PLoS One* 2012, 7:e37044.
10. Ciccone G, Forastiere F, Agabiti N, et al. Road traffic and adverse respiratory effects in children. SIDRIA Collaborative Group. *Occup Environ Med*. 1998;55:771–778
11. Ciencewicky J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:456-68

12. Committee on Environmental Health, American Academy of Pediatrics. Ambient air pollution: health hazards to children. *Pediatrics* 2004;114: 1699-707
13. Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104: 1183–118
14. Esposito S, Tenconi R, Lelii M, Preti V, Nazzari E, Consolo S, Patria MF: Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. *BMC Pulm Med* 2014, 14:31.
15. Feychting M, Svensson D, Ahlbom A. Exposure to motor vehicle exhaust and childhood cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998;24: 8-11
16. Gauderman WJ, McConnell R, Gilliland F, London S, Thomas D, Avol E, et al. Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1383-90.
17. Gehring U, Wijga AH, Brauer M, Fischer P, de Jongste JC, Kerkhof M, et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:596-603
18. Ghio AJ, Silbajoris R, Carson JL, Samet JM. Biologic effects of oil fly ash. *Environ Health Perspect.* 2002;110(suppl 1):89 –94
19. Gilliland FD, Berhane K, Rappaport EB, et al. The effects of ambient air pollution on school absenteeism due to respiratory illnesses. *Epidemiology.* 2001;12:43–54
20. Gordon B, Mackay R, Rehfuess E. Inheriting the world: the atlas of children's health and the environment [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2012 [cited 2012 May 20]. Available from: <http://www.who.int/ceh/publications/atlas/en/>.
21. Hajat S, Haines A, Goubet SA, Atkinson RW, Anderson HR. Association of air pollution with daily GP consultations for asthma and other lower respiratory conditions in London. *Thorax* 1999;54: 597-605
22. Heinrich J, Wichmann HE: Traffic related pollutants in Europe and their effect on allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4:341–348.
23. Holt PG. Programming for responsiveness to environmental antigens that trigger allergic respiratory disease in adulthood is initiated in the perinatal period. *Environ Health Perspect* 1998;106(suppl 3): 795-800
24. Horstman DH, Folinsbee LJ. Sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatics exposed for short durations under controlled conditions: a selected review. In: Utell MJ, Frank R, editors. *Susceptibility to inhaled pollutants*. Philadelphia: American Society for Testing and Materials, 1989:195-20
25. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. Vol 46. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1989. p. 458
26. Islam T, Berhane K, McConell R, Gauderman WJ, Avol E, Peters JM, Gilliland FD: Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children. *Thorax* 2009, 64:197–202.
27. Jedrychowski W, Bendkowska I, Flak E, et al. Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy: An epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environ Health Perspect* 2004;112:1398-402.
28. Kerkhof M, Postma DS, Brunekreef B, Reijmerink NE, Wijga AH, De Jongste JC, Gehring U, Koppelman GH: Toll-like receptor 2 and 4 genes influence susceptibility to adverse effects of traffic-related airpollution on childhood asthma. *Thorax* 2010, 65:690–697.
29. Kinney PL, Thurston GD, Raizenne M. The effects of ambient ozone on lung function in children: a reanalysis of six summer camp studies. *Environ Health Perspect.* 1996;104:170 –174

30. Kunzli N, Lurmann F, Segal M, Ngo L, Balmes J, Tager IB. Association between lifetime ambient ozone exposure and pulmonary function in college freshmen—results of a pilot study. *Environ Res.* 1997;72:8–23
31. Leonardi GS, Haouthuijs D, Steerenberg PA, et al. Immune biomarkers in relation to exposure to particulate matter: A cross-sectional survey in 17 cities of Central Europe. *Inhal Toxicol* 2000;4:1-14.
32. Li YF, Gauderman WJ, Conti DV, Lin PC, Avol E, Gilliland FD: Glutathione S-transferase P1, maternal smoking, and asthma in children: a haplotype-based analysis. *Environ Health Perspect* 2008, 116:409–415
33. Li YJ, Takizawa H, Kawada T. Role of oxidative stresses induced by diesel exhaust particles in airway inflammation, allergy and asthma: their potential as a target of chemoprevention. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9:300-5
34. Lipsett M, Hurley S, Ostro B. Air pollution and emergency room visits for asthma in Santa Clara County, California. *Environ Health Perspect* 1997;105:216-22.
35. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect* 2003;111:1773-8
36. Loomis D, Castillejos M, Gold DR, McDonnell W, Borja-Aburto VH. Air pollution and infant mortality in Mexico City. *Epidemiology* 1999; 10:118-23
37. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002;359:386-91.
38. Ostro BD, Lipsett MJ, Mann JK, Braxton-Owens H, White MC. Air pollution and asthma exacerbations among African-American children in Los Angeles. *Inhal Toxicol.* 1995;7:711–722
39. Pandya RJ, Solomon G, Kinner A, Balmes JR. Diesel exhaust and asthma: hypotheses and molecular mechanisms of action. *Environ Health Perspect.* 2002;110(suppl 1):103–112
40. Parker JD, Woodruff TJ, Basu R, Schoendorf KC. Air pollution and birth weight among term infants in California. *Pediatrics* 2005;115:121-8.
41. Patel MM, Chillrud SN, Deepti KC, Ross JM, Kinney PL: Traffic-related air pollutants and exhaled markers of airway inflammation and oxidative stress in New York City adolescents. *Environ Res* 2013, 121:71–78
42. Pearson RL, Wachtel H, Ebi KL. Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers. *J Air Waste Manag Assoc.* 2000;50:175–180
43. Peters A, Dockery DW, Heinrich J, Wichmann HE. Short-term effects of particulate air pollution on respiratory morbidity in asthmatic children. *Eur Respir J* 1997;10:872-9. 96
44. Plunkett LM, Turnbull D, Rodricks JV. Differences between adults and children affecting exposure assessment. In: Guzelian PS, Henry CJ, Olin SS, eds. *Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment.* Washington, DC: ILSI Press; 1992: 79–96
45. Pope CA, Dockery DW: Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc* 2006, 56:709–742.
46. Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Thomsen BL, Olsen JH. Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. *Am J Epidemiol* 2001;153:433-43
47. Ritz B, Yu F, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, Harris JA. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol* 2002;155:17-25.
48. Robison R, Kumar R. The effect of prenatal and postnatal dietary exposures on childhood development of atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:139-44.

49. Romieu I, Sienna-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, Moreno-Macias H, Reyes-Ruiz NI, Estela del Rio-Navarro B, et al. Genetic polymorphism of GSTM1 and antioxidant supplementation influence lung function in relation to ozone exposure in asthmatic children in Mexico City. *Thorax* 2004;59:8-10.
50. Schwartz J: Air pollution and children's health. *Pediatrics* 2004, 113:1037–1043.
51. Shima M, Adachi M. Effect of outdoor and indoor nitrogen dioxide on respiratory symptoms in schoolchildren. *Int J Epidemiol* 2000;29: 862-70.
52. Thurston GD, Ito K, Hayes CG, Bates DV, Lippmann M. Respiratory hospital admissions and summertime haze air pollution in Toronto, Ontario: consideration of the role of acid aerosols. *Environ Res.* 1994; 65:271–290
53. Thurston GD, Lippmann M, Scott MB, Fine JM. Summertime haze air pollution and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:654 – 660 23.
54. Tolbert PE, Mulholland JA, MacIntosh DL, et al. Air quality and pediatric emergency room visits for asthma in Atlanta, Georgia, USA. *Am J Epidemiol.* 2000;151:798 – 810
55. Trasande L, Thurston GD: The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:689–699.
56. US Environmental Protection Agency. Air Quality Criteria for Ozone and Related Photochemical Oxidants, Vol. III. Research Triangle Park, NC: Environmental Protection Agency; 1996. Publication No. EPA/600/P93/004a-cF
57. US Environmental Protection Agency. Air Quality Criteria for Particulate Matter, Vol. II. Research Triangle Park, NC: Environmental Protection Agency; 2001. Publication No. EPA/600/P-99/002bB
58. US Environmental Protection Agency. Health assessment document for diesel engine exhaust. Washington (DC): Office of Research and Development NCFEA; 2002. Publication no. EPA/600/8-909/057F
59. US EPA. Latest findings on National Air Quality: 2001 status and trends. Research Triangle Park (NC): Office of Air Quality Planning and Standards; 2002. Report no. EPA 454/K-02-001.
60. Wiley JA, Robinson JP, Cheng YT, Piazza T, Stork L, Pladsen K. Study of Children's Activity Patterns: Final Report. Sacramento, CA: California Air Resources Board; 1991. Publication No. A733-149
61. Williams AS, Leung SY, Nath P, Khorasani NM, Bhavsar P, Issa R, Mitchell JA, Adcock IM, Chung KF: Role of TLR2, TLR4, and MyD88 in murine ozoneinduced airway hyperresponsiveness and neutrophilia. *J Appl Physiol* 2007, 103:1189–1195.
62. Woodruff TJ, Grillo J, Schoendorf C. The relationship between selected causes of postneonatal infant mortality and particulate air pollution in the United States. *Environ Health Perspect* 1997;105:608-12
63. Zhu Y, Hinds WC, Kim S, Sioutas C. Concentration and size distribution of ultrafine particles near a major highway. *J Air Waste Manag Assoc.* 2002;52:1032–1042



AbelaPharm



član skupine Sandoz



