

СТУДИЈЕ ВРЕМЕНСКИХ СЕРИЈА ЗА ПРОЦЕНУ ЗДРАВСТВЕНИХ РИЗИКА ПОВЕЗАНИХ СА КРАТКОТРАЈНИМ ИЗЛАГАЊИМА АЕРОЗАГАЂЕЊУ

Драган Богдановић¹, Ђемал Долићанин², Драган Ранђеловић³, Зоран Милошевић⁴, Диана Долићанин⁵

TIME SERIES STUDIES ESTIMATING HEALTH RISKS ASSOCIATED WITH SHORT-TERM EXPOSURE TO AIR POLLUTION

Dragan Bogdanović, Ćemal Dolićanin, Dragan Ranđelović, Zoran Milošević, Diana Dolićanin

Сажетак

Епидемиолошке студије које истражују здравствене ефекте краткотрајног излагања аерозагађењу најчешће процењују утицај варијација концентрација загађујућих материја у ваздуху на број негативних здравствених догађаја из дана у дан, коришћењем регресионих модела за анализу временских серија података.

До хетерогености у резултатима ових студија доводе разлике у саставу смеше полутаната, развијености здравствене службе, метеоролошких прилика, географског положаја и карактеристика популације, али и још увек су присутне разлике у начину формирања регресионих модела и контроле деловања придружених фактора.

Циљ овог рада је приказ резултата студија спроведених у свету у којима је утицај аерозагађења на здравље испитиван применом модела временских серија, као и указивање на потребу стандардизације регресионих модела који се користе у анализи.

Кључне речи: аерозагађање, регресиони модели, временске серије.

Summary

Epidemiological studies investigating the health effects of short-term exposure to air pollution most often assess the impact of variations in concentrations of air pollutants on the number of adverse health events from day to day, using regression models for analyzing time series data.

Heterogeneity in the results of these studies is caused by differences in mixtures of pollutants, development level of health services, meteorological conditions, geographical location and characteristics of the population, but differences between the way regression models are formed and associated factor effect control are still present.

The aim of this paper is to present the results of studies conducted in the world where the effects of air pollution on human health was investigated using time series models, and highlight the need for standardization of the regression models used in the analysis.

Keywords: air pollution, regression models, time series.

1 Доц. др Драган Богдановић, Државни универзитет у Новом Пазару.

2 Проф. др Ђемал Долићанин, Државни универзитет у Новом Пазару.

3 Проф. др Драган Ранђеловић, Криминалистичко-полицијска академија, Београд.

4 Проф. др Зоран Милошевић, Медицински факултет Универзитета у Нишу.

5 Доц. др Диана Долићанин, Државни универзитет у Новом Пазару.

УВОД

Епидемиолошке студије које истражују утицај загађујућих материја у ваздуху на здравље људи се у основи деле на оне које анализирају последице краткотрајног и оне које прате последице дуготрајног излагања аерозагађењу. У истраживањима негативних здравствених ефеката дуготрајног излагања врши се поређење података добијених из великих кохорти са различитих географских локација. Оне се међусобно разликују по саставу и измереним концентрацијама загађујућих материја у спољашњем ваздуху. До сада спроведене кохортне студије су малобројне, а њихова предност у односу на остале студије огледа се у томе што постоји могућност контроле утицаја придружених фактора на индивидуалном нивоу (пушачки статус, индекс пуноће тела, занимање итд). Ове студије су дуготрајне и захтевају ангажовање великих људских и материјалних ресурса.

Студије које се односе на испитивања ефеката краткотрајног излагања на здравље су бројније. У овим студијама се стопа дневног морталитета, број хоспиталних пријема, број посета због коришћења здравствене заштите и погоршање симптома појединих болести повезују са краткотрајним варијацијама концентрација полутаната у спољашњем ваздуху. Оне најчешће процењују утицај варијација полутаната на број негативних здравствених догађаја из дана у дан, коришћењем регресионих модела за анализу временских серија података. Исто становништво представља и експерименталну и контролну групу, због чега индивидуалне карактеристике код студија временских серија не утичу значајно на резултате јер се не мењају у кратким временским интервалима у истој популацији. За контролу утицаја индивидуалних фактора, при студијама временских серија може се вршити стратификација у односу на добне групе, пол и социјално-економски статус. Тада се посебни регресиони модели користе за сваки од стратума, а закључци се, такође, односе на појединачне стратуме.

За разлику од кохортних, код студија временских серија може се вршити контрола фактора који утичу на негативне здравствене исходе, а чији интензитет показује значајне варијације у периоду за који се подаци анализирају. До сада су као најзначајнији од ових конфундирајућих фактора препознати: други полутанти, метеоролошки услови (температура, притисак и влажност ваздуха), сезонске заразне болести (грип и друге) и дани у недељи. Ови придружени фактори се,

поред концентрација загађујућих материја у ваздуху, као независне варијабле укључују у регресионе моделе.

Непостојање униформности у резултатима до сада објављених студија временских серија за процену утицаја аерозагађења на здравље није неочекивано јер су на њих утицали бројни фактори, као што су карактеристике аерозагађења, атмосферске прилике, географски положај, карактеристике и величина испитиване популације, али и примењени статистички модели. То је главни разлог због кога Светска здравствена организација своје процене утицаја аерозагађења на здравље базира углавном на налазима дуготрајних и скувих кохортних студија.

Циљ овог рада је приказ резултата студија спроведених у свету у којима је утицај аерозагађења на здравље испитиван помоћу модела временских серија, као и да укаже на потребу стандардизације регресионих модела који се користе у анализи.

ЕВОЛУЦИЈА КОРИШЋЕНИХ МЕТОДА АНАЛИЗЕ ВРЕМЕНСКИХ СЕРИЈА

У првим студијама су подаци временских серија анализирани праволинијским регресионим моделима. Истраживачима је била јасна потреба за контролом придружених фактора, као што су метеоролошке прилике и годишња доба, па су вршили стратификацију по нивоима температурних вредности или годишњим добима, а покушавали су да укључе и факторе дана у недељи, као и празника.

У седамдесетим и осамдесетим годинама двадесетог века, истраживања су често користила међусекторски дизајн, упоређујући стопе морбидитета и морталитета између градова са сличним метеоролошким условима, а различитим нивоима аерозагађења.

У деведесетим годинама прошлог века, бољи рачунари и статистички модели допринели су адекватнијој контроли придружених фактора. Уводи се мултиваријантна регресиона анализа која не користи праволинијске, већ полиномне функције за апроксимацију утицаја метеоролошких фактора и тригонометријске функције за цикличне временске трендове у обољевању и умирању, а од тада се расподела вероватноћа броја оболелих или умрлих особа израчунава према теоретској Поасоновој дистрибуцији. Неколико студија је користећи ове

технике установило значајан утицај честица на пораст стопа морталитета. Као мере честичних материја коришћене су концентрације укупно суспендованих материја и честица пречника до 10 микрона (PM10). Резултати ових студија су од стране једног броја истраживача критиковани, делом и због новина у њиховим моделима. Критичари су тврдили да је добијена значајност настала само због карактеристика статистичких модела. Такође су тврдили да постоји грешка у процени утицаја у смислу утврђивања веће значајности него што је стварна, а да придружени фактори нису довољно контролисани, поготово метеоролошке прилике. Било је примедби да се објављују само радови у којима је потврђена значајност међузависности, а они други не. Па ипак, временом, утицај је потврђен на бројним локацијама, а урађене су поновне анализе података за неколико кључних студија које су потврдиле налазе. Поуп и Калкштајн су доказали да нови приступи контроле придружених фактора нису битно утицали на резултате.

Од средине деведесетих година двадесетог века се за процену акутног деловања аерозагађења на здравље користе генерализовани линеарни модели (ГЛМ) и генерализовани адитивни модели (ГАМ). Они су флексибилнији од ранијих метода у приступу придруженим факторима и пружају значајне доказе да промене чак и ниских нивоа полутаната могу утицати на промене у морбидитету и морталитету на једном подручју. Генерализација у виду логаритамске трансформације броја умрлих или оболелих особа се примењује како би се утврдило могуће постојање прага дејства полутаната на морталитет и морбидитет. У ГЛМ моделима се за контролу метеоролошких фактора и временских трендова примењују само параметријске природне функције (праволинијске, полиномне, тригонометријске и природне кубне криве различитог степена слободе), а ГАМ модели су допуњени и коришћењем непараметријских крива. Атрибутивни фактори (сезона, дани у недељи) се у обе ове врсте модела уводе као контрастне (индикатор) променљиве.

Студије временских серија су идентификовале утицај полутаната на морталитет у многим земљама. Искуство у примени ове методе је расло, што је довело до детаљније спецификације модела и дефинисања суптилних приступа у анализи. Недоумице још увек постоје, а односе се на начин контроле придружених фактора и на избор модела (ГАМ или ГЛМ).

Коришћење података из више градова доноси много предности студијама временских серија. Резултати студија из једног града су обично ограничени у могућности генерализације, јер су статистички прилази коришћени за анализе различити у свакој студији, а разликују се и карактеристике градова и становништва. Коришћење стандардизованог приступа у више градова обезбеђује прецизније закључивање него мета-анализе које израчунавају уравнотежене средње вредности из објављених налаза студија за поједине градове, а у којима су примењене различите методе. И избегавање публиковања налаза који нису статистички значајни, може довести до грешке процене у мета-анализама. Студије више градова не подлежу оваквој врсти грешке. Осим тога, систематско испитивање регионалних разлика које се помоћу њих спроводи је нарочито значајно због хетерогене природе честичних полутаната ваздуха. Још једна важна предност студија више градова је та што се утицај придружених фактора карактеристичних за поједине градове ублажава када се израчунава просечан национални ниво.

РЕЗУЛТАТИ ДОСАДАШЊИХ СТУДИЈА

Три највеће студије до сада које су анализирале акутне ефекте аерозагађења су Национална студија морталитета и морбидитета услед аерозагађења у САД (National Mortality and Morbidity Air Pollution Study – NMMAPS), Аерозагађење и здравље: Европски приступ – 2 (Air Pollution and Health: a European Approach – 2 – APHEA-2) и Аерозагађење и здравље: комбиновани Европски и Северноамерички приступ (Air Pollution and Health: A Combined European and North American Approach - APHENA).

NMMAPS студија је пратила здравствене исходе код 50 милиона људи у 20 највећих градова САД. Сваки пораст концентрације PM₁₀ од 10 µg/m³ био је праћен порастом дневне стопе опште смртности од 0,21±0,06% и стопе смртности од кардиоваскуларних болести од 0,31±0,09%.

APHEA-2 је показала незнатно јачу повезаност између негативних здравствених исхода и аерозагађења. Код 43 милиона људи у 29 европских градова, пораст дневног морталитета био је 0,6% (95% ИП: 0,4% до 0,8%) за свако повећање концентрације PM₁₀ од 10 µg/m³. Морталитет од кардиоваскуларних болести је био виши за 0,69% (95% ИП: 0,31% до 1,08%) .

Стотине мањих студија о ефектима акутног излагања аерозагађењу је објављено у последњим деценијама, о чему приказе дају Брунекриф и Холгејт, као и Поуп. Већина студија, али не и све, потврдила је позитивну корелацију између концентрација полутаната у ваздуху и негативних здравствених исхода. Када су упоређени резултати из 21 објављене појединачне студије и они из NMMAPS студије, између њих су утврђене битне разлике. Код 93% појединачних студија потврђен је утицај аерозагађења на здравље, од којих је он код 79% био статистички значајан. NMMAPS студија је доказала утицај у 72% градова, од којих је он само у 13% био статистички значајан.

APHENA је дала закључке готово подударне са налазима студија NMMAPS и APHEA-2 за европске, као и за градове у САД, али су процене у односу на студије које су спровођене у градовима Канаде биле много ниже.

УЗРОЦИ КОЈИ ДОВОДЕ ДО РАЗЛИКА У РЕЗУЛТАТИМА

Индивидуални ниво изложености се процењује на основу просечних вредности концентрација полутаната измерених на највише неколико мерних места у градовима. Просторна и временска варијабилност полутаната у ваздуху, комбинована са кретањем појединаца кроз бројна микроокружења свакога дана, утичу на настанак различитих нивоа грешака у закључивању. Могућност поузданог закључивања може бити нереалан циљ и због комплексности смеше полутаната у спољњем ваздуху, као и због могућих збирних токсичних ефеката из многих различитих комбинација састојака.

Епидемиолошке студије користе средње вредности концентрација загађујућих материја спољашњег ваздуха као замену за стварно излагање. Претпоставља се да су сви појединци једног подручја идентично изложени и занемарује се микрореонска варијабилност и разлике у начину понашања појединаца. Овакав начин посредног одређивања стварне изложености може изазвати грешке у процени здравствених ефеката аерозагађења. Могућност грешке је највећа код неких популационих подгрупа, као што су старе особе, чији се модели понашања потпуно разликују од опште популације (слабија покретљивост, већина времена се проводи у затвореном стамбеном простору).

Поред наведених узрока, као најважнији разлог за неподударности у процени утицаја краткотрајног излагања аерозагађењу на здравље, наводи се разлика у коришћеним регресионим моделима.

Сви поступци који се спроводе у циљу постизања бољих карактеристика регресионог модела називају се оптимизација. Она обухвата избор значајних придружених фактора који ће бити укључени у модел, дефинисање регресионих линија за нумеричке придружене факторе које најбоље одражавају њихов стварни утицај на зависнопроменљиву и избор најутицајних периода одложеног дејства полутаната и придружених фактора. Метод који задовољава све теоријске и практичне захтеве при оптимизацији регресионих модела предложен је од стране професора Хиротоју Акаикеа 1974. године и по њему назван Акаикеов информациони критеријум – АИС. Поступак подразумева израчунавање једне вредности АИС, на основу које се процењује модел у целини. Што је вредност АИС мања, то је модел боље оптимизиран.

Најчешће примењивани начин избора придружених фактора који ће бити задржани у регресионом моделу за процену утицаја аерозагађења на здравље је условни метод. У модел се укључују сви фактори за које претпостављамо да би могли деловати, како на зависнопроменљиву, тако и на фактор чији се утицај на зависнопроменљиву проучава. Уколико се покаже да неки од ових фактора не доприноси оптимизацији модела, он се искључује из даље анализе. Насупрот томе, безусловни метод подразумева задржавање у моделу придружених фактора, без провере да ли је њихов утицај значајан или не. При таквом избору се истраживачи придржавају препорука еминентних организација, као што је Агенција за заштиту животне средине САД (Environmental Protection Agency – EPA) или примењују методологију коришћену у великим пројектима, као што је APHEA.

Највећу дилему при статистичкој обради података студија временских серија представља избор одговарајућих регресионих линија за апроксимацију утицаја сваког од нумеричких придружених фактора на зависнопроменљиву. У савременим истраживањима се најчешће примењују полиноми, природне кубне и непараметријске криве. Посебан проблем представља одређивање степена полинома које је потребно применити, као и опсега вредности који ће бити коришћени код прилагођавања непараметријских крива. Неопходно је нагласити да се утицај полутаната увек

процењује правом линијом. Готово да нема две студије код којих су регресионе линије за све придружене факторе исте врсте и степена. Један од закључака пројекта APHENA је да избор степена полинома код полиномних крива, као и опсега вредности код непараметријских крива који ће бити коришћени за одражавање утицаја појединих придружених фактора имају много већи ефекат на резултат истраживања него врсте крива, односно модела (ГЛМ или ГАМ) који ће бити примењени.

Код великих пројеката су процене утицаја аерозагађења на здравље вршене за сваки град понаособ, односно формиран су специфични унитарни модели на основу чијих резултата су израчунаване уравнотежене мултицентричне вредности релативног ризика.

Веома је значајно контролисати и могуће кашњење дејства полутаната и придружених фактора на здравствене исходе. Наиме, на дневни морталитет и морбидитет могу утицати концентрације загађујућих материја у ваздуху, као и метеоролошки услови из дана наступања здравствених исхода, али и из неколико претходних дана. Због тога је за сваки полутант и придружени фактор потребно одредити одговарајући период кашњења (Lag) у данима, односно дан или узастопне дане чије вредности имају највећи утицај на здравствене исходе. Када се у моделу користе просечна вредност или збир вредности концентрација полутаната за неколико узастопних дана, почевши од дана наступања догађаја (Lag 0-1), овакав модел се назива дистрибуирани.

ЕРА, анализирајући резултате студија временских серија, закључила је следеће:

1) Ефекти аерозагађења вероватно неће бити значајно погрешно процењени због примене неадекватне контроле повремених трендова, као

што су сезонски ефекти, иако су неке студије утврдиле значајност сезонског утицаја.

2) Мало је вероватно да метеоролошки услови могу бити значајан придружени фактор, што је доказано синоптичким метеоролошким моделима.

3) Врло је значајно знати за процену да ли у ваздуху постоји један полутант или је присутна мешавина загађујућих материја. Када се у модел укључе други полутанти, ефекти анализирани загађујуће материје на здравље се тада често умање.

ЗАКЉУЧАК

И поред великог напретка у методологији анализа временских серија, још увек су присутне разлике у начину формирања регресионих модела и контроле деловања придружених фактора. Те разлике, поред других разлога као што су састав смеше полутаната, развијеност здравствене службе, метеоролошке прилике, географски положај, карактеристике испитаника, величина популације и процена изложености, доводе до хетерогених резултата студија. До увођења јединствене методологије која би омогућила упоредивост резултата, при процени утицаја аерозагађења на здравље потребно је вршити контролу ефеката свих до сада препознатих придружених фактора.

ЗАХВАЛНИЦА

Овај рад је подржан од Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије (пројекат 44007).

Литература

- 1 Samet JM, Dominici F, Zeger SL, Schwartz J, Dockery DW. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study Part I: Methods and methodological issues. Health Effects Institute, Cambridge, MA, 2000.
- 2 Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1753–9.
- 3 Pope CA 3rd, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective

- study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151(pt1): 669–74.
- 4 Linn WS, Szlachcic Y, Gong H Jr, Kinney PL, Berhane KT. Air pollution and daily hospital admissions in metropolitan Los Angeles. *Environ Health Perspect.* 2000; 108: 427–34.
- 5 Delfino RJ, Murphy-Moulton AM, Burnett RT, Brook JR, Becklake MR. Effects of air pollution on emergency room visits for respiratory illnesses in Montreal, Quebec. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 568–76.
- 6 Schwartz J, Dockery DW, Neas LM, Wypij D, Ware

- JH, Spengler JD, et al. Acute effects of summer air pollution on respiratory symptom reporting in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 1234–42.
- 7 WHO. Comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease due to selected major risk factors. Geneva, 2003.
- 8 Bishop YMM. Statistical methods for hazards and health. *Environ Health Perspect*. 1977; 20: 149-57.
- 9 Goldstein IF, Raush LE. Time series analysis of morbidity data for assessment of acute environmental health effects. *Environ Res*. 1978; 17: 266-75.
- 10 Chappie J, Lave L. The health effects of air pollution: A reanalysis. *J Urban Econ*. 1982; 12: 346-76.
- 11 Ferris BG Jr, Higgins ITT, Higgins MW, Peters JM. Chronic nonspecific respiratory disease, Berlin, New Hampshire, 1961-1967: A cross-sectional study. *Am Rev Respir Dis*. 1971; 104: 232-44.
- 12 Schwartz J, Dockery DW. Particulate air pollution and daily mortality in Steubenville, Ohio. *Am J Epidemiol*. 1992; 135: 12-9.
- 13 Pope CA 3rd, Schwartz J, Ransom MR. Daily mortality and PM10 pollution in Utah Valley. *Arch Environ Health*. 1992; 47: 211-7.
- 14 Kelsall JE, Samet JM, Zeger SL, Xu J. Air pollution and mortality in Philadelphia, 1974-1988. *Am J Epidemiol*. 1997; 146: 750-62.
- 15 Kalkstein LS. A new approach to evaluate the impact of climate on human mortality. *Environ Health Perspect*. 1991; 96: 145-50.
- 16 Samet JM, Zeger SL, Berhane K. Particulate air pollution and daily mortality replication and validation of selected studies, The Phase I Report of the Particle Epidemiology Evaluation Project. Health Effects Institute, Cambridge, MA, 1995.
- 17 Pope CA 3rd, Kalkstein LS. Synoptic weather modeling and estimates of the exposure-response relationship between daily mortality and particulate air pollution. *Environ Health Perspect*. 1996; 104: 414-20.
- 18 McCullagh P, Nelder JA. Generalized Linear Models. NY: Chapman and Hall. New York, 1989.
- 19 Hastie T, Tibshirani R. Generalized additive models for medical research. *Stat Methods Med Res*. 1995; 4: 187-96.
- 20 Tao Y, Zhong L, Huang X, Lu SE, Li Y, Dai L, et al. Acute mortality effects of carbon monoxide in the Pearl River Delta of China. *Sci Total Environ*. 2011; 410-411: 34-40.
- 21 Garrett P, Casimiro E. Short-term effect of fine particulate matter (PM2.5) and ozone on daily mortality in Lisbon, Portugal. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2011; 18(9): 1585-92.
- 22 Ramsay TO, Burnett RT, Krewski D. The effect of concavity in generalized additive models linking mortality to ambient particulate matter. *Epidemiology*. 2003; 14: 18-23.
- 23 Samet JM, Dominici F, McDermott A, Zeger SL. New problems for an old design: Time series analyses of air pollution and health. *Epidemiology*. 2003; 14: 11-12.
- 24 Levy JI, Hammitt JK, Spengler JD. Estimating the mortality impacts of particulate matter: What can be learned from between-study variability. *Environ Health Perspect*. 2000; 108: 109-17.
- 25 Schwartz J. Air pollution and daily mortality: A review and meta analysis. *Environ Res*. 1994; 64: 36-52.
- 26 Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Curriero F, Coursac I, Dockery DW, et al. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study Part II: Morbidity and mortality from air pollution in the United States. Health Effects Institute, Cambridge, MA, 2000.
- 27 Dominici F, McDermott A, Daniels M, Zeger SL, Samet JM. Mortality among residents of 90 cities. In: Special Report: Revised analyses of time-series studies of air pollution and health. Boston, Mass: Health Effects Institute; 2003: 9–24.
- 28 Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Tertre A, Monopolis Y, et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA-2 Project. *Epidemiology*. 2001; 12: 521–31.
- 29 Katsouyanni K, Samet J, Anderson HR, Atkinson R, Le Tertre A, Medina S, et al. Air Pollution and Health: A European and North American Approach (APHENA). HEI Research Report 142. Health Effects Institute, Boston, MA, 2009.
- 30 Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, Atkinson R, LeTertre A, Schindler C, et al. The temporal pattern of respiratory and heart disease mortality in response to air pollution. *Environ Health Perspect*. 2003; 111: 1188–93.
- 31 Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet*. 2002; 360:1233–42.
- 32 Pope CA 3rd. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspect*. 2000; 108: 713–23.
- 33 Sullivan J, Ishikawa N, Sheppard L, Siscovick D, Checkoway H, Kaufman J. Exposure to ambient fine particulate matter and primary cardiac arrest in persons with and without clinically recognized heart disease. *Am J Epidemiol*. 2003; 157: 501–9.
- 34 Levy D, Sheppard L, Checkoway H, Kaufman J,

- Lumley T, Koenig J, et al. A case-crossover analysis of particulate matter air pollution and out-of-hospital primary cardiac arrest. *Epidemiology*. 2001; 12: 193–9.
- 35 Smith R, Guttorp P, Sheppard L, Lumley T, Ishikawa N. Comments on the Criteria Document for Particulate Matter Air Pollution. NRCSE technical report series, NRCSE-TRS No. 066. NRCSE Technical Report Series. University of Washington, National Research Center for Statistics and the Environment, Seattle, WA, 2001.
- 36 Goldman GT, Mulholland JA, Russell AG, Strickland MJ, Klein M, Waller LA, et al. Impact of exposure measurement error in air pollution epidemiology: effect of error type in time-series studies. *Environ Health*. 2011; 10: 61.
- 37 Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 2nd edn. Oxford: Blackwell scientific publications, 1987.
- 38 Dominici F. Time-series analysis of air pollution and mortality: A statistical review. HEI, The Johns Hopkins University, Baltimore, Research report No 123, December 2004.
- 39 Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*. 2000; 11: 320–6.
- 40 EPA. Fourth External Review for Air Quality Criteria for Particulate Matter (Draft). EPA/600/P-95/001aF-cF, EPA Office of Research and Development, Research Triangle Park, NC, 2003.
-

Контакт: Доц. др Драган Богдановић, Великотрнавска 9/13, 18000 Ниш, тел. 064/16-88-528,
e-mail: draganbogdanovic@gmail.com.