

NASTAVNO NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nastavno nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/05, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Analiza frekvencije hromozomskih aberacija u zaposlenih na razli itim radnim mestima u zoni jonizuju eg zra enja”

kandidata mr dr Jelene okovi Davidovi , zaposlene na Medicinskom fakultetu u Beogradu na radnom mestu asistent na Katedri Medicina rada, i u Institutu za medicinu rada Srbije „Dr Dragomir Karajovi “.

Mentor ove doktorske disertacije je prof. dr Aleksandar P.S. Milovanovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Petar Bulat, redovni profesor katedre Medicina rada Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Vera Artiko, redovni profesor katedre Nuklearna medicina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Nada Ma vanin, redovni profesor (u penziji) katedre Medicina rada Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci. Jelene . okovi Davidovi napisana je na 77 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 12 slika i 46 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o Komisiji, priloge i biografiju kandidata.

U **uvodu** su definisani osnovni podaci o jonizujućem zračenju, vrste izvora jonizujućeg zračenja kao i njihova primena u medicini. Tako je dati su osnovni podaci o najčešće korišćenim radionuklidima u nuklearnoj medicini kao i o ekspoziciji X zračenju na radnim mestima u interventnoj radiologiji i opštoj radiologiji. Objašnjene su dozimetrijske veličine i jedinice i prikazane su i Zakonske osnove lične dozimetrije u Republici Srbiji. Posebna pažnja je posvećena radiobiološkim efektima jonizujućeg zračenja u smislu pojave mutacija DNK molekula, pojave nestabilnih i stabilnih hromozomskih aberacija, i eventualne pojave procesa kancerogeneze. Prikazani su i osnovni podaci o hematopoeznom sistemu kao najviše radiosenzitivnom sistemu organa. Istaknut je značaj ocene radne sposobnosti naših pacijenata odnosno zaposlenih u zoni jonizujućih zračenja na osnovu navedenih parametara kao i uticaj jonizujućeg zračenja na pojavu profesionalnih oboljenja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u utvrđivanju uticaja malih doza jonizujućeg zračenja na zaposlene na različitim radnim mestima u zoni jonizujućeg zračenja u smislu pokazivanja uticaja različitih vrsta zračenja i doza na nalaze biodozimetrijskih ispitivanja i ispitivanja rizika na zdravlje zaposlenih na osnovu biodozimetrijskih testova i standardnih laboratorijskih testova (hematoloških parametara). Tako je, ispitivan je doprinos pomenutih metoda u proceni verovatnoće inicijacije kancerogeneze pod uticajem malih doza, razlika između zaposlenih na različitim radnim mestima u zoni jonizujućeg zračenja na osnovu biodozimetrijskih testova, hematoloških parametara i primljene doze, a sve radi opravdanosti redovnih preventivno-periodičnih pregleda profesionalno izloženih lica na različitim radnim

mestima u zoni jonizujućeg zračenja, posebno njihove vremenske distribucije i uestalosti.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje retrospektivnog tipa u kojoj su analizirani rezultati dobijeni iz kartona preventivno-periodičnih medicinskih pregleda 148 zaposlenih na različitim radnim mestima u zoni jonizujućeg zračenja u Kliničkom centru Srbije, u skladu sa etiķim na elima Helsinške deklaracije i na elima Etiķkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Prethodni i periodični medicinski pregledi su obavezni, a elementi pregleda su dati u Pravilniku o prethodnim i periodičnim lekarskim pregledima zaposlenih na radnim mestima sa povećanim rizikom („Službeni Glasnik RS“, broj 120/07). Preventivno-periodični medicinski pregledi se obavljaju u službi medicine rada (u Institutu za medicinu rada Srbije). Uzimani su u obzir podaci sa prethodnog/prvog periodičnog pregleda i poslednjeg periodičnog pregleda (u periodu 2010.-2015.) i to ukupni i ekspozicioni radni staž (staž osiguranja), vrsta izvora zračenja, hematološki parametri (eritrociti, retikulociti, leukociti sa leukocitarnom formulom, trombociti), frekvencija i broj nestabilnih hromozomskih aberacija (ishod testa nestabilnih hromozomskih aberacija) kao i ishod mikronukleusnog testa i njihov broj (znajni za ocenu radne sposobnosti), primljena kumulativna petogodišnja doza zračenja, morbiditet ispitanika i incidenca profesionalnih bolesti.

Hematološki parametri (eritrociti-Er, retikulociti-Rtc, ukupni leukociti-Leu, monociti-Mo, neutrofili-Neut, eozinofili-Eo, bazofili-Ba, limfociti-Ly i trombociti-Tr) su dobijani ispitivanjem periferne venske krvi u aparatu Beckman Coulter HMX (na poslednjem periodičnom pregledu) a na prethodnom/prvom periodičnom pregledu su pored kompjuterskog uglavnom ispitivani klasiķnom metodom ruķnog brojanja elija (prera unatih za statistiķki obradu). Uzimane su i apsolutne i relativne vrednosti retikulocita, monocita, neutrofila i bazofila a za njihovu statistiķki znajnost su uzimane apsolutne vrednosti.

Nestabilne hromozomske aberacije su dobijane modifikovanom Moorhead's mikro metodom. Mikronukleusni test raķen je metodom po Fenech-u i Morley-u. Analiza frekvence nestabilnih hromozomskih aberacija i mikronukleusa je vršena na svetlosnom mikroskopu.

Primljena doza jonizujućeg zračenja izmerena je pasivnim lumen termoluminiscentnim dozimetrom (TLD) a kalibrisana u lumen dozni ekvivalent (Hp_{10}). Proces kvantifikacije dobijanja primljene doze je odvijan u lumen u marke Harshaw tld 6600 Reader.

Radi eliminisanja lažno pozitivnih ili lažno negativnih nalaza, ispitanici su popunjavali obavezni upitnik nakon čega se pristupalo analizi. Upitnik podrazumeva dobijanje informacija o navici pušenja, uzimanja lekova, skorašnjim virusnim infekcijama, eventualnu izloženost organskim rastvaračima, pesticidima i jonizujućem zračenju u dijagnostičke svrhe. Nije bilo restrikcija u pogledu pušenja. Procenjivana je razlika u učestalosti nestabilnih hromozomskih aberacija na poslednjem periodu medicinskog pregleda u odnosu na prethodni/prvi periodu pregleda, razlika u ishodu mikronukleusnog testa i njihovom broju na prethodnom/prvom periodu pregleda i poslednjem periodu pregleda i razlika u vrednostima hematoloških parametara na poslednjem periodu pregleda u odnosu na vrednost dobijenu ispitivanjem na prethodnom pregledu. Upoređivala se povezanost frekvence nestabilnih hromozomskih aberacija sa hematološkim parametrima na poslednjem periodu pregleda i sa kumulativnom petogodišnjom primljenom dozom, povezanost ishoda mikronukleusnog testa sa hematološkim parametrima i primljenom petogodišnjom kumulativnom dozom, zatim povezanost hematoloških parametara na poslednjem periodu pregleda sa primljenom petogodišnjom kumulativnom dozom i uticaj ekspozicionog radnog staža na frekvencu nestabilnih hromozomskih aberacija, na ishod mikronukleusnog testa i na vrednosti hematoloških parametara na poslednjem periodu pregleda.

Podaci su statistički ispitivani u Statističkom programu IBM SPSS 20. Korišćena je mera centralne tendencije (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (interval varijacije (max-min), standardna devijacija (SD), Student-ov t test za vezane i nezavisne uzorke, Hi-kvadrat test, Mek-Nemarov test (Mc Nemar), Men-Vitnijev test (Mann-Whitney), Vilkoksonov test ekvivalentnih parova (Wilcoxon Signed Ranks test), jednofaktorska numerička analiza varijanse (ANOVA), Kraskal-Volisonov test, višetruko poređenje-Sidak-ov test i Pirsonov koeficijent linearne korelacije.

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

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 70 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da postoji razlika u pojedinim parametrima u nalazima sa prethodnog/prvog perioda pregleda i poslednjeg perioda pregleda kao i razlika u nalazima između zaposlenih u nuklearnoj medicini, interventnoj radiologiji i opštoj radiologiji. U ovom je statistički značajno veći broj mikronukleusa na poslednjem periodu pregledu svih zaposlenih u odnosu na prethodni/prvi pregled, ali ne postoji razlika između nalaza nestabilnih hromozomskih aberacija na poslednjem periodu pregledu u odnosu na prethodni/prvi period pregled. U pogledu hematoloških parametara, između ova dva pregleda postoji viša vrednost broja eritrocita i monocita na poslednjem periodu pregledu. Prosečne vrednosti hematoloških parametara nisu uticale na uestalost nestabilnih hromozomskih aberacija i na ishod mikronukleusnog testa na poslednjem periodu pregledu. Takođe, ni primljena kumulativna petogodišnja doza nije uticala na ishod frekvence nestabilnih hromozomskih aberacija, na ishod mikronukleusnog testa i na nalaz hematoloških parametara na poslednjem periodu pregledu svih zaposlenih (sve tri grupe ispitanika). Ni dužina ekspozicije (ekspozicioni radni staž) nije uticala na ishod uestalosti nestabilnih hromozomskih aberacija i na ishod mikronukleusnog testa na poslednjem periodu pregledu svih ispitanika. Jedino je uticala na povećanje broja trombocita svih ispitanika. Navika pušenja takođe nije uticala na ishod navedenih biodozimetrijskih testova. Na osnovu nalaza biodozimetrijskih testova ispitanika kojima su rađena oba testa, utvrdeno je da ne postoji razlika između testa analize frekvence nestabilnih hromozomskih aberacija i mikronukleusnog testa.

Uticaj tipa izvora zračenja je postojao na uestalost nestabilnih hromozomskih aberacija na poslednjem periodu pregledu. Zaposleni koji rade sa „otvorenim“ izvorom, odnosno zaposleni u nuklearnoj medicini imaju veću frekvencu nestabilnih hromozomskih aberacija na poslednjem periodu pregledu u odnosu na zaposlene sa „zatvorenim izvorom“ (zaposlene u interventnoj i opštoj radiologiji). Međutim, ishod mikronukleusnog testa nije bio značajan u pogledu tipa izvora zračenja. Mikronukleusnim testom je konstatovano da je najviše mikronukleusa bilo u nalazima poslednjih perioda pregleda zaposlenih u nuklearnoj medicini (sa „otvorenim“ izvorom zračenja) u odnosu na zaposlene u interventnoj radiologiji i opštoj radiologiji, ali u statističkom smislu nije

postojala razlika između zaposlenih u nuklearnoj medicini, interventnoj radiologiji i opštoj radiologiji (zaposlenih sa „otvorenim“ i „zatvorenim tipom izvora zračenja“).

Ispitivanjem broja pojedinih elija krvne lože i uporeivanjem njihovog broja na periodičnom pregledu u odnosu na tip izvora zračenja konstatovano je da ispitanici koji su izloženi „otvorenim“ izvorima (zaposleni u nuklearnoj medicini) imaju niži broj eritrocita na poslednjem periodičnom pregledu u odnosu na broj eritrocita na poslednjem periodičnom pregledu radnika izloženih „zatvorenom“ izvoru (u interventnoj i opštoj radiologiji). Takođe, dobijena je statistički značajna razlika u vrednostima eritrocita i trombocita između zaposlenih u nuklearnoj medicini, interventnoj radiologiji i opštoj radiologiji. Naime, višestrukim poređenjem sve tri grupe ispitanika dobijena je statistički značajna razlika u vrednostima eritrocita na poslednjem periodičnom pregledu između ispitanika interventne radiologije i nuklearne medicine i opšte radiologije. Zaposleni u interventnoj radiologiji su imali veće vrednosti eritrocita nego zaposleni u nuklearnoj medicini i opštoj radiologiji. Veća vrednost trombocita je uočena u nalazima sa poslednjeg periodičnog pregleda zaposlenih u opštoj radiologiji.

Najveću u primljenu petogodišnju kumulativnu dozu (kalibrisanu u lični dozni ekvivalent; Hp(10)) imali su zaposleni u nuklearnoj medicini u odnosu na zaposlene u interventnoj i opštoj radiologiji (gde razlika između u ove dve grupe ispitanika u pogledu primljenje doze nije postojala).

S obzirom da su varijable koje su ispitivane među zaposlenima u nuklearnoj medicini dale statistički značajnost u odnosu na varijable ispitanika drugih oblasti (interventne radiologije i opšte radiologije), ispitivani parametri su u radu prikazani posebno. Naime, analizom frekvence nestabilnih hromozomskih najviše je bilo acentričnih hromozoma i izohromatidnih lezija na poslednjem periodičnom pregledu u odnosu na prethodni/prvi periodični pregled. Na poslednjem periodičnom pregledu dobijene su veće vrednosti eritrocita i monocita u odnosu na prethodni/prvi periodični pregled. Primljena kumulativna petogodišnja doza nije uticala na frekvencu hromozomskih aberacija na poslednjem periodičnom pregledu. Ali, primljena kumulativna petogodišnja doza je uticala na broj retikulocita na poslednjem periodičnom pregledu u smislu negativne korelacije. Dužina ekspozicionog radnog staža nije uticala na povećanje frekvence nestabilnih hromozomskih aberacija na poslednjem periodičnom pregledu, ali je uočeno da postoji veći broj leukocita kod duže ekspozicije.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Na osnovu dostupne literature, poznato je da niske doze jonizujućeg zračenja mogu uticati na različite parametre, ali je uglavnom ujednačen stav da mogu izazvati kancerogenezu. Otežavajuća okolnost je što ne postoji brojnija literatura o uticaju niskih doza jonizujućeg zračenja na zdravlje radnika zaposlenih na različitim radnim mestima, naročito u medicini. Biološki efekat niskih doza je predmet debate poslednjih nekoliko godina (izveštaji Meunarodne Agencije za ispitivanje raka 2015.; Evropske komisije 2001.; i Bonassi i sar., 2002). U jednoj studiji koja se bavila ispitivanjem osetljivosti osoba različitih krvnih grupa na jonizujuće zračenje navedeno je i da postoje geni koji određuju veći radiosenzitivnost pa samim tim i sklonost ka određenim formama tumora (Elahimanesh, i sar., 2013). Veoma je teško objasniti kako niske doze mogu doprineti razvoju kancerogeneze. Rezultati epidemioloških studija sugerišu da su to otprilike doze 10-50 mSv akutne ekspozicije i 50-100 mSv za razvoj kancerogeneze. Ali kad je u pitanju ekspozicija niskim dozama jasno objašnjenje ne postoji. Velika epidemiološka studija koja je ispitivala nuklearne radnike tri velike države (SAD, Kanada i Velika Britanija) kao i velika studija radnika na nuklearnim radnicima u Velikoj Britaniji i na radnicima izloženim generalno jonizujućem zračenju u Kanadi, su pokazale značajni porast solidnih tumora tokom ekspozicije različitim dozama. Povećani rizik od nastanka leukemije postoji po prvoj studiji, ali studija u Kanadi nije pokazala statističku značajnost (Meunarodna Agencija za ispitivanje raka 2015; Brenner i sar., 2003). Velika multinacionalna retrospektivna studija koja je ispitivala radnike izložene različitim vrstama jonizujućeg zračenja iz 15 zemalja (407391 radnika) ukazuje na malu verovatnoću rizika za nastajanje raka i leukemija (isključujući i hroničnu limfocitnu leukemiju) najverovatnije zbog prisustva pridruženih faktora (npr. pušenje, loš socioekonomski status) (Cardis i sar., 2005). S druge strane primanje veće doze, kao i dugotrajno izlaganje malim dozama podrazumeva i veći u verovatnoću pojave leukemija dok za pojavu ostalih formi tumora nema jasnih statističkih značajnosti (Leuraud i sar., 2015; Abbot, 2015). Kumulativna doza profesionalno izloženih radnika u interventnoj radiologiji (rađeno na 26 ispitanika u Sali za kateterizaciju) može imati uticaj na razvoj kancerogeneze. (Venneri i sar., 2009).

Retrospektivna studija radnika na ukupno 500 ispitanika podeljenih u 6 grupa (u odnosu na tip interventne kardiološke procedure) je ukazalo na veći rizik mortaliteta u

jednoj grupi (koronarna angiografija+ventrikulografija+koronarna dilatacija i implantacija stenta) i na povećan rizik od nastanka malignih oboljenja (1 slučaj na 1000) (Kocina i sar., 2006). U pojavi kancerogeneze smatra se i da dugotrajna ekspozicija jonizujućim zračenju povećava verovatno u pojave nestabilnih hromozomskih aberacija osim nespecifičnih hromozomskih lezija koje su utvrđene i u neekspozovanoj populaciji (Mila i sar., 2005; Mila i sar., 2009; Jovi i sar., 2009; Quan i sar., 2015).

U dostupnoj literaturi, uočava se povećanje frekvence hromozomskih aberacija kao odgovor na ukupno absorbovanu dozu veću od 100 mGy ili 100 mSv. (Gunter i sar., 2007; Mila i sar., 2009). Frekvencija nestabilnih hromozomskih aberacija kumulira sa primljenom dozom (X i gama zračenja) (Mozdrani i sar., 2002; Mila i sar., 2005; Senthamizhchelvan i sar., 2007; Pernot i sar., 2012; Qian i sar., 2015;) a u jednoj studiji su ukazali i na šestogodišnji kumulativni efekat primljene doze. (Lalić, 2001).

U ovoj doktorskoj disertaciji nije utvrđena statistički značajna razlika u frekvenci nestabilnih hromozomskih aberacija na prethodnom/prvom periodičnom pregledu i na poslednjem periodičnom pregledu. Nije utvrđen ni uticaj primljene petogodišnje kumulativne doze, kao i dužina ekspozicije i navika pušenja na ishod analize uestalosti nestabilnih hromozomskih aberacija na poslednjem periodičnom pregledu. Upoređujući i nalaz u ustalosti nestabilnih hromozomskih aberacija na prethodnom/prvom periodičnom pregledu i na poslednjem periodičnom pregledu svih ispitanika nije postojala statistički značajna razlika između nalaza na navedenim pregledima. Ali uporedivši nalaz frekvence nestabilnih hromozomskih aberacija na poslednjem periodičnom pregledu zaposlenih podeljenih u grupe uočeno je da su zaposleni u nuklearnoj medicini imali statistički značajno veću frekvenciju nestabilnih hromozomskih aberacija.

Na osnovu ispitivanja različitih varijabli na prethodnom/prvom i periodičnom pregledu kod zaposlenih u nuklearnoj medicini utvrđene su određene statističke značajnosti. U pogledu frekvenci nestabilnih hromozomskih aberacija ovi zaposleni imali su statistički veću frekvenciju acentričnih hromozoma i izohromatidnih, nespecifičnih lezija na periodičnom pregledu u odnosu na prethodni medicinski pregled. Svaki ispitanik koji je na periodičnom pregledu imao povećanu frekvenciju hromozomskih aberacija, nakon oko 6 meseci rada van zone zračenja, imao je nalaz u granicama referentnih vrednosti, a 52 ispitanika je u toku obavljanja višegodišnjih periodičnih pregleda imalo je isključenja iz zone najmanje jedanput. Iako su u pitanju nespecifične hromozomske lezije, ne treba

zanemariti njihov opstanak, jer može ukazati na ve u verovatno u pojave kancerogeneze (Mila i , 2009; Mila i , 2011).

Studija ra ena na 1392 radnika izloženih jonizuju em zra enju u Kini imala je za cilj da proceni efekat zra enja na pojavu mikronukleusa i hromozomskih aberacija. Uo ena je statisti ki zna ajno ve a u estalost nestabilnih hromozomskih aberacija i mikronukleusa me u eksponovanim radnicima. Prona ena je statisti ka zna ajnost mikronukleusnog testa sa dužinom ekspozicije za razliku od nestabilnih hromozomskih aberacija u odnosu na razli ito vreme izlaganja (bez statisti ke zna ajnosti). Tako e, uo en je i porast nestabilnih hromozomskih aberacija i mikronukleusa u odnosu na razli ite kumulativne primljene doze tako da dugotrajno izlaganje jonizuju em zra enju može imati štetan uticaj na zdravlje eksponovanih radnika (Qian i sar., 2015).

U ovoj doktorskoj disertaciji kandidat, mr sci. Jelena okovi Davidovi , je utvrdila da postoji visoko statisti ki zna ajna razlika u broju mikronukleusa na poslednjem periodi nom pregledu u odnosu na prethodni/prvi pregled svih ispitanika. Me utim primljena petogodišnja kumulativna doza, ekspozicioni radni staž i navika pušenja nisu uticali na ishod mikronukleusnog testa na poslednjem periodi nom pregledu (iako su u jednoj studiji ukazali na pove an broj mikronukleusa kod puša a; Maffei i sar., 2002). Tako e ne postoji statisti ki zna ajna razlika u ishodu mikronukleusnog testa na poslednjem periodi nom pregledu izme u grupe ispitanika izloženih „otvorenom“ ili „zatvorenom“ tipu zra enja odnosno izme u tri grupe zaposlenih (nuklearna medicina, interventna radiologija i opšta radiologija).

Upore uju i me usobno biodozimetrijske testove-analize frekvence nestabilnih hromozomskih aberacija i mikronukleusnog testa nije dobijena statisti ki zna ajna razlika. Hematološki parametri, naro ito ukupan broj leukocita i limfociti reaguju na primljenu dozu. Studije na eksperimentalnim životinjama kao i na eksponovanoj populaciji pokazuje da hematopoezni sistem reaguje na akutno ozra ivanje visokim dozama kao i ponavljanim nižim dozama celog tela (Seed i sar., 2002). Me utim, jako je teško pratiti efekat eksponovanih nižim dozama. Niže vrednosti ovih parametara su prime ene sa pove anjem doze (Mila i , 1997; Vranjes, 2005; okovi , 2009), a neke studije su uzimale u obzir i vrednost eritrocita pod uticajem solarnog esti nog jonizuju eg zra enja (Nunia i sar., 2004; Maks i sar., 2011; Romero-Weaver i sar., 2013; Sanzari i sar., 2014; Billings i sar., 2014; Shahid i sar., 2014).

Tendencija smanjivanja absolutnog broja limfocita u okviru referentnih vrednosti je bio jedini odgovor hematoloških parametara kod ispitivanja eksponovanih radnika (Zakeri i sar., 2007; Shahid i sar., 2014; Abbot, 2015; Klervi i sar., 2015) uz rizik ve e verovatno e pojave kancerogeneze kod radnika u nuklearnoj medicini (Mila i , 2009; Mila i , 2011; Zhang, 2013). Pra eni hematološki parametri na animalnom modelu (psi) pokazala je da limfociti, neutrofili i trombociti reaguju nižom vrednoš u kao rezultat kumulativnog dejstva zra enja (El-Shanshoury i sar., 2016; Seed i sar., 2002). U studiji ispitivanja hematoloških parametara bolni kog osoblja koji se hroni no izlažu niskim dozama jonizuju eg zra enja je uo en pad vrednosti svih hematoloških parametara izuzev porasta neutrofila u odnosu na primljenu prose nu godišnju dozu (0.29-1.91 mSv), a izlaganjem dozama nižim od 20 mSv može da se uti e na kvalitet imunog sistema i da se doprinese razvoju anemije (Shahid i sar., 2014). Pojedine studije isti zna ajnost retikulocitnih mikronukleusa u verovatno i pojave radijacionog rizika (Chen i sar., 2010), dok nema jasnih podataka uticaja zra enja na vrednosti retikulocita kod profesionalno izloženih osoba.

U ovoj disertaciji je utvr eno da postoji statisti ki viša vrednost eritrocita i monocita na poslednjem periodi nom u odnosu na prethodni/prvi pregled. Utvr eno je da dužina ekspozicije ima pozitivnu korelaciju sa brojem trombocita na poslednjem periodi nom pregledu. Zaposleni u nuklearnoj medicini su imali statisti ki niže vrednosti eritrocita u odnosu na zaposlene u interventnoj i opštoj radiologiji. Statisti ki ve i broj leukocita je bio kod zaposlenih sa „zatvorenim“ izvorima jonizju eg zra enja (interventna i opšta radiologija) i statisti ki ve i broj trombocita bio je konstatovan kod zaposlenih na opštoj radiologiji.

S obzirom na statisti ke zna ajnosti ispitivanih parametara u zaposlenih u nuklearnoj medicini, posebno je navedena grupa ispitanika ispitivana u smislu procene zna ajnosti razlike i korelacije. Uo ena je viša vrednost eritrocita i monocita na poslednjem periodi nom u odnosu na prethodni/prvi pregled. Sa druge strane postoji zna ajan pad broja retikulocita na periodi nom medicinskom pregledu u odnosu na primljenu kumulativnu petogodišnju dozu, verovatno zbog uticaja na prethodnika, eritroblast. Tako e, iznena uju e je da se uo ava i statisti ki zna ajan porast ukupnih leukocita u odnosu na ekspozicioni radni staž.

Ovi neokvini rezultati name u i razmatranje uloge antioksidativnog sistema na oksidativni stres kojim je organizam izložen tokom ekspozicije jonizuju em zra enju (Djurovi i sar., 2007; De Lisio i sar., 2011; Phan i sar., 2011; Abbot, 2015). Jedino objašnjenje koje bi moglo da se da jeste da je vremenom imuni sistem poja an zbog oksidativnog stresa kojim je organizam izložen ekspozicijom jonizuju em zra enju (Djurovi i sar., 2007; De Lisio i sar., 2011; Phan i sar., 2011). Pojedine studije ak navode i pozitivan efekat niskih doza na organizam-radioaktivnu hormezu, ime se podsti e imuni sistem, odnosno borba sa oksidativnim stresom kojem smo svakodnevno izloženi (Feinendegen i sar., 2014; Abbot, 2015).

Za svako istraživanje jako je teško eliminisati prate e faktore (naro ito se misli na naviku pušenja), jer postoji i prirodna radioaktivnost kojom smo svi izloženi kao i unošenje teških metala, pesticida naro ito putem hrane i vode. (Fišter i Jovi , 2014). U ovom istraživanju nije utvr en uticaj navike pušenja na ishod biodozimetrijskih testova.

Važno je napomenuti da je me u 148 ispitanika, 14 ispitanika imalo oboljenja štitaste žlezde (Hašimoto tireoiditis, hipotireoza, hipertireoza, eutireoidne nodozne promene), 3 perzistiraju e anemije, 1 ispitanik poreme aj mikrocirkulacije šaka (Rejnoov fenomen), 1 nefropatiju sa paratireoidizmom, 2 mijasteniju gravis, 2 ispitanika su patila od polisenzibilizacije, 1 od hipertenzije, 1 od psihijatrijskih poreme aja od kojih se izdvaja emocionalno nestabilni poreme aj li nosti i povratan depresijski poreme aj, što predstavlja kontraindikaciju za rad u zoni. Dvoje ispitanika je imalo profesionalno oboljenje (jedan profesionalni rak-planocelularni karcinom kože i jedno oboljenje štitaste žlezde-Hašimoto tireoiditis). Dvoje je preminulo od raka koji nije proglašen profesionalnim rakom (rak mozga i kolorektalni karcinom). Ispitanik koji je preminuo od kolorektalnog karcinoma je od prethodnog pregleda imao anemiju koja je bila skoro uvek prisutna na svim periodi nim pregledima u toku svog dugogodišnjeg ekspozicionog radnog staža.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Jelena Dj. Djokovic Davidovic, Andjela N Milovanovic, Jovica P Milovanovic, Vojislav Anti , Milan Gaji . **The analysis of the chromosomal aberrations frequency, haematological parameters and received doses to the nuclear medicine professionals.** Bi e publikovan u JBUON, 2016, Vol. 21, No 6.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Analiza frekvencije hromozomskih aberacija u zaposlenih na različitim radnim mestima u zoni jonizujućeg zračenja**“ dr Jelene Šoković Davidović predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju karakteristika i specifičnosti uticaja niskih doza jonizujućeg zračenja kojim je profesionalno izloženo medicinsko osoblje u određenim oblastima rada u nuklearnoj medicini, interventnoj radiologiji i opštoj radiologiji. Uočena je razlika u određenim ispitivanim, radiosenzitivnim elijama nakon dugogodišnjeg primanja niskih doza jonizujućeg zračenja kao i razlika u nalazima biodozimetrijskih testova (analize frekvence nestabilnih hromozomskih aberacija, mikronukleusnog testa i hematoloških parametara) između ispitivanih grupa. Uočena je i različita primljena doza kod zaposlenih u nuklearnoj medicini, interventnoj radiologiji i opštoj radiologiji.

Zaposleni na različitim radnim mestima su u povećanom riziku za dobijanje oboljenja izazvanih jonizujućim zračenjem, kao sigurnom kancerogenu (IARC, I grupa). Od sve tri grupe ispitanika (zaposleni u nuklearnoj medicini, interventnoj radiologiji i opštoj radiologiji), zaposleni u nuklearnoj medicini su pod posebnim rizikom zbog različite vrste ekspozicije (rad sa radionuklidima) i potrebno je obavezno praćenje zdravstvenog stanja na periodičnim pregledima radi prevencije profesionalnih oboljenja. Glavni zadatak smanjivanja rizika zaposlenih na najmanju moguću meru jeste adekvatan timski rad u kome uostvareni zaposleni-odgovorno lice za bezbednost i zdravlje na radu zaposlenih u zoni jonizujućeg zračenja-poslodavac-služba medicine rada (pravovremeni, redovni i detaljni periodični medicinski pregledi uz kontrolu izvora zračenja i nošenja ličnih zaštitnih sredstava). Iako ne postoji efektivna razlika između testa analize hromozomskih aberacija i mikronukleusnog testa, praćenje frekvence hromozomskih aberacija (uz mikronukleusni test), hematoloških parametara i primljene doze jonizujućeg zračenja su od velikog značaja radi evaluacije zdravstvenog stanja, ocene radne sposobnosti i dijagnostike profesionalnih oboljenja (pogotovo profesionalnog raka).

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

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

U Beogradu, 23.06.2016.godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Petar Bulat

Prof. dr Vera Artiko

Prof. dr Nada Marjanin

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Milovanović
