

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.10.2021. godine, broj 7520/1-БП, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Istraživanje populaciono-genetičke strukture bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća primenom testa homozigotno-recesivnih osobina“

kandidatkinje Mr Sci Blaženke Petričević, zaposlene u Zavodu za školstvo Crne Gore u Podgorici. Mentor je prof. dr Dragica Pešut a komentor prof. dr Suzana Cvjetićanin.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branislava Milenković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ivana Novaković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Ivana Stanković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Blaženke Petričević napisana je na ukupno 139 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 59 tabela, 14 grafikona i šest slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, spisak skraćenica korišćenih u tekstu, biografiju kandidatkinje i podatke o komisiji.

Uvod ima tri izdvojene celine. Prva daje definiciju i klasifikaciju hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), njenu epidemiologiju, faktore rizika, one iz spoljašnje sredine i faktore domaćina, i komorbiditet. Drugi deo se odnosi na markere krvnih grupa sistema ABO i Rh a treći na populaciono-genetičko istraživanje sa posebnim osvrtom na odabrane morfo-fiziološke osobine i njihovu genetsku kontrolu.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja populaciono-genetičke strukture obolelih od HOBP i zdravih osoba iz kontrolne grupe ispitanika pomoću jednog broja kvalitativnih morfo-fizioloških svojstava, t.j. ispitivanja stepena genetičke homozigotnosti kod ovih ispitanika, potom, ispitivanje korelacije i stepena genetičke homozigotnosti između obolelih od HOBP i pušača i nepušača iz kontrolne grupe. Sledeći cilj je bio ispitivanje korelacije stepena genetičke homozigotnosti u odnosu na telesnu masu i stadijum HOBP, kao i analiza distribucije krvnih grupa sistema ABO kod obolelih od HOBP i zdravih osoba u kontrolnoj grupu uz poređenje sa njihovom distribucijom u opštoj populaciji. Kao poseban cilj navedeno je i ispitivanje korelacije stepena genetičke homozigotnosti u odnosu na markere krvnih grupa sistema ABO u grupi bolesnika i kontrolnoj grupi.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da se radi o opservacionoj prospektivnoj studiji koja je sprovedena u Kliničkom centru Crne Gore u Podgorici i u Zavodu za plućne bolesti Brezovik, Nikšić, koji je referentna ustanova za plućne bolesti u Crnoj Gori. Detaljno je opisan način dobijanja podataka o bolesnicima, kriterijumi za uključanje u studiju i kriterijumi za isključenje iz studije. Osim bolesnika sa HOBP ispitivane su i osobe bez HOBP, koje su činile kontrolnu grupu. Kad god je to bilo moguće, osobe iz kontrolne grupe su bili supružnici ili partneri ispitivanih bolesnika. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore u Podgorici. Svi upitnici i testovi koji su korišćeni u studiji su detaljno opisani, a posebno je pojašnjen način primene testa homozigotno-recesivnih osobina (HRO-test)(Marinković i sar, 1990), koji je primenjen kod svih 394 ispitanika.

U poglavlju **Rezultati** detaljno, jasno i sistematizovano su prikazani svi dobijeni rezultati, kako deskriptivno, tako i putem 14 grafikona i 59 tabela, čije praćenje je olakšano podnaslovima u tekstu. Iznet je detaljan opis uzorka, sa posebnim akcentom na opis bolesnika i bolesti, koji je obuhvatio prosečno trajanje HOBP, spirometriju i nalaz ili odsustvo respiracijske insuficijencije. Nakon toga su izneseni nađeni faktori rizika koji su obuhvatili rezultate o pušačkom statusu ispitanika, pasivnom pušenju, izloženosti noksama na radnom

mestu, stepenu uhranjenosti i komorbiditetima, njihovoj zastupljenosti i broju. Zatim su predstavljeni rezultati o učestalosti i distribuciji krvnih grupa sistema ABO i Rh obolelih od HOBP i upoređeni sa njihovom distribucijom u opštoj populaciji, kojoj oboleli i sami pripadaju. U okviru rezultata o homozigotno-recesivnim osobinama (HRO) dat je grafički i tabelarni pregled učestalosti svake od 21 osobine koja je istraživana. Zastupljenost HRO je zatim predstavljena prosečnom učestalostaću broja HRO kod obolelih od HOBP, kao i u kontrolnom uzorku u odnosu na pušački status. Svi rezultati su predstavljeni upoređivanjem ne samo obolelih i kontrolnog uzorka, već i poređenjem obolelih sa kontrolnim podgrupama pušača i nepušača. Takođe su kod obolelih ispitanika predstavljeni ovi rezultati za četiri stadijuma oboljenja, što rezultate čini vrlo raznovrsnim i uporedivim. Predstavljeni su i rezultati analize korelacija i ukrštanja svih parametara istraživanja sa posebno izdvojenim celinama koje se odnose na obolele ispitanike. Ova analiza je obuhvatila korelacije različitih parametara sa spirometrijom, respiracijskom insufijencijom, stepenom uhranjenosti, faktorima rizika, izloženosti noksama na radnom mestu, krvnim grupama sistema ABO i Rh faktora, komorbiditetima i HRO. U okviru rezultata vezanih za HRO, prikazana je i Wahlund-ova varijansa, koja je omogućila pregled variranja različitih svojstava u okviru grupa ispitanika, podgrupa kontrolnog uzorka i podgrupa obolelih u odnosu na stadijum bolesti.

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 483 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

C) Kratak opis postignutih rezultata

Ispitivanje je pokazalo da se populaciono-genetička struktura obolelih od HOBP razlikuje od one kod osoba koje nemaju HOBP. Oboleli imaju značajno veći broj homozigotno-recesivnih karakteristika ($7,21 \pm 1,91$) u odnosu na grupu ispitanika koji nisu oboleli od HOBP ($5,30 \pm 1,61$) ($p < 0,001$). Svaka od 21 karakteristike je značajno više zastupljena u ispitivanoj grupi bolesnika. Broj HRO je u intervalu varijacije od 3-13 u grupi obolelih a od 0-9 u kontrolnoj grupi. Više od polovine ispitanika obolelih od HOBP (60,2%) ima sedam ili više osobina, odnosno, tri puta više u odnosu na kontrolnu grupu.

Poređenjem grupe obolelih od HOBP sa podgrupama kontrolne grupe formiranim u odnosu na pušački status, značajno su više zastupljene neke karakteristike. U grupi obolelih od HOBP, u odnosu na kontrolnu grupu pušača, statistički dominira devet od 21 osobine HRO testa (HRO 5, HRO 6, HRO 8, HRO 9, HRO 11, HRO 12, HRO 15, HRO 16 i HRO 17). Grupa obolelih je i u odnosu na kontrolnu grupu nepušača ispoljila značajnu razliku u zastupljenosti devet HRO (HRO 1, HRO 3, HRO 4, HRO 8, HRO 12, HRO 13, HRO 15, HRO 16 i HRO 17). Detaljnja analiza i poređenje HRO u kontrolnoj podgrupi pušača i nepušača pokazalo je značajno zastupljenije tri HRO (HRO 3, HRO 4 i HRO 12) kod pušača, odnosno, pet HRO (HRO 5, HRO 6, HRO 9, HRO 11 i HRO 20) kod nepušača. Time je pokazano da se pušači oboleli od HOBP i "zdravi" pušači iz kontrolne grupe razlikuju u preko 40% HRO. Od tih devet HRO, sedam markera je u regionu glave.

Posebna korelacija, u smislu veće genetičke homozigotnosti i zastupljenosti HRO, dobijena je kod obolelih u odnosu na stadijum bolesti. U ovom smislu, utvrđena je značajna razlika u zastupljenosti šest karakteristika (HRO 3, HRO 4, HRO 5, HRO 12, HRO 13 i HRO 21). Od ovih osobina, kod obolelih u teškom stadijumu bolesti značajno su češće dve (HRO 12 i HRO 13) a kod onih u veoma teškom stadijumu bolesti četiri osobine (HRO 3, HRO 4, HRO 5 i HRO 21).

U odnosu na stadijum bolesti, kod bolesnika sa HOBP prosečan broj HRO se kretao od 3-11 kod obolelih sa blagim ili umerenim stadijumom bolesti, od 4-11 kod obolelih sa teškim stadijumom bolesti i od 6-13 kod bolesnika sa veoma teškim stadijumom bolesti. Više od polovine bolesnika sa blagim ili umerenim stadijumom HOBP (61,9%) imalo je od 3-6 HRO, 56,3% onih sa teškim stadijumom 4-7 HRO, dok je više od polovine bolesnika sa veoma teškim stadijumom bolesti (58,4%) imalo od 6-9 HRO. Broj obolelih koji su imali osam ili

više osobina značajno se uvećavao sa stadijumom bolesti i kretao se od 14,5% kod pacijenata sa blagim ili umerenim stadijumom, 43,6% kod onih sa teškim stadijumom do 87,5% bolesnika sa veoma teškim stadijumom bolesti.

Pored populaciono-genetičkih markera i pušačkog statusa, ispitivana je i distribucija krvnih grupa sistema ABO i Rh, komorbiditet, indeks telesne mase (BMI), izloženost noksama i spirometrijske vrednosti, a statistički je obavljeno i ukrštanje svih podataka sa populaciono-genetičkim parametrima.

Oboleli od HOBP u ovom istraživanju imaju značajno različitu distribuciju krvnih grupa sistema ABO u odnosu na opštu populaciju. Među njima je najmanje osoba sa krvnom grupom B. Najznačajnija statistički dobijena razlika je u distribuciji krvne grupe AB, koja je kod obolelih više zastupljena dok je grupa O značajno manje zastupljena u odnosu na opštu populaciju.

Podaci pokazuju i različitu zastupljenost nekih krvnih grupa u zavisnosti od stadijuma HOBP. Tako se učestalost krvne grupe AB smanjuje sa težinom bolesti, a krvna grupa A je najzastupljenija kod obolelih u teškom stadijumu bolesti. Oboleli ispitanici sa krvnom grupom B imaju najviše vrednosti spirometrijskih parametara FVC (%) i FEV₁ (%). Među obolelima u veoma teškom stadijumu bolesti nema ispitanika krvnih grupa B i O.

Muškarci i žene oboleli od HOBP koji su nosioci krvne grupe A, imaju značajno veći prosečan broj HRO, dok je najniži prosečan broj HRO kod obolelih ispitanika nosilaca krvne grupe B, oba pola. Skoro polovina ispitanika sa krvnom grupom A ima respiracijsku insuficijenciju, koja je najređe nađena kod obolelih sa krvnom grupom B.

U istraživanju je utvrđeno da 73,3% obolelih od HOBP ima prisustvo komorbiditeta, dva puta više nego u kontrolnoj grupi. Nađena obolenja/stanja kod obolelih od HOBP su, redom od najveće ka najmanjoj učestalosti, kardiovaskularne bolesti, poremećaj metabolizma masti i šećera, karcinom, osteoporoza, respiratorne infekcije, anksioznost i depresija.

Kardiovaskularne bolesti su zastupljene kod svakog drugog obolelog, što je značajno više u odnosu na kontrolnu grupu (17,6%; $p < 0,001$). Svaki četvrti oboleli ima poremećaj metabolizma masti i šećera (24,0%), što je oko pet puta više u odnosu na kontrolnu grupu (4,9%; $p < 0,001$). Karcinom ima svaki šesti oboleli (16%), što je značajno više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi (5,7%; $p = 0,001$). Osteoporoza je utvrđena kod svakog osmog

bolesnika (12,7%), što je dva puta više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi (6,1%; $p=0,025$). Svaki deveti oboleli (10,7%) ima učestale respiratorne infekcije, što je značajno više u odnosu na broj u kontrolnoj podgrupi pušača (1,6%; $p<0,001$). Anksioznost i depresiju ima 4,7% obolelih, što je oko četiri puta više u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0,035$).

Broj komorbiditeta po osobi takođe se pokazao kao značajan rezultat ovog istraživanja. Dva komorbiditeta ima četiri puta više ispitanika obolelih od HOBP u odnosu na kontrolnu grupu (37,3% vs. 8,2%), bez obzira na pušački status, a šest puta više u odnosu na kontrolnu podgrupu pušača (6,1%) i skoro četiri puta više u odnosu na kontrolnu podgrupu nepušača (10,0%). Tri ili više obolenja ima oko pet puta više ispitanika u grupi obolelih u odnosu na kontrolnu grupu. Kontrolna podgrupa pušača i nepušača ne razlikuju se po broju komorbiditeta. Tri ili više pridruženih obolenja ima 15,3% obolelih, što je oko četiri puta više nego u kontrolnoj grupi pušača i oko pet puta više u odnosu na kontrolnu grupu nepušača.

Žene imaju oko tri puta veću učestalost tri i više komorbiditeta u poređenju sa muškarcima. Prosečno su znatno mlađi ispitanici oboleli od HOBP koji imaju tri i više komorbiditeta u odnosu na prosečnu starost kontrolne grupe nepušača sa tri i više komorbiditeta. Broj obolelih sa jednim i dva komorbiditeta se povećava sa težinom bolesti ali ovo nije statistički značajno. Broj ispitanika sa tri i više pridruženih bolesti neznatno se smanjuje sa težinom HOBP. Prosečan broj zastupljenih HRO je neznatno prosečno veći kod ispitanika sa komorbiditetima. Nije nađena pozitivna korelacija između parametara spirometrije i komorbiditeta.

Prosečna starost obolelih od HOBP u ovoj studiji je $64,80\pm 8,38$ godine a prosečno trajanje HOBP je $7,42\pm 4,27$ godina od postavljanja dijagnoze. Trajanje bolesti je značajno povezano sa parametrima FEV_1 i $FEV_1\%FVC$, pri čemu oba ova parametra spirometrije imaju niže vrednosti kod ispitanika sa dužim trajanjem bolesti. Nije nađena značajna korelacija između trajanja bolesti i FVC.

Analiza prosečnog broja paklo/godina kao pokazatelja ukupne ekspozicije pušača sastojcima duvanskog dima pokazala je značajnu doznu razliku između obolelih i zdravih ali i između obolelih u različitim stadijumima bolesti. Najveći prosečan broj paklo/godina utvrđen je kod obolelih u veoma teškom stadijumu bolesti, a najmanji kod ispitanika u blagom stadijumu bolesti. U ovom istraživanju, većinom je reč o teškim pušačima (>30 paklo/godina). Rezultati pokazuju značajnu povezanost broja paklo/godina i parametara spirometrije. Utvrđena je značajna povezanost broja paklo/godina i FEV_1 , pri čemu ispitanici sa većim brojem

paklo/godina imaju niže vrednosti FEV₁ i FEV₁%FVC.

Ispitivanje izloženosti noksama na radnom mestu u odnosu na stadijum obolenja pokazalo je značajne razlike sa najmanjom izloženošću kod pacijenata sa blagim ili umerenim stadijumom bolesti, do najvećih kod obolelih u veoma teškom stadijumu bolesti. U ukupnom uzorku od 394 ispitanika, utvrđena je značajna razlika u izloženosti noksama na radnom mestu u odnosu na pol, pri čemu je izloženost kod muškaraca bila dva puta veća u odnosu na žene. Utvrđene su razlike u prosečnim vrednostima FEV₁ (%) i FEV₁%FVC u odnosu na izloženost noksama sa značajno nižim vrednostima ovih parametra u grupi koja je bila izložena.

Prosečna nađena vrednost indeksa telesne mase (BMI) obolelih od HOBP u ovoj studiji je 24,54±4,63 kg/m². Ona je značajno niža kod ispitanika koji su bili izloženi noksama na radnom mestu u odnosu na one koji im nisu bili izloženi. Pothranjeni u ovom istraživanju imaju najviše spirometrijske vrednosti FVC, a najniže vrednosti FEV₁%FVC.

Značajno niže vrednosti FVC, kao i vrednosti FEV₁, odnosno, FEV₁%FVC su utvrđene kod ispitanika sa respiratornom insuficijencijom. Nađene su razlike u polnoj zastupljenosti respiratorne insuficijencije: prisutna je kod 40,4% obolelih žena i kod 25,2% muškaraca sa HOBP. Značajno je češće nađena kod pacijenata sa težim stadijumom bolesti.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas, HRO-test nije primenjivan kod bolesnika sa HOBP. U ovoj populaciono-genetičkoj studiji obolelih od HOBP, njim je analizirano preko 8000 svojstava i nađen značajno veći broj homozigotnih markera u vidu ispoljenih fenotipskih osobina među obolelima u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba, nezavisno od njihovog pušačkog statusa. Teži stadijum HOBP korelira sa većim stepenom genetičke homozigotnosti. Ovo ukazuje na mogućnost postojanja određenih fenotipova unutar uzorka obolelih. Ovakvo remećenje genetičko-fiziološke homeostaze, u smislu povećane homozigotnosti, koje čini povoljnu podlogu za ispoljavanje oboljenja, nađeno je i u drugim bolestima kao što su balkanska endemska nefropatija (Čukuranović i sar, 1992, 2004), šećerna bolest (Marjanović, 1991), hronična limfatična leukemija, spina bifida (Nikolić i sar, 2012), karcinom uterusa, displazija kuka (Cvjeticanin&Marinković, 2005; Milašinović i sar, 2017), reumatoidni artritis (Cvjeticanin i sar, 2019), moždani udar i arterijska hipertenzija (Savić i sar, 2018), kardiovaskularna oboljenja (Karan i sar, 2018), multipla skleroza (Ristić, 2004), febrilne konvulzije kod dece

(Dimitrijević i sar, 2018). Smanjen ili isti broj HRO (uz različite distribucije) nađen je u grupama obolelih od akutnog apendicitisa (Basta i sar, 1990), bronhijalne astme (Tomić, 1991), tuberkuloze, karcinoma pluća (Pesut&Marinkovic, 2009) i dojke (Marinkovic & Cvjeticanin, 2013). Smanjena varijabilnost i uvećavanje nekih markera gena ukazuju na postojanje razlika u ispoljavanju plejotropnog dejstva, što može da utiče i na druge osobine čiji su deo HRO (Nikolic i sar, 2010). I rezultati ranijih genetskih istraživanja drugih autora, koji su se bavili ispitivanjem humane homozigotnosti u različitim grupama obolelih i zdravih osoba, počevši od autora HRO-testa (Marinković i sar, 1990), ukazuju na prisutni poremećaj homozigotnosti u ispitivanim grupama vrhunskih sportista (Cvjetićanin&Marinković, 2009) i levorukih osoba (Petričević&Cvjetićanin, 2011). Rezultati ove studije govore u prilog činjenici da je varijabilnost genetičkog i populacionog biodiverziteta veoma složena, sa velikim opsegom varijabilnosti jedinki koje imaju sličnu ili različitu genetičku podlogu i sposobnosti adaptacije (Marinković&Cvjetićanin, 2013).

Distribucija krvnih grupa kod ispitanika obolelih od HOBP u ovoj studiji značajno se razlikuje od distribucije u opštoj populaciji, kojoj i sami pripadaju. Statistički je najznačajnija razlika u distribuciji krvne grupe AB, koja je kod obolelih više zastupljena u odnosu na opštu populaciju. Znatno je manje zastupljena O krvna grupa. Među obolelima ima najmanje osoba krvne grupe B. Rezultati su u saglasnosti sa podacima u novom preglednom radu Chen-a i saradnika (2021), a odnose se na tuberkulozu. Nosioci krvne grupe AB su povezivani sa većim rizikom za infekciju bacilom tuberkuloze (Ganguly i sar, 2016; Chen i sar, 2021). Među brojnim studijama, neke su pokazale stvaranje fenotipa O krvne grupe inaktivacijom nekih gena, i njegovu selektivnu prednost u borbi sa malarijom (Anstee, 2010; Rowe i sar, 2009). Najnovije studije povezuju krvne grupe ABO sistema sa reakcijom na SARS CoV-2 (Dai i sar, 2020) i predispozicijom za COVID19 (Dai i sar, 2020; Zhao i sar, 2020). Rezultati ove studije delom su u saglasnosti sa podacima Mroczeke-a i saradnika, koji su našli veću učestalost krvne grupe A kod obolelih od HOBP i astme u odnosu na opštu populaciju (Mroczek i sar, 2018). U ovoj studiji, najviše je nosilaca krvne grupe A kod bolesnika oba pola u teškom i vrlo teškom stadijumu HOBP i onih sa respiracijskom insuficijencijom. Njihov broj HRO je najveći. Takva korelacija težine kliničke slike i broja HRO nađena je za displaziju kuka (Milašinović i sar, 2017) i neurološke lezije iza moždanog udara (Savić i sar, 2018).

Međunarodne smernice za HOBP naglašavaju multisistemsku prirodu bolesti, koja ima komorbiditete (GOLD, 2018). Učestalost komorbiditeta varira. U ovom istraživanju je nađeno prisustvo komorbiditeta kod 73,3% obolelih od HOBP, dva puta više nego u kontrolnoj grupi. Rezultati ove studije su delom u saglasnosti sa podacima van Manena i saradnika koji su još 2001. godine pokazali učestalost komorbiditeta kod obolelih od HOBP u preko 50%. Kad je u pitanju stadijum HOBP i broj komorbiditeta, rezultati ove studije pokazuju razliku bez statističkog značaja kao u studiji INDACO (Fumagalli i sar, 2013).

Najčešće, kardiovaskularne bolesti bile su zastupljene kod skoro svakog drugog obolelog od HOBP, značajno više nego u kontrolnim grupama nepušača i pušača a u dve trećine su nađene kod bolesnika u veoma teškom stadijumu HOBP. Neke studije ovo dovode u vezu sa genskim lokusima za kardiovaskularne bolesti od kojih su neki u blizini gena dovedenih u vezu sa HOBP (Tereshchenko i sar, 2018; Castaldi i sar, 2010; Silverman, 2020).

Metabolički sindrom je nađen kod 24% obolelih od HOBP u ovom istraživanju, kao drugo vodeće pridruženo stanje, sa učestalošću oko pet puta većom nego u kontrolnoj grupi pušača i četiri puta većom u odnosu na kontrolnu grupu nepušača. Različite studije pokazuju variranje učestalosti metaboličkog sindroma kod obolelih od HOBP od 21 – 58% (Minas i sar, 2011; Watz i sar, 2009; Lam i sar 2010; Funakoshi i sar, 2010; Hosny i sar, 2013; Akpınar i sar, 2012; Diez-Manglano i sar, 2014; Park&Larson, 2014; Skrbić, 2015; Vujić i sar, 2017). Učestalost metaboličkog sindroma u ovom istraživanju je u saglasnosti sa rezultatima o njegovoj učestalosti u Grčkoj i Bugarskoj (Mekov i sar, 2015).

Učestalost karcinoma kod obolelih od HOBP, sa 16%, na trećem je mestu komorbiditeta u ovom istraživanju i značajno je veća nego u kontrolnim uzorcima pušača i nepušača. Maligni tumori imaju veću učestalost u I i II stadijumu HOBP (20%). Njihova pojava može da se poveže sa uticajem sastojaka duvanskog dima ali i faktorima genetske predispozicije. Procenjuje se da oko 50% obolelih od HOBP dobije neki malignitet od kojih je plućni vodeći uzrok smrtnosti. Učestalost karcinoma pluća 3-4 puta je veća kod obolelih od HOBP u odnosu na opštu populaciju pušača (Papi i sar, 2004). Iako su pušenje i genetska predispozicija faktori rizika za razvoj karcinoma pluća, studija je pokazala da je HOBP nezavisan faktor rizika (Turner i sar, 2007).

Osteoporoza je, sa 12,7% zastupljenosti kod obolelih od HOBP, četvrto vodeće pridruženo oboljenje u ovom istraživanju a ima veću učestalost (16,7%) u veoma teškom stadijumu

bolesti (IV stadijum). Smatra se da je kod obolelih od HOBP učestalost osteoporoze dva do pet puta veća od učestalosti u opštoj populaciji (Barnes&Celli, 2010). Rezultati ovog istraživanja to potvrđuju.

Respiratornu infekciju je imao svaki šesti bolesnik sa HOBP (10,7%), što je šest puta više nego u kontrolnoj grupi pušača i sedam puta više nego u kontrolnoj grupi nepušača. Ove infekcije imaju veću učestalost (15%) u III stadijumu HOBP ali i dalje manju nego u drugim studijama, gde variraju od 34% (Lopez i sar, 2006) do 50% kod obolelih sa pridruženim dijabetes melitusom (Mannino i sar, 2008). One pogoršavaju kliničku sliku HOBP, produžuju hospitalizaciju i povećavaju stopu smrtnosti (Pifarre i sar, 2007; GOLD, 2021).

Anksioznost i depresija u ovoj studiji nađeni su u 4,7% obolelih od HOBP, značajno više u odnosu na kontrolnu grupu, a najviše u veoma teškom stadijumu bolesti (8,3%). Meta-analiza 17 studija pokazuje učestalost depresije od 7-79%, a anksioznosti od 6-74% kod obolelih od HOBP (Hynninen i sar, 2005). Istraživanje Putman-Cardorph&McCrone iz 2009. godine pokazuje raspon od 16-88% za ova oboljenja. U analizi 30 studija i sumarnim podacima, raspon je od 8-88% (Yohannes i sar, 2006) a isti autori su 2010. godine prikazali variranje učestalosti depresije od 19-42%. Rezultati ove studije sa učestalošću depresije od oko 5% obolelih pripadalo bi donjoj granici učestalosti u drugim studijama.

Prosečna starost obolelih od HOBP u ovoj studiji je $64,80 \pm 8,38$. Sličnu starost obolelih od HOBP uglavnom pokazuje većina studija (Watz i sar, 2009; Akinpar i sar, 2012; Tashkin i sar, 2008). Prosječno trajanje HOBP u ovoj studiji je $7,42 \pm 4,27$ godina od postavljanja dijagnoze i slično je onom u vojvođanskoj studiji (Skrbić, 2015).

Analiziranjem povezanosti broja paklo/godina i parametara spirometrije utvrđena je značajna povezanost ukupne doze sastojaka duvanskog dima popušenih cigareta i pokazatelja bronhoopstrukcije, pri čemu ispitanici sa većim brojem paklo/godina imaju niže vrednosti FEV₁ i FEV₁%FVC. Rezultati ove studije su u skladu sa rezultatima različitih studija koje su utvrdile pad plućne funkcije kod pušača obolelih od HOBP (Sanford i sar, 2001; Rodriguez i sar, 2010; Salvi i sar, 2014).

U ovom istraživanju, većinom je reč o teškim pušačima (>30 paklo/godina). Poznat je uticaj pušenja i oksidativnog stresa, posebno njihove interakcije, na smanjenje spirometrijskih parametara FEV₁ i FEV₁%FVC sa najvećim padom plućne funkcije kod teških pušača

(Salama i sar, 2017; Sun i sar, 2019; Zhu i sar, 2020). Podaci o dozno zavisnoj povezanosti pušenja i težine bolesti iz ovog istraživanja, u skladu su sa podacima iz rada Parka i saradnika (2005), koji pokazuju povezanost ukupne doze sastojaka duvanskog dima i težine HOBP kod pacijenata koji su ujedno i homozigotni nosioci alela 113His. Na povećanu homozigotnost obolelih od HOBP upravo upućuju i rezultati ove studije.

Pored pušenja, kao najvažniji faktor rizika za HOBP i u novijim istraživanjima, pokazala se izloženost noksama (Burney i sar, 2021). U ovom istraživanju, izloženost noksama na radnom mestu u odnosu na stadijum oboljenja, pokazala je značajne razlike sa najmanjim vrednostima kod pacijenata sa blagim ili umerenim stadijumom bolesti, do najvećih kod obolelih u veoma teškom stadijumu. Utvrđena je značajna razlika u izloženosti noksama na radnom mjestu u odnosu na pol. Izloženost je kod muškaraca bila dva puta veća nego kod žena. Utvrđene su značajno niže prosečne vrednosti FEV₁ (%) i FEV₁%FVC u grupi koja je bila izložena noksama.

Prosečna vrednost indeksa telesne mase (BMI) obolelih od HOBP u ovom istraživanju (24,54±4,63 kg/m²) je nešto niža u odnosu na rezultate kanadske (Marquis i sar, 2002) i nemačke (Watz i sar, 2009) studije a slična je podacima studije u Vojvodini, čiji su ispitanici imali prosečan BMI 25 kg/m² (Skrbic D, 2015).

Pothranjeni u ovom istraživanju imaju najviše spirometrijske vrednosti FVC, a najniže vrednosti FEV₁%FVC. Meta analiza (Sun i sar, 2019) je pokazala da se procenat opadanja FEV₁ smanjivao sa rastom BMI. I ova studija je ukazala na tzv. „paradoks gojaznosti“ kod obolelih od HOBP, gde visok BMI ima zaštitni efekat. Nizak BMI je faktor rizika za ubrzani pad plućne funkcije (Zhu i sar, 2020), što je, takođe, u skladu sa rezultatima ove studije.

Prosečna vrednost BMI u ovoj studiji značajno je niža kod ispitanika koji su bili izloženi noksama na radnom mestu u odnosu na one koji im nisu bili izloženi. To je u skladu sa rezultatima novih studija, koje pokazuju da su, pored pušenja i siromaštva, smanjena telesna masa i pasivno pušenje rastući faktor rizika za nastanak HOBP u nekim zemljama (Burney i sar, 2021).

Različite studije su pokazale da je ubrzan metabolizam kod pothranjenih osoba povezan sa negativnom korelacijom između BMI i biomarkera oskidativnog stresa kod zdravih osoba (Sun i sar, 2019; Loft i sar, 1992). U jednom domaćem istraživanju sprovedenom u Novom

Sadu, pothranjeni pacijenti su pokazali najviši stepen oksidativnog stresa (Malić, 2018). Neke studije pokazuju da je mršavljenje u pozitivnoj korelaciji sa funkcijom pluća, kao i da je poboljšava nezavisno od stadijuma bolesti (Porhomayon i sar, 2011; Broekhuizen i sar, 2006). Dokazano je da je gubitak telesne mase u korelaciji sa povećanim oštećenjima DNK, koja dalje mogu da utiču na povećanje rizika za nastanak karcinoma pluća (Mizoue i sar, 2007).

Očekivano je da je respiratorna insuficijencija značajno povezana sa vrednostima FVC, FEV₁ i FEV₁%FVC. Značajno niže vrednosti ovih parametara utvrđene su kod ispitanika sa respiratornom insuficijencijom. Ovi rezultati su u skladu sa podacima iz različitih radova iz studija GOLD-a.

Respiratorna insuficijencija je bila prisutna kod 40,4% obolelih žena i kod 25,2% muškaraca sa HOBP. Značajna razlika je nađena u prisustvu respiratorne insuficijencije u odnosu na stadijum HOBP, sa većom zastupljenošću kod pacijenata sa težim stadijumom bolesti. Ovi rezultati su slični podacima iz studija koje ukazuju na to da su žene osetljivije na delovanje sastojaka duvanskog dima. Posebnu osetljivost žena pušača na povišen nivo oksidativnog stresa pokazala je norveška studija kao i velika švedska studija ARTIC na skoro 17.500 obolelih od HOBP (Lisspers i sar, 2019). Ova povećana osetljivost i podložnost žena ta razviju HOBP zbog burnije reakcije na izostanak antioksidanasa, mogla bi da ima značaj u prevenciji pojave i progresije HOBP kod žena (Mannino, 2002, Sorheim i sar, 2010; GOLD, 2018).

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Petričević B, Pešut D. **ABO blood type analysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease**. Genetika. 2021 May-Aug; 53(2):457-472.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Populaciono-genetičkim pristupom u proučavanju etiologije HOBP pomoću HRO-testa i drugih genetskih markera (sistem krvnih grupa ABO i Rh) uz odabrane ostale parametre vezane za bolesnika i bolest, ispitano je i dodatno rasvetljeno zašto su neke osobe sklone da razviju HOBP a druge ne iako su pušači ili su izloženi drugim noksama. Iz rezultata studije proizilazi da bi dalje usavršavanje i primena HRO-testa u kliničkoj praksi mogla da doprinese prevenciji i ranom otkrivanju bolesti. Na osnovu detaljne analize priloženog rukopisa, Komisija za pripremu referata smatra da rad predstavlja veoma vredan originalni naučni

doprinos u razumevanju genetske osnove kao predispozicije za nastanak HOBP, a ima značaja i u dodatnom razumevanju veze HOBP i pušenja, kao i uticaja genetske osnove na težinu bolesti, odnosno, stepen oštećenja plućne funkcije. Kako se izmijenjena homeostaza, plejotropnost i polimorfizam gena sve više dovode u vezu sa HOBP, rezultati ove studije mogu da koriste i u usmeravanju budućih istraživanja.

ZAKLJUČAK

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 kandidatkinje, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju mr sci Blaženke Petričević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 19.11.2021.

Članovi Komisije:

Prof. dr Branislava Milenković

Prof. dr Ivana Novaković

Prof. dr Ivana Stanković

Mentor:

Prof. dr Dragica Pešut

Komentor

Prof. dr Suzana Cvjetičanin
