

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mr sc. Blaženka Đ. Petričević

**Istraživanje populaciono-genetičke
strukture bolesnika sa hroničnom
opstruktivnom bolešću pluća
primjenom testa homozigotno-
recesivnih osobina**

Doktorska disertacija

Beograd, 2021

**University of Belgrade
Faculty of Medicine**

Mr Sc Blazenka Đ. Petricevic

Population-genetic Structure Research in
Patients with Chronic Obstructive
Pulmonary Disease by Application of the
Test of Homozygous-recessive
Characteristics

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021

Mentor:

Profesor dr Dragica Pešut, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Komentor:

Profesor dr Suzana Cvjetićanin, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Komisija:

Prof. dr Branislava Milenković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Ivana Novaković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Ivana Stanković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Datum odbrane: _____

RIJEČI ZAHVALNOSTI

Dragoj mentorki dr Dragici Pešut, sjajnom doktoru i prenosiocu znanja, ali prvenstveno divnom čovjeku. Uz mene je bila i u najtežim trenucima dugodišnjeg liječenja. Pružala mi je podršku i podstakla me da se ponovo uključim i završim ovaj davno započeti rad. Dijeliti svoje znanje, prenositi ga i podsticati druge, ne zna i ne može svako.

Dragoslavu Marinkoviću, dragom profesoru i akademiku, vrsnom znalcu populaciono-genetičkog rada, čovjeku koji vas bodri i podstiče sa distance nenametljivo, a uvijek je tu uz vas i za vas!

Komentorki Suzani Cvjetićanin, drugarici iz fakultetskih dana i drama, spremanja i polaganja ispita, što se uključila i u ovu „dramu“.

Danijeli Đilas koja mi je „uvijek i vazda“, veliki oslonac i svesrdni pomagač.

Aniti Marić što me s osmjehom „podnosi“, a Milanki Šćepanović što me „trpi“.

Porodici, posebno majki koja je uvijek probranim riječima uspijevala da me podsjeti da započeto treba završiti, bez obzira na teškoće. Ocu koji je stoički podnosio moj literaturni „nered“.

Marjani, Ivoni i Jani što smo se zajedno radovali.

I jednom malom Relji koji se, kada mu je bila potrebna pomoć oko domaćeg zadatka, prvo raspitao: „Da li si ti obrazovana“?

Istraživanje populaciono-genetičke strukture bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća primjenom testa homozigotno-recesivnih osobina

SAŽETAK

Uvod. Bolest rastuće prevalencije, hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP), karakteriše oštećenje funkcije pluća, nepotpuno reverzibilno na terapiju, uz prateće egzacerbacije na biološkom i kliničkom nivou. Ispoljava se sistemskom inflamacijom, koja izaziva posledice i u drugim organima, i pojavom komorbiditeta. Pušenje je najveći faktor rizika a ima dokaza da genetska predispozicija utiče na pojavu bolesti kod nekih osoba. Podložnost za HOBP nije do sada ispitivana testom homozigotno-recesivnih osobina (HRO-test).

Cilj studije bila je analiza populaciono-genetičke strukture oboljelih od HOBP pomoću HRO-testa, t.j. ispitivanje genetičke homozigotnosti oboljelih u odnosu na kontrolnu grupu i korelacije u odnosu na indeks tjelesne mase, stadijum HOBP, stepen ukupne izloženosti duvanskom dimu i drugim noksama, komorbiditet i distribuciju krvnih grupa sistema ABO oboljelih u odnosu na kontrolnu grupu i opštu populaciju.

Materijal i metode. Studijsku grupu činilo je 394 ispitanika svrstanih u dvije grupe: 150 oboljelih od HOBP i 244 zdrava ispitanika kontrolne grupe (114 pušača i 130 nepušača). Kod svih je primijenjen HRO-test sa 21 morfo-fiziološkom osobinom i analizirano ukupno preko 8000 markera. Urađena je statistička analiza u skladu sa ciljevima studije.

Rezultati. Utvrđen je značajno uvećani prosječan broj HRO u grupi oboljelih u odnosu na kontrolnu grupu, kao i među bolesnicima u odnosu na stadijum bolesti. Različita je distribucija krvnih grupa ABO sistema između oboljelih od HOBP i opšte populacije i u odnosu na stepen funkcijskog oštećenja pluća oboljelih. Zastupljenost komorbiditeta je značajno veća u grupi oboljelih.

Zaključak. Oboljeli od HOBP imaju povećan stepen homozigotnosti u odnosu na zdrave osobe nezavisno od pušačkog statusa. Povećana homozigotnost oboljelih može se dovesti u vezu sa remećenjem homeostaze, što omogućava ispoljavanje prisutnih genskih lokusa, i time uvećava mogućnost nastanka bolesti.

Ključne riječi: plućna bolest, hronična opstruktivna (HOBP); genetika, populaciona; pol; recesivna osobina, homozigotna; genetski marker; ABO sistem krvnih grupa; spirometrija; respiratorna insuficijencija, indeks tjelesne mase; komorbiditet

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Medicinska genetika; pulmologija

UDK broj:

Population-genetic Structure Research in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Application of the Test of Homozygous-recessive Characteristics

ABSTRACT

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease of increasing prevalence characterized by impaired lung function, not fully reversible to treatment, with exacerbations at the biological and clinical levels. It manifests by systemic inflammation causing consequences in other organs, and comorbidities. Tobacco smoking is a major risk factor, and it is evidence based that genetic predisposition may play a role in its development in some individuals. Susceptibility to COPD has not yet been tested by the Homozygous Recessive Characteristics Test (HRC-test).

The aim of the study was to analyze the population-genetic structure of patients with COPD by means of the HRC-test, i.e. to determine their genetic homozygosity in relation to the control group, and correlations with body mass index, COPD stage, total exposure to tobacco smoke ingredients and other *noxae*, comorbidities, and ABO system blood group distribution in relation to both the control group and general population they belong to.

Material and methods. The study group consisted of 394 subjects: 150 COPD patients and 244 healthy subjects of the control group (114 smokers, 130 non-smokers). All participants were tested by HRC-test with 21 morpho-physiological markers. More than 8000 examined traits in total were analyzed. Statistical analysis was performed to meet the aims of the study.

Results. A significantly increased mean number of HRCs is found in the group of patients compared to the control group, as well as in the group of patients when compared them according to the stages of the disease. The distribution of ABO blood groups between COPD patients and the general population is different, and correlates with lung function impairment. The prevalence of comorbidities is significantly higher in COPD patients.

Conclusion. COPD patients have an increased degree of homozygosity compared to healthy individuals regardless of smoking status. The disturbance of homeostasis may enable the expression of the present gene loci, which increases the possibility of COPD development.

Key words: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Genetics, Population; sex; recessive trait, homozygous; genetic markers; ABO blood group system; spirometry; respiratory insufficiency; body mass index; comorbidity

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Medical genetics; pulmonology

UDC N°:

SADRŽAJ

1. UVOD	9
1.1. Hronična opstruktivna bolest pluća	9
1.1.1. Definicija i klasifikacija	10
1.1.2. Epidemiologija hronične opstruktivne bolesti pluća	11
1.1.3. Faktori rizika	12
1.1.3.1. Faktori spoljašnje sredine	13
1.1.3.1.1. Aktivno pušenje i izloženost duvanskom dimu	13
1.1.3.1.2. Aerozagađenje u spoljašnjem i unutrašnjem prostoru	16
1.1.3.1.3. Socio-ekonomsko stanje	16
1.1.3.1.4. Ishrana	16
1.1.3.1.5. Profesija	17
1.1.3.1.6. Respiratorne infekcije	17
1.1.3.2. Faktori domaćina	18
1.1.3.2.1. Razvoj pluća tokom djetinjstva i respiratorne infekcije	18
1.1.3.2.2. Genetski faktori	19
1.1.3.2.3. Bronhijalna hiperreaktivnost	24
1.1.3.2.4. Pol i životno doba	24
1.1.4. Komorbiditet	26
1.2. Markeri krvnih grupa sistema ABO	28
1.3. Populaciono-genetičko istraživanje	32
1.3.1. Odabrane morfo-fiziološke osobine i njihova genska kontrola	32
2. CILJEVI STUDIJE	38
3. ISPITANICI I METODE	39
3.1. Uzorak	39
3.2. Metod rada	40
3.3. Ispitivanje markera krvnih grupa sistema ABO	42
3.4. Statistička analiza podataka	43
4. REZULTATI	44
4.1. Polna i starosna stuktura ispitanika	44
4.2. Odlike bolesnika i bolesti	46
4.2.1. Prosječno trajanje HOBP	46
4.2.2. Spirometrijski nalaz	46

4.2.3. Respiracijska insuficijencija	47
4.3. Faktori rizika	48
4.3.1. Pušački status	48
4.3.2. Pasivno pušenje	50
4.3.3. Izloženost noksama na radnom mjestu	51
4.3.4. Stepen uhranjenosti	52
4.4. Komorbiditet	55
4.5. Sistem krvnih grupa ABO i Rh	64
4.5.1. Učestalost krvnih grupa ABO u odnosu na opštu populaciju	66
4.6. Homozigotno recesivne karakteristike	67
4.7. Analiza karakteristika oboljelih od HOBP	74
4.7.1. Spirometrijski nalaz	74
4.7.2. Respiracijska insuficijencija	77
4.8. Komorbiditet u odnosu na ostale karakteristike	78
4.9. Krvne grupe i faktori rizika u odnosu na ostale karakteristike	81
4.10. Homozigotno recesivne karakteristike u odnosu na ostale karakteristike	85
4.10.1. Učestalost recesivnih alela i Wahlund-ov efekat	87
5. DISKUSIJA	91
6. ZAKLJUČCI	104
7. LITERATURA	107

1. UVOD

1.1. Hronična opstruktivna bolest pluća

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) jedina je od deset vodećih bolesti u svijetu čija su prevalencija i broj umrlih u stalnoj progresiji (1-2). Zato predstavlja rastući medicinski i socioekonomski problem.

HOBP je karakteristična reakcija pluća i plućnog tkiva, najčešće na dejstvo duvanskog dima i štetnih gasova i noksi. Karakteriše je ograničen protok vazduha, koji nije u potpunosti revezibilan, a zahvata i male disajne puteve i parenhim pluća. Oboljenje je udruženo sa procesom sistemske inflamacije – zapaljenskom reakcijom, koja svojim mehanizmima djelovanja ostavlja posledice na čitav organizam (3).

HOBP može povećati rizik od ostalih oboljenja, sa kojima je povezuju česti upalni procesi, starost i pušenje (1-4), koje je najznačajniji faktor rizika za HOBP. Prognoze za morbiditet i mortalitet HOBP nijesu opstimične. Porast prevalence pušenja i starenje populacije će do 2030. ovu bolest dovesti na treće mjesto po stopi smrtnosti u svijetu (4).

Industrijski razvijene zemlje svijeta imaju oko 10% odraslih osoba oboljelih od HOBP. Smatra se da veliki broj ljudi sa simptomima HOBP ne znaju da su oboljeli. To znatno povećava stopu smrtnosti jer oni prijevremeno umiru bez postavljene dijagnoze i liječenja. Procjenjuje se da se ne otkriva oko 12% oboljelih u zemljama koje imaju dobru zdravstvenu zaštitu, jer se bolest dijagnostikuje uglavnom kod osoba koje imaju izražene tegobe ili/i faktore rizika (5).

Trend pušenja kod mladih je u stalnom porastu (6)

Procjenjuje se da u Crnoj Gori i Srbiji puši trećina stanovništva. One imaju proporcionalno najveći broj pušača u Evropi u odnosu na broj stanovnika. Taj broj i dalje raste i pored niza preduzetih zakonskih mjera. Posebno zabrinjava rast trenda upotrebe duvana kod dječaka i djevojčica uzrasta od 13 do 15 godina (11%), svaki deseti maloljetnik u Crnoj Gori puši. Na nivou populacije djece od 12 do 16 godina, 6,9% konzuminira cigarete, od toga je 10,8% dječaka i 2,8% djevojčica. U uzrastu od 13 do 15 godina, 40% djece „eksperimentalno“ puši. U svijetu takav trend pokazuju i podaci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), gdje 43 miliona djece tog uzrasta je koristilo duvan (14 miliona djevojčica i 16 miliona dječaka). Procjenjuje se da je broj pušača u svijetu 1,337 milijardi od čega su žene 244 miliona, a 1.093 milijardi muškaraca prema podacima iz 2018. godine. U odnosu na 2000. godinu to je pad broja pušača u svijetu za oko 60 miliona. Svake godine u svijetu umre više od osam miliona ljudi zbog upotrebe duvana, što je oko polovina konzumenata duvana. Od tog broja, kao posledica direktne upotrebe duvana umre više od sedam miliona ljudi. Preostalih 1,2 miliona smrtnih slučajeva je posljedica izloženosti duvanskom dimu (pasivno pušenje). Broj pušača u Srbiji, prema podacima SZO, starijih od 15 godina je 2,8 miliona, što je proporcionalno, u odnosu na broj stanovnika, i takođe je svrstava u prve zemlje u Evropi (7).

Pored pušenja, najznačajnijeg faktora rizika za obolijevanje od HOBP, veliku ulogu imaju i aerozagađenje (gasovi i prašina), hemikalije i različite vrste infekcija. Najčešće se udružuje više faktora u ispoljavanju ovog oboljenja. Pušenje na nivou populacije, povećanje stepena zagađenosti vazduha i cjelokupne životne sredine su faktori koji doprinose razvoju hroničnog bronhitisa i hronične opstruktivne bolesti pluća.

Programom za kontrolu i prevenciju hroničnih nezaraznih bolesti u Crnoj Gori za period 2019-2021. godine sa Akcionim planom za period 2019-2020. predviđeno je da se 2021. uspostavi Nacionalni program za prevenciju i kontrolu hroničnih plućnih bolesti (8, 9).

Do tada imamo ovakve podatke: za period od 2010-2018. godine najčešći uzrok hospitalizacije su bolesti kardiovaskularnog sistema kod muškaraca i kod žena (bolnički morbiditet za oba pola). Na drugom mjestu kod muškaraca, a na trećem kod žena su bolesti sistema za disanje. Zabilježen je porast stope hospitalizacije za bolesti sistema za disanje, u periodu od 2008-2018. za 15% (10).

1.1.1. Definicija i klasifikacija

Definicija hronične opstruktivne bolesti pluća pretrpjela je veliki broj promjena u periodu od 1959. godine do današnjih dana (4, 11-21). Formiranje Globalne inicijative za HOBP (GOLD) dovelo je do definicije koju su 2001. godine zajedno dali Evropsko respiratorno udruženje (ERS), Američko torakalno udruženje (ATS) i Britansko torakalno udruženje (BTS) (22, 23). HOBP je definisana kao hronična upala disajnih puteva i plućnog parenhima, sa trajnim ograničenjem protoka vazduha, koje nije potpuno reverzibilno na terapiju. Ograničenje protoka vazduha obično je udruženo sa inflamatornim odgovorom pluća na štetne čestice i gasove. HOBP se može liječiti i spriječiti. Bolest ima varijabilan klinički tok. Kod osoba koje su stalno izložene štetnim faktorima, inflamacija je kontinuiranog tipa, a prestankom izloženosti štetnim gasovima i drugim noksama može doći do djelimičnog poboljšanja funkcije pluća i usporenog napredovanja bolesti. I pored prestanka dejstva štetnih faktora bolest može i dalje napredovati a kao posledicu ima slabljenje funkcije pluća. Patoanatomske i patofiziološke promjene dovode do oštećenja različitih organa i organskih sistema (komorbiditeta) što HOBP čini složenom multisistemskom i multikomponentnom bolešću (4, 24-30).

HOBP primarno zahvata pluća i čine je tri posebne bolesti:

- Hronični bronhitis, koji karakterišu simptomi stalni kašalj i iskašljavanje sputuma, najmanje tri mjeseca tokom poslednje dvije godine. Nije obavezno udružen sa ograničenom opstrukcijom protoka vazduha kroz disajne puteve.
- Hronični opstruktivni bronhitis (bolest malih disajnih puteva – hronični bronhilitis odraslih) pored uobičajenih simptoma bolesti karakteriše i stalno suženje (opstrukcija) disajnih puteva, gdje je odnos FEV1/FVC – između forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta, manji od predviđene norme (< 70%).

- Emfizem pluća, koji karakteriše trajno proširenje i destrukcija zidova alveola i plućnih kapilara. Može biti centrolobularni i panlobularni emfizem. Panlobularni emfizem često je posledica urođenog nedostatka alfa 1 – antitripsina, koji je normalno prisutan u serumu, tkivnim tečnostima i makrofagama. Alfa 1 – antitripsin glavni je inhibitor enzima proteaza, koje luče neutrofili tokom inflamacije. Za posledicu ima destrukciju svih lobulusa (3, 26-30).

Projekat GOLD, čiji je cilj dijagnoza, praćenje, poboljšanje, prevencija i liječenje HOBP, dao je i novu klasifikaciju bolesti, koja koristi kombinaciju simptoma bolesti i spirometrijskih parametara nakon bronhodilatatornog testa (30).

Preporuka GOLD-a je da se težina HOBP procjenjuje na osnovu vrijednosti parametara plućne funkcije (FVC i FEV₁) spirometrijom. Spirometrijska klasifikacija se vrši kod svih pacijenata kod kojih je indeks FEV₁/FVC < 70%, i to na četiri stadijuma (19).

Pored spirometrije i procjena težine HOBP, GOLD uključuje procjenu simptoma, rizika od egzacerbacije i postojanje komorbiditeta kako bi se došlo do odgovarajuće dijagnoze, a zatim i adekvatne terapije (19).

Tabela 1. Klasifikacija HOBP prema težini bolesti (19)

Stadijum HOBP	Postbronhodilatatorni FEV ₁ /FVC	FEV ₁ % predviđenog
I Blaga	<0,70	≥ 80
II Umjerena	<0,70	50≤FEV ₁ <80
III Teška	<0,70	30≤FEV ₁ <50
IV Vrlo teška	<0,70	FEV ₁ <30 ili FEV ₁ <50%+hronična respiracijska insuficijencija

FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; FVC – forsirani vitalni kapacitet

1.1.2. Epidemiologija hronične opstruktivne bolesti pluća

Hroničnu opstruktivnu bolest pluća karakteriše porast incidencije, prevalencije i mortaliteta i time je već postala rastući zdravstveni problem u svim zemljama svijeta. Kako je riječ o bolesti sa brojnim faktorima rizika, učestalost hronične opstruktivne bolesti pluća je rezultat kumulativne izloženosti različitih faktora rizika tokom dužeg vremenskog perioda. Prevalenca HOBP najmanje je pouzdana, a često je u direktnoj vezi sa učestalošću pušenja i zagađenjem vazduha.

Prevalencija HOBP se procenjuje na oko 1-4% globalne populacije, rastući postepeno do 11,7% među starijima od 40 godina (19, 31-36). Prevalencija dalje raste kod osoba starijih od 60 godina. Pri tome je učestalost bolesti nešto češća kod muškaraca. Međunarodne studije o prevalenciji HOBP, provedene u nekoliko različitih regiona, ukazuju na značajnu učestalost HOBP i u osoba koje nikad nijesu pušile, od 3%-11% (19). Prema poslednjim procjenama SZO u svijetu skoro 210 miliona ljudi boluje od hronične opstruktivne bolesti pluća (35). Povećana upotreba duvana žena u razvijenim zemljama svijeta, i sve veće aerozagađenje u zemljama u razvoju, ukazuju na izjednačenost oba pola u zastupljenost bolesti. Kod žena je HOBP četvrti vodeći uzrok smrti, ali je u stalnom porastu, dok je treći vodeći uzrok smrti kod muškaraca (37).

Stopa mortaliteta od HOBP, za razliku od trenda kardiovaskularnih bolesti, neprekidno raste u poslednjih nekoliko decenija, što je posledica svjetske epidemije pušenja i globalnih demografskih promjena. Tri miliona ljudi u svijetu umire godišnje od hronične opstruktivne bolesti pluća. U periodu od 1990-2010. godine, HOBP je sa šestog mjesta skočila na četvrto mjesto među vodećim uzrocima smrti u svijetu. Do 2030. godine očekuje se da će HOBP biti na trećem mjestu na listi vodećih uzročnika mortaliteta (19, 36, 37).

U Evropi stopa mortaliteta HOBP varira od najveće u Ukrajini i Rumuniji (do 80/ 100.000 stanovnika), visoke u Francuskoj (40/100.000 stanovnika) do umjerene stope (od 20/100.000 stanovnika) u Grčkoj, Švedskoj, Norveškoj i Islandu (39, 40). Najniže stopa smrtnosti je u Letoniji (8,5/100.000), na Kipru (9,8/100.000) i na Malti (9,5/100.000). U Srbiji stopa smrtnosti je 17.3 na 100.000 stanovnika (40), čime se svrstava u zemlje Evrope sa srednje visokom stopom smrtnosti (25, 35-40).

U Evropi godišnje 300.000 ljudi umire od HOBP, što Evropsko respiratorno društvo (ERS – European Respiratory Society) izjednačava sa posljedicama dejstava atomske bombe u Hirošimi (39).

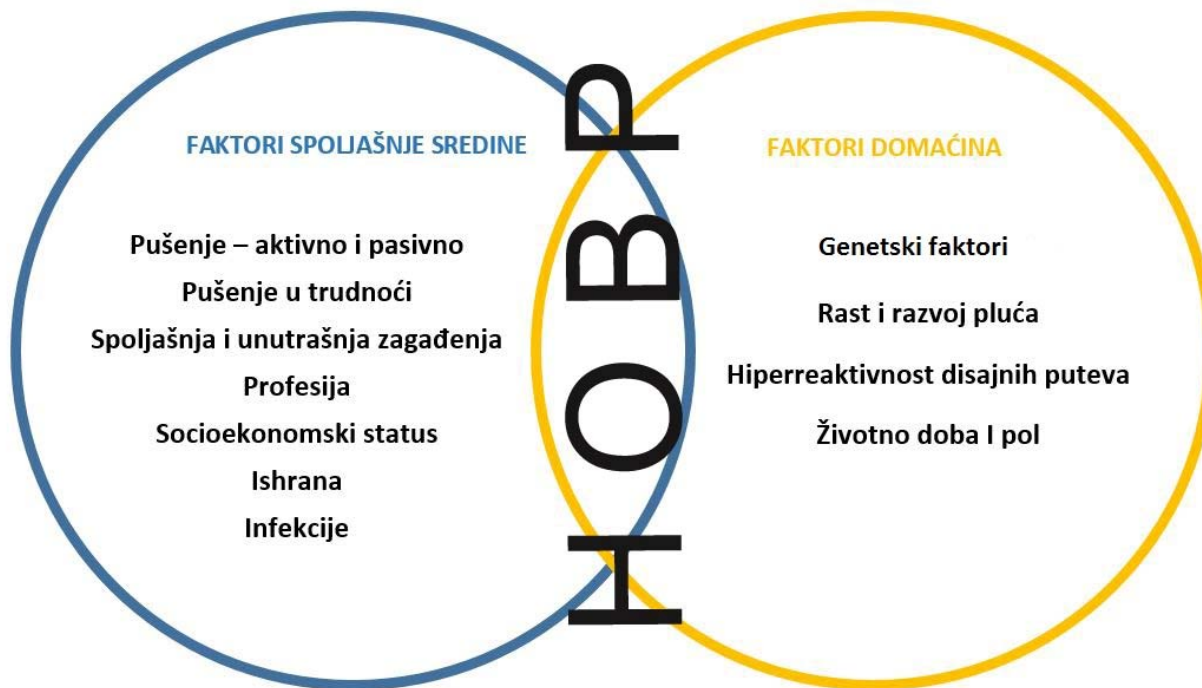
Dodatni problem predstavlja to što je HOBP nedovoljno dijagnostikovana bolest, a time i nedovoljno liječena (33, 40). Predviđanja SZO da će od 2030. godine šest miliona ljudi godišnje umirati od HOBP, već su ostvarena u nekim zemljama svijeta (33, 35, 36, 38). U Srbiji je HOBP peti po redu uzrok smrtnosti za 2006. godinu (40).

I pored toga što se na pušenje duvana djeluje preventivno, ono je i dalje najčešći prijevremeni uzrok smrti (33, 42). Sa porastom prevalencije pušenja, koja je karakteristična za balkanske zemlje, i starenjem populacije, očekuje se da će HOBP biti treći vodeći uzrok smrti (42).

1.1.3. Faktori rizika

Faktori rizika za obolijevanje od HOBP i dalju progresiju bolesti su brojni i kompleksnog dejstva, što ovo oboljenje čini heterogenim multisistemskim. Sve faktore rizika možemo

grupisati na faktore domaćina i faktore porijeklom iz spoljašnje sredine. Kao posljedica interakcija ovih faktora dolazi do obolijevanja i razvoja HOBP.



Slika 1. Faktori rizika za obolijevanje od HOBP
Adaptirano prema (11, 25)

Faktori domaćina moguće je da su odgovorni i/ili doprinose heterogenoj osjetljivosti na duvanski dim i ostale faktore rizike, jer samo 15 do 20% pušača oboli od HOBP (43), po nekim procjenama i do 50% oboli, ali se samo kod 20% i klinički bolest potvrdi (44).

1.1.3.1. Faktori spoljašnje sredine

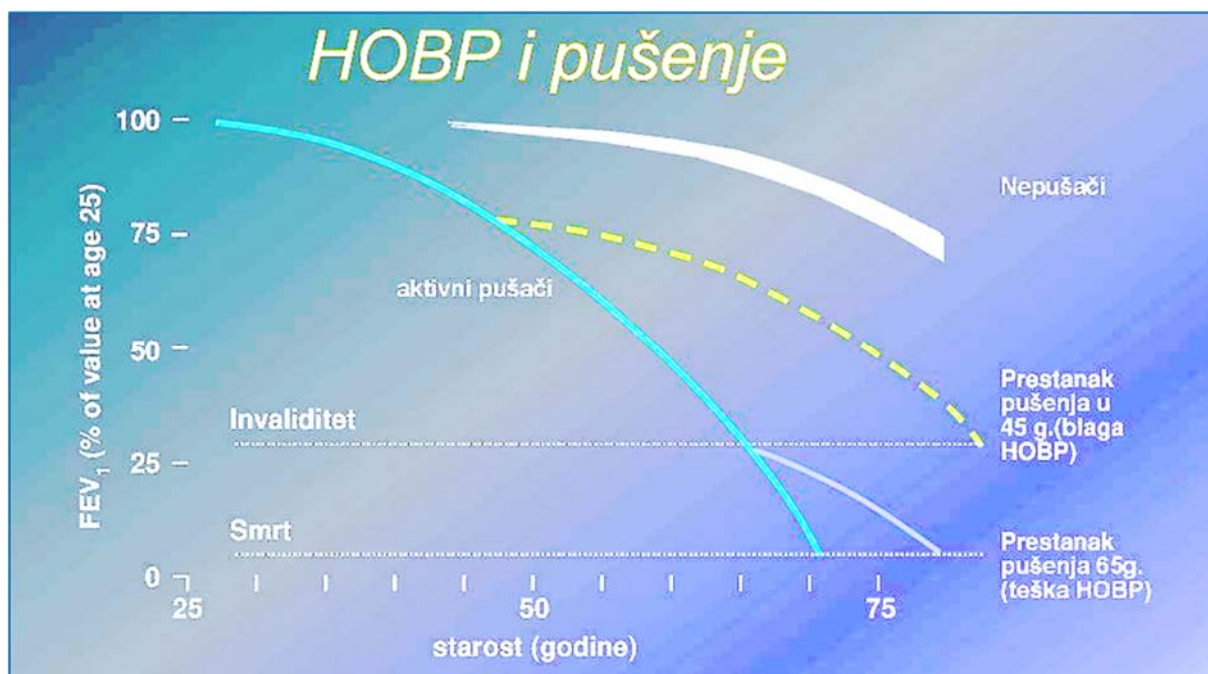
Ovi faktori obuhvataju aeroxagađenje (spoljašnje i unutrašnje), izloženost prašini i hemikalijama (isparenja, iritansi i dimovi) na radnom mjestu, aktivno i pasivno pušenje tokom života, izloženost duvanskom dimu i u periodu intrauterinog razvića, ali i način ishrane, socioekonomsko stanje i virusne i bakterijske infekcije.

1.1.3.1.1. Aktivno pušenje i izloženost duvanskom dimu

Najvažniji i jasno potvrđeni faktor rizika u etiologiji ove bolesti jeste pušenje cigareta (45-51). Pušenje (aktivno i pasivno) u različitim fazama života i intenzitet pušenja različito utiče na funkciju pluća. Pušenje tokom trudnoće predstavlja rizik za fetus jer utiče na razvoj imunskog sistema, rast i razvoj pluća, što može dovesti do pojave HOBP kasnije u životu (47-52).

Pušenje adolescenata, koji počinju da puše prije završetka rasta, dovodi do inhibicije maksimalnog razvoja pluća (6, 53,119).

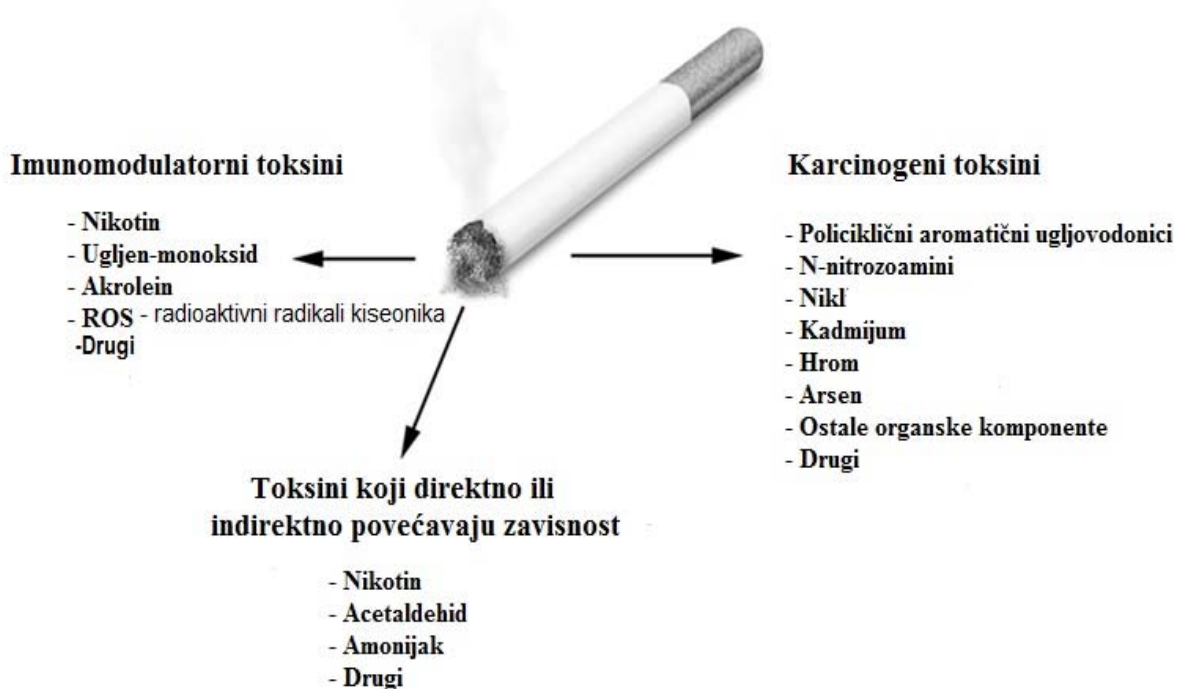
Odrasli pušači imaju znatno brže opadanje plućne funkcije nego njihovi vršnjaci nepušači (54). Smanjenje FEV₁ kod pušača dobro je potkrijepljeno istraživanjima, ali je najpoznatije od njih realizovao Flečer sa saradnicima u Londonu (27, 55, 56).



Grafikon 1. Uticaj pušenja na HOBP
Adaptirano prema (55)

Pušenje cigareta uvećava rizik od bolesti u odnosu na pušenje lule ili „čistog“ duvana. Broj popušanih cigareta, dat preko kumulativne doze izloženosti duvanskom dimu (merna jedinica paklo/godina) najčešće se koristi za procjenu uticaja na nastanak i razvoj HOBP. Prema SZO, to je proizvod brojeva dnevno popušanih pakli cigareta i broja godina pušenja. Neki pacijenti razviju umjerna ili teški stadijum HOBP nakon malog broja paklo/godina, dok ima pacijenata bez simptoma bolesti ili sa minimalnim simptomima i pored toga što puše više paklo/godina (58).

Duvanski dim je mješavina nekoliko hiljada (preko 4700) hemijskih materija koje djeluju toksično mutageno, karcinogeno i antigeno (59). Gasovita i katranska faza dima sadrže različite materije. Tako jedan udah duvanskog dima ima preko 10¹⁵ oksidanasa (O₂ jona, oksida azota, peroksinitrite itd). Sadrži i visoke koncentracije nikotina, amonijaka, ugljenik monoksida, teških metala i drugih kancerogenih materija. Katransku fazu dima karakterišu organski radikali koji imaju dug poluživot (OH; OH - H₂O₂). Duvanski dim izaziva povećan oksidativni stres u plućima i brojne patološke promjene i bolesti. Pušači sa razvijenom HOBP imaju sistemsko povećanje oksidanasa i smanjenje antioksidanasa.



Slika 2. Sastav duvanskog dima
Adaptirano prema (57)

Oksidansi iz duvanskog dima pojačavaju lučenje slobodnih radikala i oslobađanje medijatora inflamacije. Tako se pojačava lučenje i pokretljivost mukoznih sekretornih žlijezda i vjerovatno inhibiraju antiproteaze (60, 61). Efekti inflamatornih ćelija, ako nemaju adekvatni kontrabalans zaštitnih sistema antiproteaza, dovode do oštećenja bronhija i destrukcije građe alveola.

Patogeneza HOBP povezana sa pušenjem uključuje nekarakterističan proces reparacije, kao posledicu disbalansa između proteaza/antiproteaza i sistema oksidans/antioksidans. Disbalans proteaza i antiproteaza je opšteprihvaćena teorija kojom se objašnjava oštećenje pluća u emfizemu (29, 61, 62). Antiproteaze su u plućima neoboljelih osoba brojnije od proteaza i tako štite pluća (61-64).

Jedini način prevencije i usporavanja HOBP kod najvećeg broja oboljelih je prestanak pušenja. Poznato je da oko 23% pacijenata sa HOBP nikad nijesu pušili (20). Činjenica je da samo 15% bijelaca i 5% Azijata pušača razviju HOBP (65). To što većina pušača ne razvije kliničku manifestaciju HOBP, ukazuje da genetski faktori modifikuju rizik spoljašnje sredine svakog pojedinca.

1.1.3.1.2. Aerozagađenje u spoljašnjem i unutrašnjem prostoru

Efekti aerozagađenja, bilo na otvorenom ili u zatvorenom prostoru, su vrlo kompleksni (66, 67). Pretpostavlja se da su mehanizmi njegovog djelovanja slični efektima duvanskog dima (19).

Udisanjem štetnih materija koje zagađuju vazduh objašnjava se činjenica da preko 20% oboljelih koji umiru od hronične opstruktivne bolesti pluća nisu nikada pušili (68-70). Glavni zagađivači vazduha su sumpor-dioksid, oksidi azota i čvrste čestice.

Pored zagađivanja vazduha na otvorenom prostoru koje dodatno opterećuje pluća i zagađivanja vazduha u zatvorenom prostoru, nastalo sagorijevanjem goriva za kuvanje i zagrijavanje u prostorijama koje se slabo provjetravaju pokazalo se kao faktor rizika posebno za žene iz ne samo nerazvijenih već i razvijenih zemalja. *Zdrav vazduh u stanovima Evrope* naziv je studije sprovedene u 29 evropskih gradova, koja je pokazala da nepotpuno sagorijevanje uglja, drva i organskog đubriva čine visok nivo aerozagađenja u zatvorenom prostoru (71, 72), što se može smatrati faktorom rizika za razvoj HOBP (73). Meta analiza 59 studija pokazuje značajne efekte zagađujućih gasova i materija u kratkom vremenskom periodu i dugoročno na razvoj HOBP (74, 75). Novija istraživanja pokazuju da žene nepušači imaju povećan rizik za nastanak HOBP u slučaju izloženosti česticama nepotpunog sagorijevanja organskih goriva (73-76).

1.1.3.1.3. Socio-ekonomsko stanje

Osim bioloških karakteristika pojedinca i faktora rizika, socio-ekonomsko stanje i njegove determinante (dohodak, obrazovanje, uslovi života i rada i dr) odgovorne su za veliki dio opterećenja na svim kontinentima, pa i u Evropi. Poznato je da osobe iz nižih socio-ekonomskih slojeva imaju dva puta veći rizik za obolijevanje i prijevremeno umiranje od hroničnih nezaraznih bolesti u odnosu na osobe iz viših socio ekonomskih slojeva. Koliki je tu udio samo socioekonomskog statusa na hroničnu opstruktivnu bolest teško je zaključiti zbog negove korelacije sa drugim faktorima rizika (pušenje, ishrana, profesija itd). Ipak, neka ranija istraživanja pokazala su da se povećava prevalenca HOBP u nižim socio-ekonomskim slojevima (77). Niži socio-ekonomski status povezan je sa zanimanjima sa povećanom ekspozicijom štetnim noksama, aerozagađenjem, slabom ishranom i lošijim uslovima života (78-81) i češćim obolijevanjem od respiratornih infekcija (77).

1.1.3.1.4. Ishrana

Pravilna ishrana je veliki preduslov za očuvanje zdravlja. Veliki broj istraživanja pokazao je zavisnost nepravilne ishrane i nastanka različitih oboljenja, pa i hronične opstruktivne bolesti pluća. Antioksidansi kao što su vitamini C i E, riblje ulje i magnezijum mogu imati zaštitnu ulogu u razvoju HOBP (82). Interesovanje za povezanost antioksidanasa i HOBP, povećalo je saznanje da oksidansi inhalirani i endogeno oslobođeni imaju ulogu u patogenezi emfizema (83). Pokazalo se da vitamini C i E, unijeti hranom, mogu zajedno sa endogenim enzimskim sistemima djelovati odbrambeno (84, 85). Nekoliko istraživanja pokazuje

povezanost emfizema, hroničnog bronhitisa i sviranja u grudima sa niskim unosom voća, odnosno, vitamina C (86). Ima studija koje ukazuju na udruženost unosa vitamina E i smanjene plućne funkcije (87).

Povezanost unosa magnezijuma (putem zelenog i mahunastog povrća, dijetalna ishrana) sa forsiranim ekspirijumskim volumenom u prvoj sekundi (FEV₁) dokazana je u studiji iz Notingena (87, 88).

Postoji hipoteza da ishrana bogata ribljim uljem i drugim izvorima omega 3 masnih kiselina, može smanjiti inflamatorni odgovor i prevalencu hronične opstruktivne bolesti pluća (89,90).

1.1.3.1.5. Profesija

Gasovi i čestice koji se udišu u radnoj sredini u nekim profesijama odgovorne su za nastanak ili pogoršanje HOBP (91). Tako se pored pušenja kao glavnog uzroka, 15 -19% hronične opstruktivne bolesti pluća može pripisati profesionalnoj ekspoziciji (92).

Inicijalni odgovor disajnih puteva na različite nokse i hemikalije na radnom mjestu znatno je jači kod nepušača, zbog mukozne hipersekrecije koja štiti disajne puteve pušača. Svi profesionalni agensi nemaju isto dejstvo, tako da ugljena prašina i silicijum imaju najjači efekat na donje disajne puteve dok organska prašina poput pamuka, ali i drugih čestica može pokrenuti imunski odgovor (93, 94).

1.1.3.1.6. Respiratorne infekcije

Ima dosta kontraverzi oko tumačenja uloge respiratornih infekcija u obolijevanju od HOBP. Česte respiratorne infekcije, prema ranijim istraživanjima, ne ubrzavaju opadanje funkcije pluća, jer ne utiču na opadanje FEV₁ (27). Ono što je danas potvrđeno jeste da česte infekcije doprinose pogoršanju bolesti. Češća respiratorna oboljenja odraslih javljaju se kao posledica teških infekcija u djetinjstvu (95-97). Neke virusne infekcije dovode do češćeg obolijevanja od HOBP (98-100). Mala tjelesna težina na rođenju, kao faktor fizika za HOBP može biti povezana i sa virusnim infekcijama, ali i pušenjem u trudnoći. Pothranjenost i gubitak tjelesne mase može dovesti do slabljenja snage mišićnih vlakana i umanjiti snagu respiratornih mišića. Infekcija virusom stečene ljudske imunodeficijencije (HIV) ubrzava početak emfizema (101).

1.1.3.2. Faktori domaćina

Faktori domaćina kao predispozicija za razvoj HOBP, obuhvataju genetske faktore, podložnost infekcijama, ishranu, socioekonomski status, pol, starost i bronhijalnu hipereaktivnost, ali i rast i razvoj pluća tokom djetinjstva.

1.1.3.2.1. Razvoj pluća tokom djetinjstva i respiratorne infekcije

Faktori tokom ranog života nazvani „faktori hendikepa iz djetinjstva“, pokazali su se kao jednako važni kao i teško pušenje u predviđanju funkcije pluća u ranom odraslom dobu (102-115).

Razvoj plućne funkcije tokom života može se podijeliti u četiri faze:

- Faza 1 – Intrauterinalni i rani postnatalni period,
- Faza 2 – period do 20. godine života
- Faza 3 – period od 20 do 40 godina, tzv. plato faza,
- Faza 4 – kasno adultno doba > preko 40 godina, kad se funkcija pluća smanjuje.

Da li je smanjenje plućne funkcije posledica niske plućne funkcije na rođenju, nižeg maksimuma FEV₁ (forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi) koji se dostiže do 20 godine života, skraćanje FEV₁ tokom treće – plato faze i ubrzanog opadanja plućne funkcije ili je, možda, posledica ujedinenog dejstva svih ovih faktora? To je veoma teško odrediti. Za razliku od ovih faktora, neki faktori i njihov uticaj na razvoj pluća su dobro poznati.

Pušenje majke tokom trudnoće odražava se i smanjenjem FEV₁ za oko 1,3% u uzrastu od 8-12 godina. Novija istraživanja pokazuju i znatno veće smanjenje FVC (108, 111). Mala djeca su posebno osjetljiva na pasivno pušenje. Loša ishrana i siromaštvo su neki od dodatnih faktora rizika u prvoj fazi razvoja pluća. U drugoj fazi, do 20. godine života faktori rizika za nižu plućnu funkciju su posledica prve faze – loše plućne funkcije na rođenju, zatim, pasivnog i aktivnog pušenja, aerozagađenja, loše ishrane, bronhijalne hiperreaktivnosti, atopije i siromaštva. Već u drugoj fazi razvoja pluća nadovezuju se i novi faktori rizika, osim onih iz prva faze razvoja. Pušenje u adolescenciji smanjuje funkciju FEV₁ za oko 8%, a po nekim novijim studijama i za 25% (102-105). Istraživanja su pokazala da osobe koje započnu pušenje prije 20 godine života, imaju redukciju plato faze FEV₁, znatno veću nego osobe koje su pušenje započele u starijoj dobi (102, 108, 109, 111, 114). U trećoj fazi razvoja pluća, smanjenje plućne funkcije udruženo je sa posledicama prve i druge faze, a dodatnim uticajima pušenja, aktivnog i pasivnog, eozinofilije, bronhijalne hiperreaktivnosti, aerozagađenja, loše ishrane i drugog. U četvrtoj fazi, ubrzano opadanje FEV₁ u korelaciji je sa pušenjem, bronhijalnom hipersekrecijom, eozinofilijom i profesionalnom ekspozicijom različitim noksama.

U svakom slučaju, brojna istraživanja potvrđuju da je rana izloženost dimu cigareta vodeći problem mladih (115). Autori studije u Indiji ističu da pušači imaju 17,3% uvećani rizik za poremećaj funkcije pluća u odnosu na nepušače (116), pri čemu je kod njih pronađena

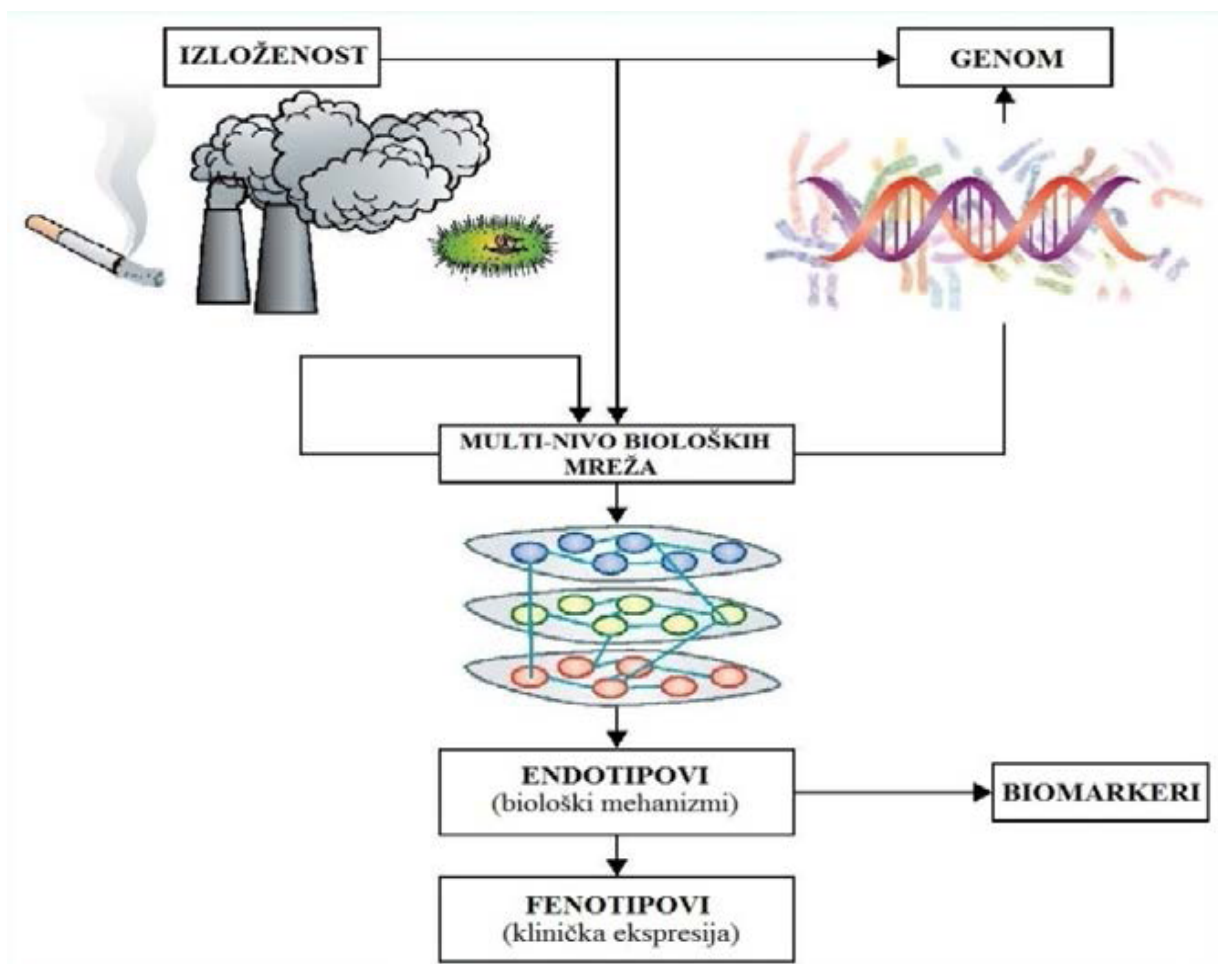
mnogo veća prevalenca HOBP. Slične rezultate su pokazale i studije u Iranu (117) i Jordanu (118). Navedeni podaci se odnose na populaciju izrazitih pušača, jer u Arabiji najmanje 40% muškaraca puši, u Jordanu je 30% pušača u populaciji mlađoj od 18 godina. U Crnoj Gori nešto preko 35% ukupnog stanovništva puši, a 11% dječaka i djevojčica do 15. godine života (7). U SAD ima 26% pušača mlađih od 18 godina (6).

Neka istraživanja su potvrdila pozitivnu korelaciju između porođajne težine i FEV₁ u odraslom dobu, i da je efekat plućnih infekcija u ranom djetinjstvu u korelaciji sa HOBP (107-111). Bilo koji faktor koji utiče na rast pluća tokom gestacije i djetinjstva doprinosi potencijalnom riziku za razvoj HOBP. Na osnovu smanjene plućne funkcije može se odrediti ko ima predispoziciju za HOBP. Adolescenti koji počinju da puše prije završetka rasta imaju inhibiciju maksimalnog razvoja pluća (119).

1.1.3.2.2. Genetski faktori

Molekularna genetika i epigenetika su donijele nova saznanja u oblasti plućnih oboljenja. Studije porodica oboljelih od HOBP ukazale su na genetske faktore kao rizične za nastanak ove bolesti. Dokazani genetski rizik za obolijevanje od HOBP, deficit α -1 antitripsina (ATT) zastupljen je kod svega 1-2% oboljelih (29, 120-123), što znači da se ovaj genetski poremećaj javlja kod jedne od 2000-5000 osoba. Antitripsin kao proizvod jetre, ima glavnu ulogu u zaštiti pluća od protoelitičke destrukcije neutrofilne elastaze. Mutacija koja najčešće izaziva deficit α -1ATT zahvata SERPINA 1 gen, koja uslovljava porast Z alela. Ova mutacija dovodi do poremećaja ravnoteže između proteaza (koje su zastupljene kod zdravih osoba) i antiproteaza, protoelitičkih enzima koji vrše destrukciju plućnih struktura. Savremena saznanja doprinijela su poboljšanju liječenja i primjeni supstitucione terapije u redukovanju i usporavanju kliničke slike oboljelih od HOBP. Kumulativna meta-analiza 108 realizovanih studija o genskoj osnovi HOBP ukazala je na značajan uticaj četiri genske mutacije od 27, koliko ih je ispitivano (124). Mutacije koje se povezuju sa HOBP su GSTM1; rs 1800470 u TGB1; rs 1800629 u TNF; rs 1799896 u SOD3. Studije u familijama oboljelih od HOBP i rad na polimorfizmu nukleotida otkrile su i promjene na CHRNA 3/5 i HHIP lokusima. Promjena u CHRNA 3/5 lokusu je nađena ne samo kod oboljelih od HOBP, već i kod karcinoma pluća. Nukleotidne promjene na CHRNA 3/5 su potvrđeni faktor rizika u 12,2% oboljelih u odnosu na opštu populaciju. Takođe su evidentirani i geni koji se dovode u vezu sa padom vrijednosti parametra plućne funkcije FEV₁, kao na primjer gen koji kodira enzim MMP 12 – matriks metaloproteazu 12 (125,126).

Očekuje se rasvetljavanje uloge još nekih genskih lokusa i gena, kao na primjer promjene u genu FAM13 A i u lokusu 4q22, u cilju inovativnog pristupa liječenju. Takođe se očekuje istraživanje povezanosti većih regiona genoma na velikom broju hromozoma (hromozomi broj 1, 2, 4, 6, 12, 18, 19, 21 i 22) povezanih sa funkcijom pluća koji, možda, uvećavaju predispoziciju za razvoj HOBP (127-129). Sad se već pominje broj od 192 gena koji pokazuju navodnu uključenost u razvoju funkcije pluća (29, 68, 130-132). Definisanje nekih genotipova koji utiču na različito ispoljavanje HOBP i različitu reakciju i odgovor na terapiju su pravci kojima se već uveliko kreću klinička istraživanja i terapija.



Slika 3. Interakcija gena, sredine, endotipova - biomarkera i fenotipova

Adaptirano uz odobrenje nosioca autorskih prava (135)

Određivanje specifičnih biomarkera za identifikaciju bioloških mehanizama u nastanku specifičnih fenotipova imaće veliki značaj u terapiji HOBP (133-135). Ovo je jedan od pristupa koji se koristi za identifikaciju genetske uloge i uloge faktora sredine u HOBP. Oštećenja na nivou DNK koja izazivaju duvanski dim i aerozagađenje, zahvaljući različitoj osjetljivosti svake jedinke su različita. Različiti fenotipovi su rezultat različite genske osjetljivosti i utacaja iz spoljašnje sredine. Više decenija su se razlikovala samo dva klinička fenotipa HOBP (“pink puffer” i “blue bloater”) ali je do danas izdvojeno najmanje osam fenotipova HOBP, uzimajući u obzir više kliničkih parametara (120, 360). U Tabeli 2 prikazani su geni povezani sa HOBP i srodnim fenotipovima identifikovani studijama sekvenciranja egzoma i cijelog genoma.

Tabela 2. Geni povezani sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, parametrima funkcije pluća i srodnim fenotipovima (identifikovani studijama sekvenciranja egzoma i cijelog genoma) (29, 63, 129-154)

Vrsta analize	Gen	Fenotip	Reference
Sekvenciranje egzoma	MOCS	Rizik od HOBP	[144]
	IFIT3	Rizik od HOBP	[144]
	SERPINA12	FEV ₁ % se predviđa	[144]
	MMP12	Rizik od HOBP	[144]
	HHIP	Rizik od HOBP	[144]
	GPR126	Rizik od HOBP	[144]
	CHRNA5	Rizik od HOBP	[144, 145]
	IL27	HOBP	[145]
	AGER	HOBP	[145]
	MMP3	HOBP	[145]
	SERPINA1	HOBP	[145]
	DNAH8	HOBP	[144]
	ALCAM	HOBP	[146]
	RARS	HOBP	[146]
	GBF1	HOBP	[146]
	RPAP1	FEV ₁ /FVC	[146]
	SEC24C	FEV ₁	[147]
	CASC17	FEV ₁	[147]
	UQCC	FVC	[147]
	LY86	FEV ₁ /FVC	[147]
FGF10	FVC	[147]	
CCDC38	Otpornost na pušenje	[148]	
TACC2	Podložnost pušenju	[149]	
MYO1E	Podložnost pušenju	[149]	
Sekvenciranje cijelog genoma	ZNF816	Podložnost emfizemu	[150]
	PTPRO	Podložnost emfizemu	[150]
	HHIP	Rizik od teškog oblika HOBP	[151]
	SERPINA1	Rizik od teškog oblika HOBP	[151]

HOBP: hronična opstruktivna bolest pluća; FEV₁: forsirani volumen izdisaja na kraju prve sekunde; FVC: forsirani vitalni kapacitet. CHRNA3: holinergični nikotinski receptor alfa3; IL: interleukin; MMP: matrična metaloproteinaza.

Da genetika ima ulogu u predispoziciji za obolijevanje od HOBP potvrđuje sve više novijih istraživanja, koja pokazuju da je genetički rizik veoma kompleksan (120-136). Tim, kompleksnim rizikom će se detaljnije baviti drugi pravac razvoja i kretanja genetike. Drugi pristup je molekularna identifikacija gena, hromozomskih lokusa, nukleotidnih parova,

uključenih u nastanak bolesti i sredinskih uticaja, kao faktora rizika, na nivou populacije (133). U tabelama 3, 4 i 5 prikazani su polimorfni geni, geni koji se povezuju sa HOBP i lokusi definisani u različitim studijama, koji povećavaju mogućnost za obolijevanje od HOBP.

Tabela 3. Polimorfni geni koji utiču i na razvoj i/ili težinu plućnih bolesti i na mogućnost razvoja HOBP, pri deficitu AAT (63, 129-154)

Chr	Gen	SNP	AAT fenotip	Kohorta studije AAT	Reference
Chr 7	NOS3	774T alel 894T alel	Ometanje protoka vazduha	PiZZ, kontrola	[129, 63]
15q25	CHRNA3 IREB2 LOC123688	rs1051730 rs2568494 rs8034191	Ometanje protoka vazduha	PiZZ, kontrola	[135]
Chr 11	GSTP1	105Val SNP	Ometanje protoka vazduha	PiZZ, kontrola	[129, 136]
Chr 6	TNF	rs361525 rs1800610 rs769178 rs3091257	Hronični bronhitis Ometanje protoka vazduha	PiZZ, kontrola	[129, 137, 63]
Chr 1	IL-10	rs1800871 (-819) rs1518110 rs1800896 (-1082) rs1878672 rs3024496 rs3024498	Ometanje protoka vazduha	PiZZ, kontrola	[63]

SNP – Single Nucleotide Polymorphism (polimorfizam u jednoj bazi unutar DNK sekvence); AAT: alfa-1 antitripsin; chr: hromozom; CHRNA3: holinerški nikotinski receptor alfa3; HOBP: hronična opstruktivna plućna bolest; GSTP1– Glutation S-transferaza pi 1; IL: interleukin; IREB: protein koji reguliše vezivanje gvožđa; NOS: azot-oksidi sintaza; SNP: polimorfizam jednog nukleotida; TNF: faktor nekroze tumora.

Tabela 4. Geni koji se povezuju sa HOBP (29, 63, 129-154)
 Novije studije potvrđuju oko 520 mutacija gena SERPINA1 (29).

Gen	Biološki put	Reference
EPHX1	Ksenobiotički metabolički proces	[129, 154]
SERPINA1	Anti-proteaze	[129, 154, 29]
GSTP1	Ksenobiotički metabolički proces, redox	[129, 154, 138]
TNF	Citokin	[129, 154, 123]
GSTM1	Ksenobiotički metabolički proces, redox	[129, 154, 123]
TGF- β 1	Citokin	[129, 154, 138, 123]
ADR- β 2	Aktivnost β 2-adrenergičkih receptora	[129, 154]
SOD3	Antioksidant	[129, 154, 123]
ACE	Aktivnost peptidaze	[129, 154]
ADAM33	Aktivnost peptidaze	[129, 154]
IL-1 β	Citokin	[129, 154]
IL-6	Citokin	[129, 154]
CFTR	Hloridni kanal	[129, 154, 153]
HMOX1	Katabolizam hema	[129, 154]
IL-10	Citokin	[129, 154]
SERPINA3	Anti-proteaze	[129, 154]
SFTPB	Surfaktant/površinski protein	[129, 154]
GC	Protein koji veže vitamin D	[129, 154]
MMP9	Proteaza	[129, 154]
SERPINE2	Inhibitor serinske proteaze	[129, 154]
GSTT1	Ksenobiotički metabolički proces, redox	[129, 154]
IL-13	Citokin	[129, 154]

CFTR: regulator transmembranske provodljivosti cistične fibroze; HOBP: hronična opstruktivna bolest pluća; MMP: matrična metaloproteinaza.

Tabela 5. Lokusi definisani u različitim studijama (GWAS – *genom-wide association studies* meta analizama), koji povećavaju osjetljivost i/ili podložnost za HOBP (63, 129-154).

Locus	Gen*	SNP	Reference
1q41	TGF- β 2	rs4846480	[142]
4q22	FAM13A	rs1903003 rs7671167 rs4416442 rs1964516	[140, 141, 142]
4q31	HHIP	rs1828591 rs13118928 rs13141641	[139, 140, 142]
11q22	MMP12	rs626750	[142]
14q32	RIN3	rs754388	[142]
15q25	CHRNA3	rs8034191	[139]
		rs1062980	[140]
	CHRNA5	rs1051730 rs17486278	[139, 140, 142]
	IREB2	rs13180	[140]
19q13	RAB4B/EGLN2	rs7937	[141]
	RAB4B/EGLN2	rs2604894	

* Gen za koji je pridruženi SNP unutar ili najbliži ako se nalazi u nekodirajućem regionu.
SNP: polimorfizam jednog nukleotida.

1.1.3.2.3. Bronhijalna hiperreaktivnost

Bronhijalna hiperreaktivnost (BHR) utiče na lošu plućnu funkciju tokom života, može biti predisponirajuća u nastanku HOBP i smatra se genski determinisanom (43, 124, 155, 156). Povećana reaktivnost disajnog stabla, objašnjena u studiji O'Connor-a i saradnika, nazvana holandska teorija, uključuje astmu, emfizem i hronični bronhitis kao istu bolest koja se različito manifestuje (155). Koja od njih će se ispoljiti dominantno zavisi od faktora domaćina koji uključuju i hiperreaktivnost disajnog stabla jer ona mijenja odgovor na faktore iz spoljašnje sredine, posebno na pušenje.

Praćenje velikih populacija u novijim istraživanjima pokazalo je da BHR prethodi razvoju hroničnih respiratornih simptoma i da predviđa ubrzano smanjenje funkcije pluća (155, 156).

1.1.3.2.4. Pol i životno doba

Podaci o različitoj polnoj strukturi oboljelih od hronične opstruktivne bolesti pluća su oprečni. Tome je doprinio i manji udio žena pušača, nekada, ali se ta proporcija u 20. i 21. vijeku ubrzano mijenja. Veća zastupljenost muškaraca pušača je karakteristika zemalja u razvoju, dok je taj odnos u razvijenim zemljama drugačiji. U SAD 2000. godine je prvi put

dobijen podatak da je broj žena umrlih od HOBP veći od broja muškaraca (156). Ovakav trend se očekuje i u ostalim razvijenim zemljama i kod nas.

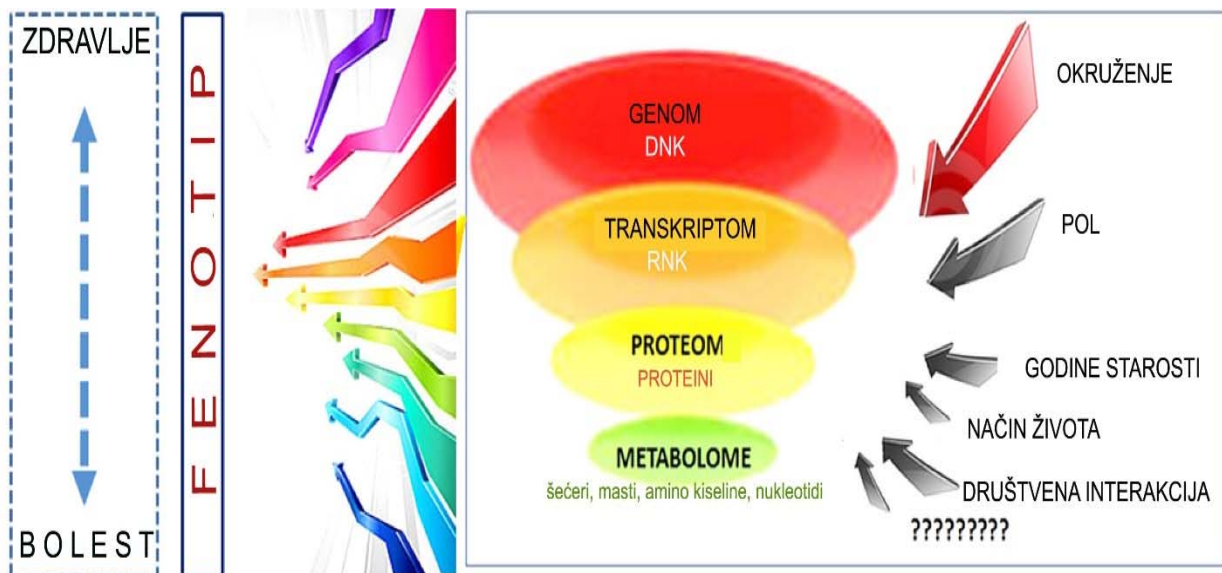
Biološke razlike između muškaraca i žena nastaju kao posledica ispoljavanja hormonskog statusa, razlike u anatomiji, razlika u genetskoj uslovljenosti. Povećana prevalencija HOBP kod žena moguća je posledica povećanja broja žena pušača, ali je kod žena primijećeno i brže pogoršanje plućne funkcije pri izloženosti istom nivou sastojaka duvanskog dima. Različiti inflamatorni odgovor među polovima vjerovatno ukazuje na to da duvanski dim dovodi do znatno većeg oštećenja plućnog tkiva kod žena (50, 155-160).

Neki radovi pokazuju da žene imaju znatno veći rizik za obolijevanje od HOBP ukoliko su počele da puše prije 16. godine (157) dok drugi pak ukazuju na to da su efekti početka pušenja u adolescentnom dobu različiti kod žena i muškaraca. Muškarci koji su počeli pušiti u 15. godini već u 20. godini života su pokazali smanjenje plućne funkcije za 8%. Kod žena su efekti znatno manji jer su njihova pluća u 15. godini maksimalno razvijena (61).

Iako se trend zastupljenosti žena oboljelih od HOBP povećava, muškarci ipak češće oboljevaju. Podaci o uticaju dima u adultnoj fazi razvoja su vrlo kontradiktorni, kao što se i efekti faktora okoline u odnosu na pol mogu različito objasniti (50, 158-160).

Interakcija genskih faktora i faktora sredine

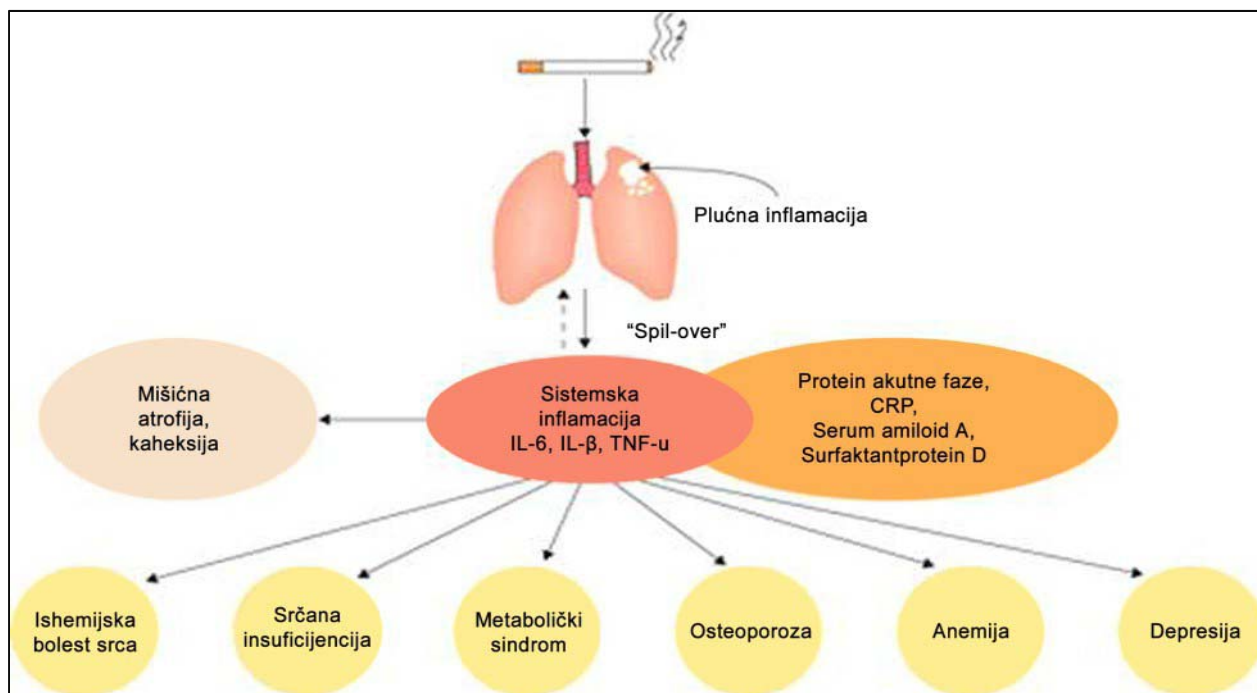
Interakcija genskih i sredinskih faktora ima značajnu ulogu u nastanku i razvoju HOBP. Udružena genetska osjetljivost i ekspozicija faktorima sredine dovode do genske aktivnosti koja pokreće biološke mehanizme (endotipove) koji utiču na ispoljavanje različitih fenotipova u nastanku i razvoju HOBP.



Slika 4. Kompleksno djelovanje spoljašnjih i unutrašnjih faktora na ispoljavanje fenotipa zdrave ili bolesne osobe
Adaptirano prema (261)

1.1.4. Komorbiditet

Prateće bolesti drugih organskih sistema su čest i sastavni dio HOBP, bilo da je riječ o zavisnim oboljenjima ili pridruženim bolestima nastalim nezavisno od HOBP. Komorbiditet karakteriše sve stadijume HOBP i loš je prognostički znak. U ranim stadijumima ove bolesti i stanja smanjuju kvalitet života, a u veoma teškim odmaklim stadijumima povećavaju mortalitet. U velikoj mjeri uvećavaju troškove liječenja i zahtijevaju specifičan pristup terapijskim rješenjima (19). Kako se danas HOBP posmatra kao sistemsko oboljenje, studije pokazuju da postoji povezanost i česta udruženost sa drugim bolestima (161). Čest povezujući faktor za komorbiditet je pušenje cigareta i starosna dob, jer je HOBP starosno zavisno oboljenje pacijenata uglavnom starijih od 60 godina. Naravno, komorbiditetu doprinose stalno prisutna egzacerbacija HOBP, genetska predispozicija, fizička neaktivnost i primjena pojedinih lijekova u terapiji HOBP.



Slika 5. Komorbiditeti i hronična opstruktivna bolest

Adaptirano prema (174)

Populacione studije su u prvi plan istakle neke pridružene bolesti: kardiovaskularne i respiratorne bolesti, dijabetes melitus, mišićnu atrofiju, depresiju, gastritis, osteoporozu, metabolički sindrom itd. Lista komorbiditeta se stalno dopunjava (162-99).

Efekti pušenja i aerogađenja na kardiovaskularni sistem i metabolički sindrom su potkrijepljeni brojnim istraživanjima (163-168). Opadanje parametra funkcije pluća FEV₁ za 10% utiče na povećanje kardiovaskularnih komorbiditeta za 28%, koronarnih komplikacija za 20% i povećan mortalitet za 14% (177-180). Srčana aritmija, infarkt, plućna arterijska hipertenzija koja uslovljava i disfunkciju desne komore (180-182) dokazano su u vezi sa

HOBP. Markeri upale kao CRP (C reaktivni protein) također upućuju na rizik od kardiovaskularnih oboljenja (180, 182).

Udruženi, fizička neaktivnost i pušenje, doprinose komorbiditetima kao što su gojaznost, metabolički poremećaj, bolesti srca, disfunkcija skeletnih mišića itd.

Plućna embolija, pneumonija i gastroezofagealni refluks česte su prateće bolesti HOBP (181-185). Teži oblici HOBP i težina opstrukcije u disajnim putevima proporcionalni su sa rizikom za karcinom pluća. Još nije u potpunosti dokazano da li je to posljedica genetičkih faktora, štetnog djelovanja pušenja ili upalnih procesa u disajnim putevima (186,187). Rak pluća je uzrok smrti 20-30% oboljelih od HOBP (186).

Anemija kod oboljelih od HOBP je posledica dejstva citokina upale (TNF alfa, IL-6 i IL-1, CRP) na smanjenje eritrocita, smanjeno iskorišćavanje gvožđa i rezistencije na eritropoetin (188). Oboljeli od HOBP često imaju neku komponentu metaboličkog sindroma ili više njih (190). Metabolički sindrom manifestuje se debljinom, povećanim trigliceridima, hipertenzijom, hiperglikemijom i insulinskom rezistencijom (188-196).

Dijabetes tipa 2 često je povezan sa hipertenzijom, kardiovaskularnim bolestima, debljinom (191). Dijabetes udružen sa smanjenom funkcijom pluća i debljinom pogoršava prognozu oboljelih od HOBP (191). Oboljeli od HOBP imaju prevalencu šećerne bolesti od 1,6 do 16% (184).

Sva ova istraživanja pokazala su da komorbiditeti kod oboljelih od HOBP povećavaju težinu bolesti i stopu smrtnosti. Upalni procesi u disajnim putevima i parenhimu izazivaju trajne i nepovrate promjene funkcije (192-194). Komplikacije na nivou kardiovaskularnog sistema, kosti i mišića smanjuju kvalitet života u velikoj mjeri.

Ograničena fizička aktivnost, starost oboljelih, nizak indeks tjelesne mase – BMI (eng. Body mass index), pušenje, loša ishrana, hipogonadizam i terapija kortikosteroidima povećavaju rizik za osteoporozu, dok ključnu ulogu imaju citokini TNF alfa, IL-6 i IL-1 koji prate upalu (170).

Disfunkcija perifernih mišića česta je posljedica HOBP (193). Izaziva je više činilaca kao terapija kortikosteroidima, česte upale i hipoksemija (195).








Da je depresija često prateće oboljenje oboljelih od HOBP, pokazuju novija istraživanja, a mogu da je izazivaju upale koje djeluju i na krvne sudove mozga (172, 196).

GOLD – Globalna strategija za dijagnozu, liječenje i prevenciju hronične opstruktivne bolesti pluća, od 2011. godine je istakla u prvi plan da se prilikom dijagnostikovanja HOBP i u svim naredim pregledima rutinski traga za komorbiditetima kao što su kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom, osteoporoza, disfunkcija skeletnih mišića, depresija i tumori pluća. Naglašava se da je važan i obrnut pristup: kod dijagnostikovanja nekog od ovih oboljenja, treba tragati za HOBP (19, 196-199).

1.2. Markeri krvnih grupa sistema ABO

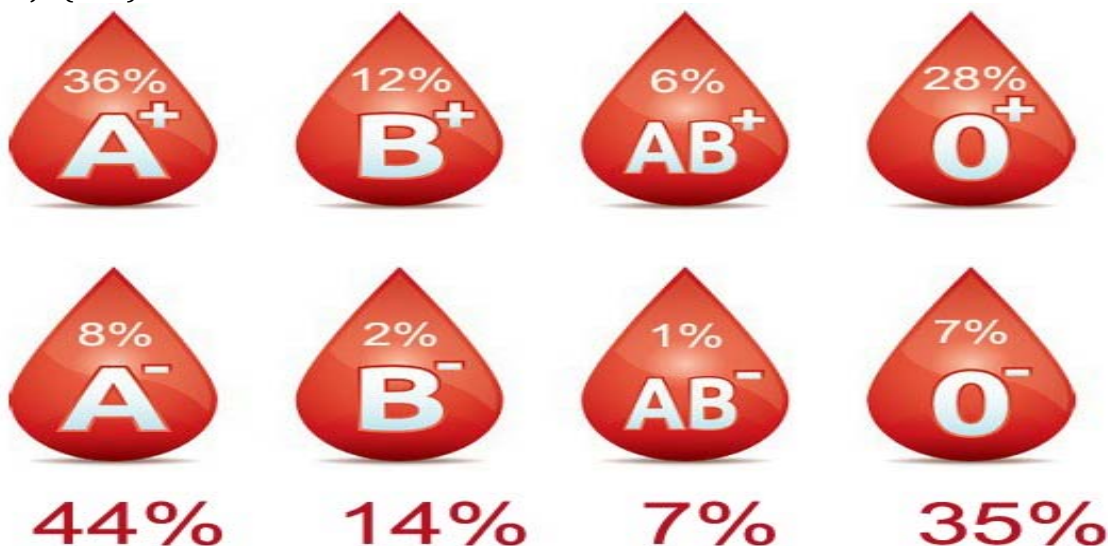
Tipičan primjer genskog polimorfizma (multiplih alela) kod čovjeka je genski lokus za nasljeđivanje krvnih grupa sistema ABO, koji je otkriven 1900. godine, a 90 godina kasnije su već klonirani njegovi geni (200). Lociranje gena na 9. paru hromozoma (9q34.1-q34.2), pokazalo je da ima tri osnovna alela (I^O , I^A , I^B) koji se ispoljavaju kroz četiri krvne grupe (A, B, O i AB), a nasleđuju po Mendelovim pravilima kao i ostale kvalitativne osobine. Svaku od ove četiri krvne grupe kontroliše jedan gen sa tri alela. Aleli I^A i I^B su kodominantni, ispoljavaju se u fenotipu heterozigota, dok je alela I^O recesivan i ispoljava se samo kao homozigot $I^O I^O$. Uz ove osnovne alele nađeno je puno alela koji se rijetko pojavljuju (po Blood group antigen mutation databasis 201-203). Ako se na površini humanih eritrocita nalazi A i/ili B antigen, osoba će imati A, B ili AB krvnu grupu, a ukoliko nema antigena – O krvnu grupu.

Tabela 6. Krvne grupe sa odgovarajućim genotipovima, prirodnim aglutininima i aglutinogenima. Adaptirano prema (203).

KRVNE GRUPE	GENOTIPOVI	AGLUTINOGENI (NA ERITROCITIMA)	AGLUTININI (U KRVNOJ PLAZMI)	UČESTALOST (%)
O	OO	-- 	antiA i anti B 	45
A	OA ili AA	A 	antiB 	41
B	OB ili BB	B 	antiA 	10
AB	AB	AB 	--	4

Za genski lokus ABO krvnog sistema, koji se nalazi na distalnom kraju 9. hromozoma, ima sedam egzona i šest introna ukupno 18 kb od genomske DNK, kažemo da je veoma stabilan, jer za više od 100 godina, koliko je poznat, na njemu nije nađena ni jedna mutacija.

Distribucija i učestalost krvnih grupa variraju od populacije do populacije širom svijeta, a negdje postoje i varijacije unutar subpopulacije (204-208). U Evropi je najviše zastupljena O krvna grupa (oko 50%), dok alel A ima 21% ljudi u svijetu. Alel B znatno je manje učestalosti sa oko 16%. Najmanji je udio AB krvne grupe, do 5% u Evropi, dok je na azijskom kontinentu zastupljena sa 10-18%. Kod nekih naroda (Malezijci, Aboridžini, Maori, Navaho Indijanci, Indijanci iz Perua) krvna grupa AB uopšte nije zastupljena (207). U Crnoj Gori učestalost krvnih grupa ABO sistema (Slika 6) je slična kao u Srbiji i u čitavom području bivše Jugoslavije (208).



Slika 6. Učestalost krvnih grupa sistema ABO u Crnoj Gori (208)

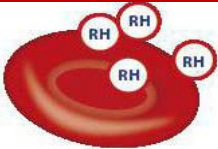
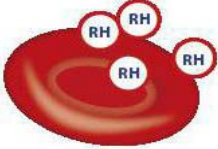

Na membranama humanih eritrocita se pored antigena za sistem ABO nalaze i drugi antigeni, koji nijesu međusobno zavisni. Najznačajni je antigen Rh, takozvani Rh faktor.

Rh krvni sistem i antigeni za Rh⁺ i Rh⁻ pod kontrolom su dva blisko locirana gena (RHD i RHCE) na hromozumu 1 (1p34.3-1p36.1). Jedan gen kodira D antigen (RHD), a drugi gen kodira proteine koji nose preostala 2 antigena [(C ili c i E ili e.) (209, 210)].

Oko 85% stanovništva na svojim eritrocitima ima antigen, bez obzira na krvnu grupu, i oni su Rh pozitivni. Samo 15% ljudi nemaju Rh antigen i oni su Rh-negativni (Rh⁻), bez obzira na krvnu grupu. Rh pozitivne osobe mogu biti homo- ili heterozigoti (DD ili Dd) i Rh faktor se dominantno nasleđuje (211).

Tabela 7. Rh sistem čovjeka

Adaptirano prema (203)

FENOTIP	GENOTIP	ZIGOTNOST
 RH+	DD	Dominantni homozigot
 RH+	Dd	Heterozigot
 RH-	dd	Recesivni homozigot

Primjer dejstva oštre selekcije protiv heterozigota jeste Rh sistem, povezan sa alelima za krvnu grupu. Ista učestalost alela za Rh + i Rh – krvnu grupu još nije utvrđena u humanoj populaciji. I kad bi negdje postojala bila bi narušena malim slučajnim odstupanjima. Bilo kakva razlika u učestalosti dovodi do disbalansa u narednoj generaciji, razlike postaju sve veće, dok rjeđi alel potpuno ne iščezne. Ovakva eliminacija alelskog šifra je zabilježena u populaciji Mongola. Najmanja zastupljenost Rh+ faktora je u Evropi i kreće se od 83 do 85%. Pri tome Baskijci na Pirinejskim planinama imaju samo 65% Rh pozitivnih, što je najmanja zastupljenost Rh+ faktora u Evropi (207). U zemljama azijskog kontinenta ima od 93-99% Rh+. U Crnoj Gori 82% stanovništva ima pozitivnu krvnu grupu, a 18% negativnu krvnu grupu. To odgovara podacima o zastupljenosti Rh faktora osoba na teritoriji bivše Jugoslavije od 16 -17% (209-214).

Zanimljivo je da se praćenjem zastupljenosti krvnih grupa kod dugovječnih ljudi uočava povećanje frekvencije nekih krvnih grupa (213, 214). Kad je u pitanju Rh faktor i dugovječnost, uočeno je da se povećanjem godina starosti smanjuje frekvencija Rh- negativnih osoba (213, 288).

Ispitivanje korelacije između krvnih grupa i nekih bolesti, kao i utvrđivanje distribucije krvnih grupa su predmet velikog broja istraživanja (122, 215-225). Uočena je veća korelacija između nekih oblika anemije i tumora pljuvačnih žlijezda sa krvnom grupom A, nego što je slučaj obolijevanja osoba sa krvnom grupom O. Vogel je dao listu bolesti povezanih sa krvnim grupama, naglašavajući češće obolijevanje nosilaca neke krvne grupe (215). U svom istraživanju ističe da su karcinomi želuca i jajnika češći kod nosilaca krvne grupe A, a rjeđi kod nosilaca O krvne grupe. Sistem krvnih grupa kao genetički činilac i njegovu povezanost sa kardiovaskularnim i digestivnim (gastroduodenalnim) oboljenjima, tumorima i infekcijama, potvrđuju brojna istraživanja (216, 225-228). Navedena oboljenja, ova

istraživanja dovode u korelaciju sa krvnom grupom A. Takođe, ima istraživanja koja povezuju češću zastupljenost dijabetesa kod trudnica sa krvnom grupom A (229). Utvrđena je češća pojava karcinoma kod osoba A i AB krvnih grupa (230, 231), uz isticanje činjenice da imunski sistem osoba ovih krvnih grupa teško otkriva tumore zbog sličnosti sa antigenom A. Kad su plućne bolesti u pitanju, nađena je veća učestalost obolijevanja nosilaca krvne grupe B od tuberkuloze pluća, posebno, fibrokazeozne kavernoze, dok je krvnu grupu O imalo više oboljelih od pleuritisa (122). Istraživanja upućuju i na genetički uticaj na parazitske bolesti pluća (bakterijske, virusne i parazitske infekcije) koji pokazuju sklonost za vezivanje za eritrocite sa nekim antigenima ABO sistema, koji imaju ulogu receptora. Zahvaljujući tome, nosioci krvne grupe O su otporniji na teške oblike malarije (233). Studije su pokazale i korelaciju nastanka antitijela ABO krvne grupe sa nekim bolestima kao što su hemolitičke transfuzione reakcije i hemolitička bolest novorođenčeta, zatim odbacivanje doniranih organa kao i autoimune hemolitičke anemije (234). Neki radovi upućuju na sadejstvo gena za krvne grupe sa genima istog hromozoma, blisko lociranim, i njegovo plejotropno djelovanje (235, 236).

1.3. Populaciono-genetičko istraživanje

Različita genetska istraživanja su nametnula potrebu za populaciono-genetičkim istraživanjima. Istraživanja genetskih uticaja na karcinom pluća donijelo je novu klasifikaciju nesitnoćelijskog karcinoma (NSCLC) i uvođenje dopunske dijagnostike i obavezne genetske analize za neke podtipove karcinoma (122). Populaciono-genetička istraživanja, odnosno, kvantitativno genetički pristup hroničnim bolestima pluća daće cjelovitiji pogled, usklađen sa savremenim pristupima istraživanja bioloških markera, koji bi mogao doprinijeti ranoj dijagnostici i prevenciji ovih bolesti (215-225, 237, 238). Takođe, i epigenička istraživanja mogu doprinijeti osvjetljavanju biološke osnove ne samo tumorigeneze, već niza drugih oboljenja, a time i unapređivanje njihove prevencije i liječenja. „Potraga“ za jednim genom ili više gena odgovornih za obolijevanje od hroničnih nezaraznih bolesti pluća nije još uvijek dala rezultate. Plejotropni efekat više gena u nastanku bronhijalne astme, HOBP (uz rijetki deficit alfa1 antitripsina), sarkoidoze i drugih bolesti pokazao se izvjesnijim.

Zato je važno stalno unapređivati istraživanja u domenu hroničnih plućnih bolesti i osvjetliti kako izmijenjena genetičko-fiziološka homeostaza utiče na smanjivanje adaptabilnosti na uticaje iz spoljašnje sredine, koji doprinose razvoju bolesti (110, 122, 237-239).

Pored metode porodičnih studija, studija blizanaca, etničkih upoređenja, studija bazičnih biohemijskih defekata, analognih metoda, ističe se i metod genetičkih markera koji smo koristili u ovom radu. Suština ove metode ogleda se u utvrđivanju postojanja osobina, jedne ili više, morfoloških ili fizioloških, čije prisustvo ukazuje na prisustvo nekog drugog svojstva, što je posledica njihove genetičke determinacije. U ovom radu smo primijenili 21 homozigotno recesivnu karakteristiku o kojima se dosta zna u smislu tipa determinacije, na osnovu podataka iz strane (243) i domaće genetičke literature (122, 217-223, 225, 237, 238, 253).

1.3.1. Odabrane morfo-fiziološke osobine i njihova genska kontrola

Prema katalogu Kusick-a (240) registrovano je 3898 monogenskih osobina, od toga 3029 autozomno-dominantnih, 649 autozomno-recesivnih i 220 vezanih za X hromozom. Danas se procjenjuje da broj otkrivenih naslednih karakteristika premašuje cifru od 7.000.

Sve veći uvid u genom čovjeka i mogućnosti njegove manipulacije pokazuju da je veoma mali broj gena koje kontrolišu jedno svojstvo, jednu osobinu. Iako se u literaturi i dalje pominju monogenska svojstva, savremena genetika ne prepoznaje jedan gen za jednu fenotipsku osobinu (241, 242).

Složenosti određene varijacije, za razliku od prosto uslovljenih obilježja, determinisane su učešćem varijabilnog broja gena proizvoljne lokalizacije sa individualno neznatnim

kumulativnim efektima za ostvarivanje jedne karakteristike kao zajedničkog rezultata njihove udružene aktivnosti.

Boja kose je karakteristika sa velikom varijabilnošću u ljudskoj populaciji. Varira od crne, smeđe, crvene, svijetle do pepeljaste. Postojanje ovih nijansi sugerira da boju kose determiniraju nekoliko gena različite ekspresije. Te varijacije su, smatra se, determinirane većim brojem gena, tako da različite kombinacije ovih gena mogu dati isti fenotip boje kose. Boju kose uslovljavaju količina, veličina i karakter raspostranjenja dva pigmenta (eumelanin i feomelanin). Nijansa boje kose nije posljedica variranja hemijske strukture pigmenta, već je kvantitativne prirode i granule melanina su manje veličine, i manje brojne kod osoba sa svjetlijom kosom (244-249). Brojna istraživanja su pokazala da kosa u skladu sa uzrastom ima tendenciju potamnjenja, a kasnije i sijedenja kao stadijuma fiziološkog procesa starenja. Krajnje svijetla boja kose može se uzeti kao homorecesivna osobina. Zastupljenost boje kose i očiju u ukupnom stanovništvu Crne Gore ispitalo je Božina Ivanović i došao do podataka o vrlo rijetkoj zastupljenosti svijetlo plave kose (250). U tom njegovom radu je prosječna homozigotnost crnogorske populacije 39%.

Kvalitet kose koji se ispoljava mekom ili oštrom kosom, kao dvjema krajnjim osobinama, po dosadašnjim radovima je potvrđena dominantnost gena za oštru kosu u odnosu na mekanu kosu (251-253). **Forma kose** je karakteristika koja može da varira od kovrdžave, sa nizom prelaza do prave. Dosadašnji radovi potvrdili su recesivnu prirodu gena za pravu kosu (238, 251-253).

Dva cvijeta u kosi je rijetka recesivna karakteristika, pri čemu je neki svrstavaju u minorne kongenitalne malformacije (254). Nasleđuju je djeca čiji su roditelji heterozigoti za datu osobinu, ili kada jedan roditelj ima tu osobinu, a drugi je heterozigot za nju, što se može reći i za osobinu obrnut cvijet u kosi.

Cvijet u kosi se formira u toku intrauterinog razvoja, pri čemu se rast kose iz fokalne tačke u pravcu kazaljke na satu definiše kao dominantna karakteristika, dok je **obrnut pravac rasta kose** recesivna karakteristika. Studije iz 2003. godine ističu model tzv. "slučajne recesivnosti" kao način nasleđivanja cvijeta u kosi. Dva alela R (za rast kose u pravcu kazaljke na satu) i r (za slučajan raspored kose u cvijetu). Po ovom modelu osobe genotipa RR i Rr imaju kao fenotip cvijet u kome kosa raste u pravcu kazaljke na satu (eng. „clockwise“). Polovina osoba genotipa rr ima cvijet u kosi sa kosom koja raste u pravcu kazaljke na satu, a druga polovina cvijet u kosi sa rastom kose u suprotnom pravcu od kazaljke na satu. Klar je i 2005. godine ponovo analizirao podatke iz 1927. godine (257) sugerirajući da se i ti podaci uklapaju mnogo bolje u „slučajni recesivni“ model nego u model po kome je cvijet u kosi, sa kosom koja raste u pravcu kazaljke na satu, dominantan. Ipak, priličan broj podataka iz ove studije, prema statičkim analizama, ne uklapa se baš najbolje u ovaj model (255-261).

Prava linija kose na čelu može biti srcasta (dominantna osobina) konkavna, konveksna i ravna. Ravna ivica se nasleđuje kao homozigotno-recesivna karakteristika što je potvrđeno i u radovima beogradske populaciono-genetičke škole (238). Varijaciju ove karakteristike proučavali su kod školske djece u Novom Sadu Selaković i Gavrilović i našli zastupljenost srcastog tipa ivice kose u 34% ispitanika (262-265). Studije u Pljevljima (47,78% – 63,91%)

i Kotoru (18% – 39,44) pokazale su variranje ove osobine za tri uzrasta učenika [(12, 13 i 14 godina) (264)].

Vežan ušni režanj. Ušna resica može biti srasla sa licem ili slobodna. Ustaljeni naučni podaci govore da je osobina vežan ušni režanj kontrolisana jednim alelomorfomnim parom gena sa odnosom potpune dominantnosti slobodnog ušnog režnja (266-279, 199). Božić-Krstić proučavala je učestalost tipa ušnog privjeska kod školske djece u Nikšiću i Vrbasu i nije našla razliku u frekvenciji ovog recesivnog fenotipa u ispitivanim populacijama (279).

Uho bez Darwinove kvržice je još jedna od specifičnih spoljašnih osobina uha, koja može da varira u veličini i položaju. Ispitivanja su pokazala da je Darwinova kvržica determinisana jednim dominantnim genom, a odsustvo Darwinove kvržice je determinisano recesivnim homozigotnim alogenom (275-283). Učestalost Darwinove kvržice ispitivali su i Domazetović i Gavrilović (278) kod učenika srednjih škola iz Sremskih Karlovaca i Novog Sada. Pronašli su ovo svojstvo kao odliku skoro polovine učenika. Slični podaci su nađeni i u Kotoru za uzrast od 14 godina (264). Nosioци Darwinove kvržice su oko 10% odraslih osoba u Španiji (282), 58% školske djece u Švedskoj i 40% odraslih osoba u Indiji (283).

Boja očiju je fenotipska karakteristika sa velikim rasponom variranja (14 nijansi, po antropoložima), a uobičajno je da se odnosi na boju dužice. Kao i kod boje kose, i boja očiju pokazuje tendenciju tamnjenja u nekoliko prvih mjeseci a i godina nakon rođenja (245, 274, 284-288). Determinisana je sa nekoliko parova nealelnih gena, a izrazito plave oči svrstavaju se u recesivan karakter (287). Kod odraslih osoba u Vojvodini, Gavrilović i Božić (288) našli su najveću zastupljenost smeđe boje očiju. U Crnoj Gori je učestalost boje očiju i kose istraživao i Novosel (251) u tadašnjem Titogradu, današnjoj Podgorici. Najveću učestalost imale su siva i smeđa boja očiju.

Daltonizam – sljepilo za boje je nasljedna mana čula vida, a manifestuje se odsustvom razlikovanja nijansi boja pojedinih dijelova spektra.

Prema opšteprihvaćenoj Young-Helmholtz-ovoj teoriji (289) u retini oka nalaze se tri različite vrste fotoreceptora – "čepića", od kojih svaka reaguje maksimalno na različitu boju. Tri različite vrste fotohemijjskih pigmenata u različitim "čepićima" omogućavaju njihovu selektivnu osjetljivost na tri različite boje: crvenu, zelenu i plavu. Gledanjem bilo koje boje nadražuje se sve tri vrste "čepića" ali u različitom stepenu. Pet naslednih tipova slepila za boja su: nerazlikovanje crvenog dijela spektra (proton defekt), zelenog dijela spektra (deuton defekt) i plavog dijela spektra (trito defekt), ni jedne od primarnih boja – monohromatizam i noćno sljepilo (290). Monohromati ne razlikuju ni jednu od primarnih boja, vide samo bijelu, sivu ili crnu boju (tj. različite nijanse sive boje). Takve osobe su veoma rijetke u ljudskim populacijama.

Različite teorije o mehanizmu nasljeđivanja defektnog viđenja crvene i zelene boje objedinila je hipoteza da su defektno viđenje crvene i zelene boje posljedica recesivne homozigotnosti na dva bliska "X" vezana troalelna lokusa (291). Udaljenost "protan" i "deutan" lokusa na "X" hromosomu je toliko mala da je među njima sasvim zanemarljiva učestalost rekombinacija

(292, 293) pa se u populaciono-genetičkim istraživanjima ova odlika može tretirati kao monogenska.

Grleno „R“ i govorne mane (nepravilan izgovor „r“ i drugih glasova, mucanje) su nepravilnosti govora čiji nastanak se objašnjava prisustvom recesivnih alela (238, 239).

Nesposobnost uzdužnog savijanja jezika i Nesposobnost rolanja jezika su alternativne varijantne jednog istog morfološkog svojstva čovjeka. Dimorfizam fenotipskog ispoljavanja „savijač“ i „nesavijač“ opisali su brojni autori (294-302, 238, 282) i ukazali na jedan dominantan genski lokus, među čijim alelima postoji odnos potpune dominacije. Fenotip „nesavijač“ je recesivni homozigot, a dominantan je fenotip „savijač“. Savijač (eng. roller) sposoban je da povija lateralne rubove jezika palatinalno, pri čemu jezik dobija izgled žlijeba, dok nesavijač (non roller) nema tu navedenu sposobnost, pa jezik ostaje ravan. Postoje nalazi koji govore da ispoljavanje ovog svojstva ima stalan porast do uzrasta od 10-12 godina (302).

Desni palac preko lijevog. Prema načinu sklapanja šake postoji R-tip (desni tip, svaki prst desne ruke je iznad odgovarajućeg prsta lijeve ruke) i L-tip (lijevi tip, svaki prst lijeve ruke je iznad odgovarajućeg prsta desne ruke) što je prvi opisao Luts (303), a potvrdili različiti autori (304-309).

Pojedini autori tvrde da na dimorfizam ove osobine utiče pol (307), starost (293), kao i desnorukost i ljevorukost (307, 308). Dosadašnji radovi ukazuju na nasledni dimorfizam sklapanja šake, pri čemu se ukazuje na ekspresivnost većeg broja gena sa plejotropnim efektom i na druge funkcionalne osobine šake. Uticaj spoljašnje sredine na ispoljavanje ovog svojstva pokazuju rezultati Kneževića (310).

Hiperekstenzibilnost palca i savijanje palca pod uglom većim od 50%. Na uticaj naslednih faktora u determinaciji ovog svojstva prvi su ukazali, prema podacima Hadžiselimovića i Barberovića (306-317). Dok su kriterijume za razlikovanje normalne od hiperekstenzibilnosti predložili Glass i Kistler (311): a) hiperekstenzibilnosti (50 i više) i b) normalnu ekstenzibilnost (0-49). Hiperekstenzibilnost palca je recesivan homozigot i fenotipski se ispoljava nezavisno od pola i starosti jedinki. Nasleđuje se po opšte prihvaćenoj pretpostavci o homozigotno-recesivnoj determinaciji (238) sa mogućnošću nepotpune penetrabilnosti dominantnog alela (311,306).

Na isti način determinišu se i morfofiziološke karakteristike **ubacivanje zgloba palca** – povećana pokretljivost zgloba palca i **tri žile u korijenu šake** (homozigotno recesivno nasleđivanje) (311, 318-320). Istraživanjima šest fenotipskih varijacija (oblik ušne resice, sklapanje šake i ruku, hiperekstenzibilnost palca, savijanje jezika i dlakavost srednje falange srednjeg prsta ruke na teritoriji Bosne i Hercegovine bavili su se brojni autori (306, 320).

Ljevorukost

Korišćenje **lijeve ruke** kod čovjeka nije pitanje interesa, tako da je pitanje šta je uzrok ljevorukosti dosta istraženo sa različitih aspekata (neurološkog, fiziološkog, antropološkog,

psihološkog, genetičkog itd), ali je još uvijek ostalo dosta nepoznanica i pretpostavki. Morfološka istraživanja od formiranja zigota do rođenja, i kasnije sve do skoro 5. godine života ne mogu sa sigurnošću ukazati na ljevorukost i na prisustvo morfološke asimetrije. Lateralizovanost se ostvaruje postepeno tokom sazrijevanja CNS-a. Uočavanje lateralizovanosti se poklapa sa završetkom mijelinizacije na nivou ekstrapiramidalnih i kortikalnih motornih regija.

Danas se smatra da u svijetu ima od 5 do 15% ljevorukih (321). Frekvencija zastupljenosti ljevorukih je vrlo različita u različitim zemljama, što ukazuje na još uvijek jak kulturni pritisak i postojanje predrasuda. Postoje brojne hipoteze koje objašnjavaju porijeklo rukosti, kao autozomalno recesivnu (322) ili poligensku determinaciju (323), zatim kao posledicu dejstva nesavršenog recesivnog homozigota (324,325) ili heterozigota (326).

Annett (327) i McManus (328) imaju objašnjenje rukosti putem jednog autozomnog gena, sa dva alela. Njihove teorije se razlikuju u tome što Annett rukost tretira kao kvantitavnu karakteristiku, a McManus kao binarnu karakteristiku. Nepovoljnom položaju ploda u toku razvoja i povredama mozga, Annett pripisuje veći procenat ljevorukosti kod blizanaca. Laland i saradnici (329) objašnjavaju da ljudi imaju genetsku bazu za desnorukost, ali faktori sredine to mogu modifikovati.

Često se rukost objašnjava multifaktorijalnim modelom uz postojanje nasledne predispozicije za ispoljavanje ljevorukosti ili desnorukosti (330). U novijim studijama se sve više pominju različiti modeli jednog gena na ispoljavanje ljevorukosti (327, 328, 331, 332). Francks i saradnici (333) pominju uticaj gena nazvanog *LRRTM1* (Leucine-rich repeat transmembrane neuron 1) na drugom hromozomu čovjeka, unutar 2p12-q11 regiona. Ovaj gen, po njima, ima uticaj na simetriju mozga, nije neophodan za ispoljavanje ljevorukosti, ali može biti odlučujući faktor. Takođe je nađena moguća povezanost između rukosti i X vezanog androgenog receptora (334).

Digitalni indeks je odnos dužine kažiprsta u odnosu na četvrti prst. Kod muškaraca kao recesivan fenotip se ispoljava ako je kažiprst duži od četvrtog prsta („2-4“, „2 -4“). Ovu morfološku karakteristiku određuje jedan autozomni genski lokus sa dominantno recesivnim alelskim odnosom, sa različitim ispoljavanjem kod muškaraca i kod žena (238, 339).

Novija istraživanja osobinu duži II prst od IV, kao karakteristiku muškog pola povezuju sa povećanom koncentracijom testosterona, a niskom estrogena kod digitalnog indeksa žena (334, 335). Digitalni indeks se dovodi u vezu sa polno i hormonski vezanim karakteristikama, seksualnošću, podložnosti bolestima (336). Takođe se pominje uticaj i spoljašnjih faktora kao što su pušenje (337) i konzumiranje alkohola majke (338) na digitalni indeks.

Neosjećanje gorkog ukusa PTC-a. Test na ukus PTC jedna je od najranije poznatih biohemijsko-fizioloških karakteristika čovjeka (340-344). Postoji alterantivno fenotipsko ispoljavanje ove karakteristike: „osjeća ukus PTC-a“ (dominantni homozigoti) i „ne osjeća

ukus PTC-a“ (homozigoti za recesivan alel) koje određuje jednolokusni autozomno recesivni model nasljeđivanja (344).

Gen koji kontroliše ovo svojstvo TAS2R38 otkriven je tek 2003. godine (345-347). Novije studije povezuju ovo svojstvo ne samo sa hromozomom broj 15 (5p15), gdje je primarni lokus PTC gena, već i sa lokusom na hromozomu broj 7 (348), ali i sa nekim varijacijama na hromozomu broj 16 (345,346). Nađena je velika varijabilnost unutar gena TAS2R38, što objašnjava mnogo varijacija u osjećanju vrste ukusa (345). Wooding sa saradnicima je statističkim metodama pokušao da utvrdi uticaj selekcije na ovaj gen (349,350). On sugerije da ga je vjerovatno „pogodila“ balansirana selekcija. Ovo svojstvo je istraživano i na prostoru bivše Jugoslavije. Stanovništvo Crne Gore, Vojvodine i BiH su u svom istraživanju analizirali Hadžiselimović i saradnici (351-354) za tri karakteristike (osjetljivost na PTC, daltonizam i formu ušnog privjeska). Veza između ovih genski kontrolisanih osobina i efekta genetičkog drifta, kao pokazatelja njegovog migraciono izolacionih efekata, ukazali su na veoma male genetičke razlike u tim populacijama.

Skoro sve navedene i opisane homozigotno recesivne osobine registrovane su u OMIM bazi podataka (240). Tako su neke od osobina glave vezane za sledeće lokacije: prava kosa (1q21.3, OMIM broj 139450), plava kosa i mekana kosa (gene location 15q12, 15q13, OMIM broj 227220; 14q32.1, OMIM broj 210750; 12q21.3 OMIM broj 611664; 11q13.3, OMIM broj 612267), prava linija kose na čelu (OMIM broj 194000), dva cvijeta u kosi, obrnut cvijet u kosi (OMIM broj 139400), vezan ušni režanj (OMIM broj 128900), plave oči (genska lokacija 19p13.1-q13.11, OMIM broj 227240; 14q32.1, OMIM broj 210750; 9q23 OMIM broj 612271), nesposobnost uzdužnog i poprečnog savijanja jezika (OMIM broj 189300), grleno “r”, daltonizam (genska lokacija Xq28, OMIM broj 303800 i neosjetljivost na ukus PTC-a (genska lokacija 7q35-q36, OMIM broj 607751). Recesivne osobine vezane za predio šake, distalna i proksimalna hiperesktenzibilnost palca, digitalni indeks (OMIM broj 136100), preklapanje šake (OMIM broj 139800), ljevorukost (lokacija gena 2p12-q22, OMIM broj 139900. Neke od navedenih karakteristika i njihova genska kontrola i dalje se izučavaju kao plava boja očiju prethodno određena genskom lokacijom 19p13.1-q13.11 (OMIM broj 227240), dok je skoro otkriveno da je 15q13.1 region predominantno uključen u determinaciji boje dužice oka kod ljudi (355).

Pretraga u OMIM bazi (240) upućuje na to na nema jednostavnih modela nasljeđivanja i da monogensko nasljeđivanje gubi trku u sferi novih saznanja. Plejotropnost i mogućnost djelovanja jednog gena na više osobina, kao i izmijenjena fiziološka homeostaza, povećanje genetičkih opterećenja i reakcije organizma na njih uz dejstvo sredinskih faktora, sve više će se istraživati i kad su u pitanju ova svojstva, kako bi se još više rasvijetlili mehanizmi nasljeđivanja nekih od navedenih karakteristika, uklonile eventualne nesavršenosti različitih modela nasljeđivanja, sve u cilju dobijanja HRO testa koji će odgovoriti zahjevima savremenih trendova u cilju moguće prevencije bolesti i rane dijagnostike.

2. CILJEVI STUDIJE

U ovom radu realizovani ciljevi su:

- 1.** Analiza populaciono-genetičke strukture oboljelih od HOBP i osoba u kontrolnoj grupi pomoću jednog broja kvalitativnih morfofizioloških svojstava, tj. određivanja stepena genetičke homozigotnosti kod oboljelih od HOBP i kod ispitanika u kontrolnoj grupi.
- 2.** Ispitivanje korelacije stepena genetičke homozigotnosti između oboljelih ispitanika sa HOBP i ispitanika pušača i nepušača iz kontrolne grupe.
- 3.** Ispitivanje korelacije stepena genetičke homozigotnosti u odnosu na tjelesnu masu, stadijum HOBP i stepen izloženosti sastojcima duvanskog dima, odnosno, drugim noksama.
- 4.** Ispitivanje distribucije krvnih grupa sistema ABO i Rh kod ispitanika sa HOBP i kontrolnoj grupi i poređenje sa njihovom distribucijom u opštoj populaciji.
- 5.** Ispitivanje korelacije stepena genetičke homozigotnosti u odnosu na markere krvnih grupa sistema ABO u grupama bolesnika i kontrolnoj grupi.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Uzorak

Realizovana studija je bila opservaciona, po tipu prospektivna. Obuhvatila je 394 odrasla ispitanika svrstanih u dvije grupe: 150 oboljelih od HOBP (ispitivana grupa) i 244 ispitanika u kontrolnoj grupi. Kontrolna grupa je obuhvatila 114 pušača i 130 nepušača.

Istraživanje je odobreno od Etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore (broj -03/01-/18367/1 od 20.12. 2013. godine). Svi ispitanici koji su učestvovali u istraživanju bili su upoznati sa ciljem istraživanja (*Informacije za ispitanike*), i dali su svoj pismeni pristanak (*Informisani pristanak/saglasnost*).

Ulazni kriterijumi za ispitanike

Ulazni kriterijumi za grupu bolesnika bili su: starost 18 i više godina i dijagnostikovana HOBP na osnovu kriterijuma GOLD (19), bilo u Kliničkom centru Crne Gore u Podgorici ili u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti Brezovik – Nikšić, koja je nacionalna referentna ustanova za plućne bolesti Crne Gore.

Kontrolna grupa je obuhvatila pušače i nepušače, a ulazni kriterijum koji se razlikovao je bio pušački status. Ulazni kriterijum za kontrolnu grupu „zdravih“ pušača su: pušački status aktivnog pušača, starost 18 i više godina i izjava o nedostatku tegoba kašlja, iskašljavanja, gušenja i sviranja u grudima, kao i lakog zamaranja pri naporu i hodu, tj. da nemaju dijagnozu HOBP; da se od osobe iz grupe bolesnika ne razlikuju značajno po starosti, polu, mjestu boravka ni intenzitetu pušenja iskazanom u vidu paklo/godina (jedna paklo-godina je pušenje godinu dana po 20 cigareta dnevno). Kad god je bilo moguće, u ispitivanje su kao kontrola bili uključeni supružnici ili partneri oboljelih.

Ulazni kriterijumi za kontrolnu grupu nepušača bili su pušački status nepušača, starost 18 i više godina, nedostatak simptoma i znakova HOBP i da se ovi ispitanici od ispitanika iz prethodne grupe ne razlikuju značajno po starosti, polu i mjestu boravka.

Ispitivana je 21 homozigotno recesivna osobina kod svakog ispitanika, koje smo analizirali putem HRO-testa (238) na ukupno 394 ispitanika. Ovim je ukupni analizirani broj HRO u grupama bolesnika i kontrolnim grupama prevazišao 8000 (8.484) svojstava i time izuzetno uvećavao statističku snagu testa, koji je bio primijenjen za svaku osobu posebno i za grupe ispitanika u cjelini.

Oboljeli ispitanici kao i pojedinci iz kontrolne grupe su pripadnici iste populacije.

3.2. Metod rada

Test HRO

Test homozigotno-recesivnih osobina mjeri stepen genetičke homozigotnosti utvrđivanjem prisustva izraženih homozigotno recesivnih kvalitativnih osobina, a proizvod je beogradske populaciono-genetičke škole i njenog višegodišnjeg iskustva u populaciono-genetičkoj analizi. Primijenjen je do sada u čitavom nizu istraživanja, pretežno na uzorcima stanovništva Republike Srbije, a i drugih zemalja (238). U tim studijama najčešće su upoređivani uzorci ispitanika koji boluju od nekog suspektno naslednog oboljenja, u odnosu na uzorke zdravih osoba. Konstatovano je uvećano prisustvo HR karakteristika kod uzoraka osoba oboljelih od endemske nefropatije, šećerne bolesti, distrofije mišica, luksacije kuka, hronične limfatične leukemije, pa i karcinoma materice, dok je prosječna vrijednost bila ista ili manja (uz različitu distribuciju HRO) kod uzoraka oboljelih od akutnog apendicitisa, bronhijalne astme, tuberkuloze, bronhogenog karcinoma i karcinoma dojke (120, 218, 122, 356).

Izvršili smo izbor 21 od 23 homozigotno recesivne karakteristike (HRO-test) na osnovu njihove evidencije prema Marinkoviću i saradnicima (217, 218, 238). Utvrđivanje prisustva pojedinih HRO se izvodi u okviru rutinskog fizičkog pregleda bolesnika. Najveći broj osobina utvrđen je vizuelno direktnim posmatranjem. Pri tome je prisustvo neke osobine označeno znakom +, ako je recesivna, a znakom – ako je dominantna. Radi veće objektivnosti istraživanja prikupljanje podataka je vršila jedna osoba. Zbog sigurnosti da je neka osobina određena recesivnim alelom, kod osobina sa velikim stepenom promjenjivosti (boja očiju i kose, oblik skalpa i hiperesktenzibilnost zglobova) recesivnom osobinom smatrali smo samo ekstremne osobine (izrazito plave oči i svijetla kosa, izrazita hiperekstenzibilnost palca, vrlo mekana kosa i slično). Osjetljivost na blagi vodeni rastvor fenil-tio-karbamida (PTC), vršena je rastvorom koncentracije 0,00812% PTC-a, dobijenim po originalnom uputstvu Harris-a i Kalmus-a (357). Ova koncentracija rastvora je, kako je utvrđeno, pogodna za identifikovanje fenotipova „taster“ i „nontaster“ („osjeća ukus“ i „ne osjeća ukus“) na području bivše Jugoslavije (271, 351-354). Za utvrđivanje sposobnosti viđenja crvenog i zelenog dijela spektra koristili smo Ishiara tablice (358).

Metodologija HRO testa se koristi u procjeni humane varijabilnosti i dalje usavršava radi eventualne primjene u genetičkom informisanju, odnosno, medicinskom *screening-u*.

HOBP nije do sada ispitivana sličnim metodama populacione genetike ni putem primjene HRO testa, a neka novija istraživanja pokazuju da se radi o bolesti koja je, najvjerovatnije, rezultat kompleksne interakcije između faktora spoljašnje sredine i genetskih faktora. U ovom istraživanju, analizirali smo korelacije pojedinih od testiranih HRO, svih testiranih HRO i njihove učestalosti u svim grupama ispitanika i korelacije između HRO testa i nekih genetskih markera kao što su krvne grupe sistema ABO. U ispitivanju ovim testom korišćen je metod intervjuja (uzimanja anamnestičkih podataka), inspekcije, testiranja vida i ukusa, sposobnosti i načina izvršenja određenih radnji.

Tabela 8. Test HRO

Broj osobine	Homozigotno-recesivne osobine	Broj osobine	Homozigotno-recesivne osobine
1.	Plava kosa - svijetla boja kose	12.	Neposobnost uzdužnog savijanja jezika
2.	Prava kosa	13.	Nesposobnost rolanja jezika
3.	Dva cvijeta u kosi	14.	Desni palac preko lijevog
4.	Obrnut cvijet u kosi	15.	Savijanje palca pod uglom > 45°
5.	Mekana kosa	16.	Hiperekstenzibilnost palca
6.	Prava linija kose na čelu	17.	Ubacivanje zglobnog palca
7.	Vežan ušni režanj	18.	Tri žile u korijenu šake
8.	Uho bez Darwinove kvržice	19.	Ljevorukost
9.	Plave oči	20.	Indeks prstiju (duži ili isti II od IV prsta kod muškaraca i duži ili isti IV od II prsta kod žena)
10.	Daltonizam	21.	Ne osjeća ukus PTC-a
11.	Grleno »r«		

Ostali podaci

Od svih ispitanika uzeti su iscrpni anamnestički podaci i izvršen je uvid u bolnički karton (radi preuzimanja tačne dijagnoze, spirometrijskog nalaza sa gradacijom stadijuma HOBP i pušačkog statusa).

Prilikom uzimanja anamneze obratili smo pažnju da se dobiju sledeći podaci:

- Godine starosti, pol i podaci za BMI (eng. *body mass index*; indeks tjelesne mase). Visina pacijenta je mjerena, u uspravnom položaju i pogleda pravo, bez cipela sa spojenim stopalima. Težina je mjerena na sredini postolja vage, ispražnjenih džepova i viška odjeće (kaputi, džemperi itd). BMI smo izračunali po utvrđenim parametrima i poznatoj formuli za sve ispitanike. Zatim smo odredili stepen

uhranjenosti (engl. nutritional status), kao parametar koji pokazuje eventualno odstupanje uhranjenosti od normalne težine.

- Porodična anamneza o HOBP ili drugih respiratornih bolesti u porodici.
- Dužina liječenja od HOBP od postavljanja dijagnoze za ispitanike prve grupe.
- Podatak o izloženosti faktorima rizika: pušenje, aktivno ili pasivno, izlaganje štetnim noksama (hemikalije i prašina na radnom mjestu, aerozagađenje). Smatrali smo da postoji pasivno pušenje – izloženost duvanskom dimu ukoliko je suprug/supruga ili makar jedan član porodice ili kolega na radnom mjestu teški dugogodišnji pušač. Tako da su neki od ispitanika, pored aktivnog pušenja bili i pasivno izloženi duvanskom dimu drugih pušača.
- Ranije preležane bolesti: astma, sinusitis, nazalni polip, respiratorne infekcija u djetinjstvu i druge respiratorne bolesti.
- Komorbiditet sa oboljenjima srca, osteoporoze, muskuloskeletnih bolesti, malignih oboljenja i niza drugih oboljenja.
- Socijalna i porodična podrška i
- Mogućnost smanjenja faktora rizika (prije svega prestanak pušenja).

3.3. Ispitivanje markera krvnih grupa sistema ABO

Utvrdjivanje krvnih grupa ABO sistema i njihovih antigena, Rh faktora kod svih ispitanika izvršeno je u Centru za transfuziju krvi u Podgorici.

Svim bolesnicima sa dijagnozom HOBP urađeno je sledeće:

- Anamneza
- Mjerenje visine i težine za BMI
- Populaciono-genetičko testiranje za odabranih 21 HRO, prema listi HRO testa
- Uvid u spirometrijski nalaz i gradacija – klasifikacija bolesti prema težini na četiri kategorije prema smjernicama GOLD (19).
- Određivanje krvne grupe sistema ABO
- Određivanje Rh faktora

Svim ispitanicima iz grupe pušača i nepušača urađena je:

- Anamneza
- Mjerenje visine i težine za BMI (indeks tjelesne mase)

- Populaciono genetičko testiranje za odabranih dvadeset i jednu (21) HRO, prema listi HRO testa
- Krvna grupa sistema ABO
- Rh faktor

3.4. Statistička analiza podataka

Statistička analiza podataka je izvršena korišćenjem statističkog programa IBM SPSS Statistics 21.0. Obrada podataka je obuhvatila metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Numerička obilježja su prikazana putem srednjih vrijednosti (aritmetička sredina, medijana) i mjera varijabiliteta (opseg vrijednosti, standardna devijacija), a atributivna obilježja korišćenjem frekvencija i procenata. Testiranje razlika u distribuciji frekvencija za atributivna obilježja je vršeno primjenom neparametarskog hi-kvadrat testa. Studentov t-test je primijenjen za poređenje prosječnih vrijednosti za numerička obilježja dvije grupe. Jednosmjerna analiza varijanse (ANOVA) je primijenjena za testiranje razlika u prosječnim vrijednostima parametara između tri ili više grupa, a dalja međusobna komparacija je vršena primjenom Tukey testa. Ispitivanje povezanosti dva numerička obilježja je vršeno primjenom Pirsonovog koeficijenta linearne korelacije. Z-test je primijenjen za testiranje značajnosti razlike proporcija u uzorku oboljelih i opštoj populaciji. Svi testovi su dvostrani sa nivoom značajnosti $p < 0,05$.

Frekvencija za recesivne alele (q) izračunata je na sledeći način:

$$q = \sqrt{f/n}$$

gdje je f – frekvencija pojavljivanja recesivne osobine u populaciji, n – ukupan broj subjekata u populaciji.

Stepen genetičke heterogenosti proučavanog skupa subpopulacija po pojedinim fenotipskim svojstvima procijenjen je analizom Wahlundove varijanse (359). Fiksacijski indeks (F_{st}) se poistovjećuje sa standardizovanom Wahlundovom varijansom alelogenskih frekvencija i računa se prema formuli:

$$F_{st} = \frac{\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k q_i^2 - \bar{q}^2}{\bar{q} \cdot (1 - \bar{q})}$$

gdje je k – broj populacija, q_i – frekvencija recesivne alele u i -toj populaciji, \bar{q} – prosječna frekvencija alele u k populacija.

Stepen genetičke heterogenosti je procijenjen preko vrijednosti F_{st} :

- 0,00 do 0,05 = mala,
- 0,05 do 0,15 = umjerena,
- 0,15 do 0,25 = velika,
- > 0,25 = veoma velika genetička diferencijacija (309).

4. REZULTATI

4.1. Polna i starosna struktura ispitanika

Istraživanjem su obuhvaćena 394 ispitanika, od čega 150 (38,1%) čini grupa oboljelih od HOBP, a kontrolnu grupa od 244 ispitanika čini 114 (28,9%) pušača i 130 (33%) nepušača. Starosnoj kategoriji 60-69 godina pripada polovina oboljelih (50%). Podaci o polnoj i starosnoj strukturi ispitanika i poređenje oboljelih od HOBP i kontrolne grupe prikazani su u Tabeli 9.

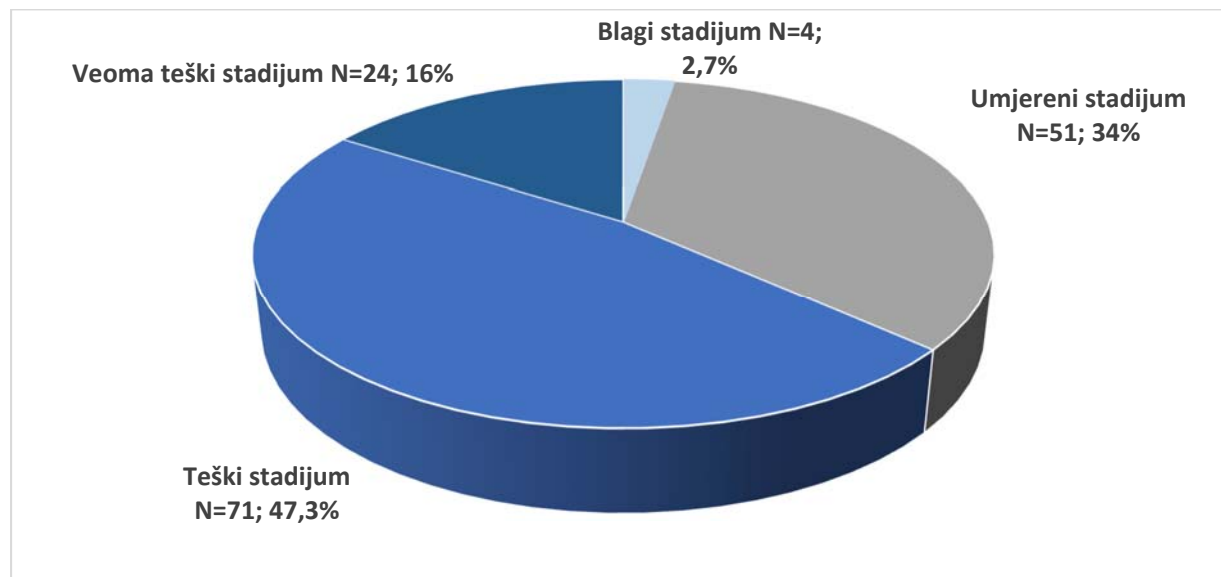
Tabela 9. Polna i starosna struktura grupe bolesnika i kontrolne grupe

	Bolesnici (n=150)		Kontrolna grupa (n=244)		Ukupno (n=394)		P
	N	%	n	%	n	%	
Pol							$\chi^2 = 14,359;$
Muški	103	68,7	120	49,2	223	56,6	p<0,001
Ženski	47	31,3	124	50,8	171	43,4	
Starosne kategorije							
20-29	0	0	1	0,4	1	0,3	
30-39	2	1,3	2	0,8	4	1,0	
40-49	4	2,7	5	2,0	9	2,3	
50-59	26	17,3	28	11,5	54	13,7	
60-69	75	50,0	99	40,6	174	44,2	
70-79	41	27,3	100	41,0	141	35,8	
80-89	2	1,3	9	3,7	11	2,8	
Starost (g) ($\bar{x} \pm SD$)	64,80 ± 8,38		67,55 ± 8,63		66,50 ± 8,63		t = 3,105; p = 0,002

Oko dvije trećine ispitivane grupe bolesnika čine muškarci, što je značajno više u odnosu na zastupljenost u kontrolnoj grupi (49,2%) (p<0,001). Svaki drugi oboljeli je starosti 60-69 godina, a više od četvrtine oboljelih (27,3%) je starosti 70-79 godina. Podjednak broj ispitanika u kontrolnim grupama je starosti 60-69 godina (40,6%), odnosno 70-79 godina (41%).

Grafikon 2 prikazuje distribuciju bolesnika prema stadijumu bolesti. Skoro polovina ih ima teški stadijum bolesti (n=71; 47,3%), nešto više od trećine (n=51; 34%) ima umjeren stadijum, a svaki šesti bolesnik veoma teški stadijum HOBP (n=24; 16%). Samo četiri bolesnika (2,7%) imaju blagu formu bolesti. Zbog malog broja oboljelih sa ovim stadijumom

bolesti, u daljoj analizi su kategorije *blag* i *umjeren* stadijum bolesti spojene u jednu kategoriju.



Grafikon 2. Distribucija bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća u odnosu na stadijum bolesti (N=150)

Tabela 10. Polna i starosna struktura bolesnika u odnosu na stadijum HOBP

Karakteristike	Stadijum HOBP						Ukupno (n=150)		P
	Blaga/ umjereni (n=55)		Teška (n=71)		Veoma teška (n=24)				
	n	%	N	%	n	%	n	%	
Pol									$\chi^2 = 3,767;$
Muški	33	60,0	54	76,1	16	66,7	103	68,7	p=0,152
Ženski	22	40,0	17	23,9	8	33,3	47	31,3	
Starosne kategorije									
20-29									
30-39	1	1,8	1	1,4	0	0,0	2	1,3	
40-49	1	1,8	1	1,4	2	8,3	4	2,7	
50-59	10	18,2	11	15,5	5	20,8	26	17,3	
60-69	27	49,1	37	52,1	11	45,8	75	50,0	
70-79	15	27,3	20	28,2	6	25,0	41	27,3	
80-89	1	1,8	1	1,4	0	0,0	2	1,3	
Starost (g) ($\bar{x} \pm SD$)	64,65 \pm 8,77		65,51 \pm 7,98		63,04 \pm 8,70		64,80 \pm 8,38		F = 0,787; p = 0,457

Prosječna starost 150 bolesnika sa HOBP je 64,80 \pm 8,38 godina (raspon 33-82), pri čemu nešto više od dvije trećine uzorka (68,7%) čine muškarci. Nije utvrđena značajna razlika u

polnoj i starosnoj strukturi oboljelih u odnosu na stadijum bolesti (Tabela 10). Starost većine ispitanika (90,4%) je u rasponu od 54-84 godine, zbog čega je u daljoj analizi izvršeno grupisanje starosnih kategorija u dvije grupe: prva grupa starosti <65 i druga grupa grupa starosti 65 i više godina.

4.2. Odlike bolesnika i bolesti

4.2.1. Prosječno trajanje HOBP

U grupi oboljelih od HOBP, utvrdili smo i prosječan broj godina liječenja od vremena postavljanja dijagnoze. Prosječno trajanje bolesti iznosi 7,42 godine (SD=4,27), pri čemu nije utvrđena značajna razlika u odnosu na stadijum bolesti (F= 2,250; p=0,109). Podaci su prikazani u Tabeli 11.

Tabela 11. Trajanje HOBP u odnosu na težinu (stadijum) bolesti

Stadijum HOBP	n	Prosječna vrijednost	Medijana	SD	Minimum	Maximum	P
Blaga/umjerena	55	6,66	6,00	4,04	0	20	F = 2,250; p = 0,109
Teška	71	7,53	6,00	4,43	1	20	
Veoma teška	24	8,83	8,50	4,09	1	17	
Ukupno	150	7,42	6,00	4,27	0	20	

4.2.2. Spirometrijski nalaz

Rezultati prosječnih vrijednosti spirometrijskih parametara forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁) i indeksa FEV₁%FVC u odnosu na stadijum bolesti prikazani su u Tabeli 12.

Tabela 12. Parametri spirometrije FVC, FEV₁ i FEV₁%FVC u odnosu na težinu bolesti (N=150)

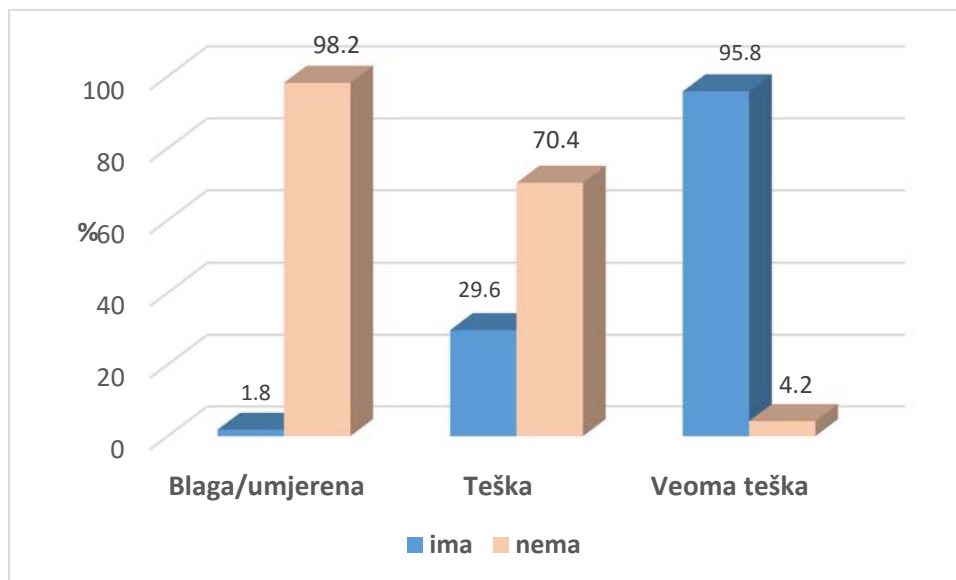
Parametri spirometrije	Stadijum bolesti	n	Mean	SD	Max	Max	P
FVC (%)	blaga/umjerena	55	91,69	15,87	67,60	133,33	F= 48,884; p<0,001
	Teška	71	71,77	15,56	40,40	101,20	
	vrlo teška	24	57,06	14,04	31,70	90,40	
FEV ₁ (%)	blaga/umjerena	55	60,23	9,56	43,70	83,80	F=222,895; p<0,001
	Teška	71	39,77	6,02	30,40	50,00	
	vrlo teška	24	26,03	3,11	20,10	31,60	
FEV ₁ %FVC	blaga/umjerena	55	54,01	9,62	34,73	69,68	F=16,488; p<0,001
	Teška	71	46,70	11,09	25,17	68,08	
	vrlo teška	24	39,88	11,02	22,28	67,77	

Prosječne vrijednosti parametara FVC, FEV₁, kao i FEV₁%FVC značajno se razlikuju u odnosu na stadijum bolesti (F= 48,884, p<0,001; F= 222,895, p<0,001; F=16,488, p<0,001 redom), sa značajno nižim vrijednostima kod oboljelih sa težim stadijumom (Tabela 12). Analizom su utvrđene značajno niže prosječne vrijednosti FVC (%) kod oboljelih sa vrlo teškim stadijumom u odnosu na oboljele sa teškim stadijumom (p<0,001) i u odnosu na oboljele sa blagim/umjerenim stadijumom (p<0,001). Utvrđene su i značajno niže prosječne vrijednosti FVC (%) kod oboljelih sa teškim stadijumom bolesti u odnosu na oboljele sa blagim ili umjerenim stadijumom (p<0,001), a isto važi i za parametar FEV₁.

Daljom analizom su utvrđene značajno niže prosječne vrijednosti FEV₁%FVC, koji je pravi pokazatelj bronhoopstrukcije, kod oboljelih sa vrlo teškim stadijumom u odnosu na oboljele sa teškim stadijumom (p=0,019) i u odnosu na oboljele sa blagim/umjerenim stadijumom (p<0,001). Utvrđene su i njegove značajno niže prosječne vrijednosti kod oboljelih sa teškim stadijumom bolesti u odnosu na oboljele sa blagim ili umjerenim stadijumom (p=0,001).

4.2.3. Respiracijska insuficijencija

Nešto manje od trećine oboljelih od HOBP (n=45; 30%) ima respiratornu insuficijenciju, pretežno u terminalnom stadijumu bolesti (Grafikon 3). Našli smo značajnu razliku u njenoj pojavi u odnosu na pol – prisutna je kod 25,5% muškaraca i 40,4% žena.



Grafikon 3. Prisustvo respiracijske insuficijencije u odnosu na stadijum HOBP

Utvrđena je značajna razlika u prisustvu respiratorne insuficijencije u odnosu na stadijum bolesti ($\chi^2 = 70,339$; p<0,001), pri čemu je učestalost veća kod bolesnika sa težim stadijumom bolesti. Respiratorna insuficijencija je prisutna tek kod svakog pedesetog bolesnika sa blagom ili umjerenom bolesti (1,8%), kod skoro svakog trećeg pacijenta sa teškim stadijumom (29,6%) i kod većine onih sa veoma teškim stadijumom bolesti (95,8%). Podaci su prikazani u Tabeli 8.

4.3. Faktori rizika

4.3.1. Pušački status

Pušački status je iskazan kao pušač, bivši pušač i nepušač. U grupi nepušača ispitivano je postojanje pasivnog pušenja kod kuće ili na radnom mjestu. Najveći broj naših ispitanika (Tabela 13) pripada grupi aktivnih pušača i u grupi oboljelih (132/150) i u kontrolnom uzorku (114/244). U Tabeli 14 su prikazani podaci o pušenju ispitanika, odnosno, njihova ukupna izloženost sastojcima duvanskog dima iskazana jedinicom paklo/godine.

Tabela 13. Trajanje bolesti (godine) u odnosu na karakteristike oboljelih (N=150)

Karakteristike	N	Mean	SD	Min	Max	P
Pol						
Muški	103	7,38	4,12	0	20	t=0,139;
Ženski	47	7,49	4,64	1	20	p=0,890
Krvna grupa						
AB	28	7,04	3,89	0	17	F=0,092;
A	62	7,48	4,64	1	20	p=0,964
B	25	7,48	4,07	2	15	
0	35	7,57	4,19	2	20	
Stepen uhranjenosti						
Pothranjen	14	6,86	3,03	4	15	F=0,504;
normalno uhranjen	75	7,79	4,76	0	20	p=0,680
Predgojaznost	46	7,26	3,72	2	15	
Gojaznost	15	6,53	4,41	3	20	
Pušenje						
Nepušač	18	8,83	4,46	3	19	F=1,703;
Pušač	99	7,00	4,17	0	20	
bivši pušač	33	7,91	4,40	1	20	p=0,186
Pasivni pušač						
Ne	32	7,13	4,30	0	15	t=0,430;
Da	118	7,50	4,28	1	20	p=0,668
Izloženost noksama						
Ne	106	7,35	4,35	0	20	t=0,319;
Da	44	7,59	4,13	1	20	p=0,750
Respiratorna insuficijencija						
Ne	105	7,45	4,47	0	20	t=0,136;
Da	45	7,34	3,82	1	17	p=0,892
Komorbidityet						
Ne	40	5,68	3,46	1	17	t=3,096;
Da	110	8,05	4,38	0	20	p=0,002

Analiziranjem dužine trajanja bolesti nije utvrđena značajna razlika u prosječnom trajanju HOBP (u godinama) u odnosu na navedene karakteristike (pol, krvne grupe, stepen uhranjenosti, pušački status, pasivno pušenje, izloženost noksama, respiratorna insuficijencija). Utvrđena je značajna razlika u dužini trajanja bolesti u odnosu na prisustvo komorbiditeta ($t=3,096$; $p=0,002$), pri čemu oboljeli sa prisutnim komorbiditetom imaju značajno duže trajanje HOBP ($8,05 \pm 4,38$) u odnosu na oboljele bez prisutnih komorbiditeta ($5,68 \pm 3,46$). Podaci su prikazani u Tabeli 13.

Tabela 14. Podaci o dužini pušenja (godine) i ukupnoj ekspoziciji duvanskom dimu (paklo/godine) u ispitivanoj (N=132) i kontrolnoj (N=114) grupi pušača

	Bolesnici	Kontrolna grupa (pušači)	Ukupno	P
	(n=132)	(n=114)	(n=246)	
Broj godina pušačkog staža ($\bar{x} \pm SD$)	$36,10 \pm 8,30$	$40,34 \pm 10,34$	$35,47 \pm 13,29$	$t = 3,572$; $p < 0,001$
Broj paklo/godina ($\bar{x} \pm SD$)	$54,59 \pm 29,98$	$45,49 \pm 17,48$	$50,37 \pm 25,34$	$t = 2,850$; $p=0,005$

Analiziranjem podataka o pušenju kod pušača i bivših pušača u ispitivanoj i kontrolnoj grupi pušača, utvrđena je značajna razlika u prosječnom broju godina pušačkog staža ($t=3,572$; $p<0,001$), sa značajno većim vrijednostima u kontrolnoj grupi ($40,34 \pm 10,34$) u odnosu na ispitivanu grupu bolesnika sa HOBP ($36,10 \pm 8,30$). Međutim, prosječan broj paklo/godina je značajno veći ($t=2,850$; $p=0,005$) u ispitivanoj grupi bolesnika ($54,59 \pm 29,98$) u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih ($45,49 \pm 17,48$), što pokazuje da su i pored značajno kraćeg tzv. pušačkog staža, bolesnici sa HOBP imali veću ukupnu ekspoziciju sastojcima duvanskog dima. Podaci su prikazani u Tabeli 14.

Tabela 15. Dužina pušačkog staža (godine) i broj paklo/godina u grupi oboljelih u odnosu na stadijum bolesti (N=150)

	Blaga/umjerena (n=45)		Teška (n=66)		Veoma teška (n=21)		Ukupno (n=132)		P
	N	%	N	%	n	%	n	%	
Broj godina pušačkog staža ($\bar{x} \pm SD$)	$34,67 \pm 9,34$		$37,14 \pm 7,69$		$35,90 \pm 7,60$		$36,10 \pm 8,29$		$F = 1,198$; $p = 0,305$
Broj paklo/godina ($\bar{x} \pm SD$)	$41,23 \pm 22,10$		$60,18 \pm 31,92$		$65,63 \pm 29,46$		$54,59 \pm 29,98$		$F = 7,772$; $p = 0,001$

Nije utvrđena značajna razlika u prosječnom trajanju pušačkog staža u odnosu na stadijum bolesti ($p = 0,305$), ali je, analiziranjem prosječnog broja paklo/godina, utvrđena značajna razlika između oboljelih sa različitim stadijumom bolesti ($F = 7,772$; $p = 0,001$), sa najmanjim prosječnim brojem kod pacijenata sa blagom ili umjerenom bolesti ($41,23 \pm 22,10$), zatim slijede pacijenti sa teškom bolesti ($60,18 \pm 31,92$), a najveći prosječan broj nađen je kod pacijenata sa veoma teškom bolesti ($65,63 \pm 29,46$). Podaci su prikazani u Tabeli 15.

4.3.2. Pasivno pušenje

Podaci o uticajima spoljašnje sredine obuhvatili su, pored pušačkog statusa ispitanika, i pasivno pušenje i izloženost noksama na radnom mjestu, za sve tri grupe ispitanika kao što je u metodu rada objašnjeno.

Ako u pogledu pasivnog pušenja uporedimo kontrolnu grupu sa grupom ispitanika oboljelih od HOBP, dobijamo podatke prikazane u Tabeli 16. Pasivno pušenje je prisutno kod nešto više od tri četvrtine oboljelih, od kojih su većina i aktivni pušači, što je značajno manje u odnosu na zastupljenost u kontrolnoj grupi (78,7% vs. 88,1%; $\chi^2 = 6,337$; $p=0,012$).

Tabela 16. Pasivno pušenje u grupi oboljelih (N=150) i kontrolnoj grupi (N=244)

Pasivni pušač	Ispitivana grupa (n=150)		Kontrolna grupa (n=244)		Ukupno (n=394)		p
	n	%	N	%	n	%	
Ne	32	21,3	29	11,9	61	15,5	$\chi^2 = 6,337$; $p = 0,012$
Da	118	78,7	215	88,1	333	84,5	
Ukupno	150	100,0	244	100,0	394	100,0	

Tabela 17. Učestalost pasivnog pušenja u odnosu na stadijum HOBP (N=150)

Pasivni pušač	Stadijum bolesti:								P
	Blaga/umjerenana (n=55)		Teška (n=71)		Veoma teška (n=24)		Ukupno (n=150)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ne	14	25,5	11	15,5	7	29,2	32	21,3	$\chi^2 = 2,877$; $p=0,237$
Da	41	75,4	60	84,5	17	70,8	118	78,7	
Ukupno	55	100,0	71	100,0	24	100,0	150	100,0	

Kao što se vidi u Tabeli 17, nije utvrđena značajna razlika u učestalosti pasivnog pušenja među oboljelima od HOBP u odnosu na stadijum bolesti ($p=0,237$).

4.3.3. Izloženost noksama na radnom mjestu

Kao drugi faktor rizika iz spoljašnje sredine za ispoljavanje bolesti, istraživali smo i eventualnu izloženost zagađenom vazduhu na radnom mjestu, bilo u otvorenom ili zatvorenom prostoru. Skoro svaki treći bolesnik sa HOBP bio je izložen noksama na radnom mjestu, što je oko četiri puta više u odnosu na učestalost u kontrolnoj grupi (29,3% vs. 7,4%; $\chi^2 = 3,773$; $p < 0,001$). Podaci su prikazani u Tabeli 18.

Tabela 18. Učestalost izloženosti noksama na radnom mjestu u ispitivanoj (N=150) i kontrolnoj (N=224) grupi

Izloženost noksama	Bolesnici (n=150)		Kontrolna grupa (n=244)		Ukupno (n=394)		p
	N	%	n	%	n	%	
Ne	106	70,7	226	92,6	332	84,3	$\chi^2 = 33,773$; $p < 0,001$
Da	44	29,3	18	7,4	62	15,7	
Ukupno	150	100,0	244	100,0	394	100,0	

Izloženost noksama u odnosu na stadijum HOBP

U grupi ispitanika oboljelih od HOBP, uporedili smo podatke o izloženosti noksama sa stadijumom bolesti koji im je dijagnostikovao po GOLD-u, i zapazili značajne razlike. Izloženost noksama na radnom mjestu se značajno razlikuje u odnosu na stadijum HOBP ($\chi^2 = 8,300$; $p = 0,016$), sa najmanjim brojem kod oboljelih sa blagim ili umjerenim stadijumom bolesti (16,4%), a najvećim brojem kod bolesnika sa veoma teškim stadijumom bolesti (45,8%). Podaci su prikazani u Tabeli 19.

Tabela 19. Učestalost izloženosti noksama na radnom mjestu u odnosu na stadijum HOBP (N=150)

Izloženost noksama	Stadijum bolesti:						Ukupno (n=150)		P
	Blaga/umjerena (n=55)		Teška (n=71)		Veoma teška (n=24)		n	%	
	n	%	N	%	n	%	n	%	
Ne	46	83,6	47	66,2	13	54,2	106	70,7	$\chi^2 = 8,300$; $p = 0,016$
Da	9	16,4	24	33,8	11	45,8	44	29,3	
Ukupno	55	100,0	71	100,0	24	100,0	150	100,0	

4.3.4. Stepen uhranjenosti

U Tabeli 20 predstavljen je stepen uhranjenosti kod ispitanika oboljelih od hronične opstruktivne bolesti pluća u odnosu na kontrolnu grupu, bez obzira na pušački status.

Tabela 20. Stepen uhranjenosti u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Stepen uhranjenosti	Bolesnici (n=150)		Kontrolna grupa (n=244)		Ukupno (n=394)		P
	N	%	n	%	n	%	
Pothranjenost	14	9,3	5	2,0	19	4,8	$\chi^2 = 25,063$; $p < 0,001$
Normalna uhranjenost	75	50,0	94	38,5	169	42,9	
Prekomjerna TM	46	30,7	82	33,6	128	32,5	
Gojaznost	15	10,0	63	25,8	78	19,8	

Utvrđena je značajna razlika u stepenu uhranjenosti između oboljelih i kontrolne grupe ($\chi^2 = 25,063$; $p < 0,001$). Svaki drugi oboljeli (50%) je normalno uhranjen, dok je u kontrolnoj grupi taj broj manji (38,5%). Svaki deseti oboljeli (10%) je gojazan što je značajno manje u odnosu na broj u kontrolnoj grupi (25,8%). Pothranjenih ima oko pet puta više u grupi oboljelih u odnosu na kontrolnu grupu (9,3% vs. 2,0%). Prekomjerna tjelesna masa je zastupljena kod oko trećine ispitanika u obje grupe (30,7% bolesnici, 33,6% kontrolna). Podaci su prikazani u Tabeli 20.

Tabela 21. Stepen uhranjenosti u ispitivanoj (N=150) i kontrolnim grupama pušača (N=114) i nepušača (N=130)

Stepen uhranjenosti	Ispitivana grupa (n=150)		Kontrolna-pušači (n=114)		Kontrolna-nepušači (n=130)		p ₁	p ₂	p ₃
	N	%	n	%	n	%			
Pothranjenost	4	9,3	5	4,4	0	0,0	$\chi^2 = 15,571$; $p = 0,001$	$\chi^2 = 27,692$; $p < 0,001$	$\chi^2 = 15,861$; $p = 0,001$
Normalna uhranjenost	30	50,0	36	31,6	58	44,6			
Prekomjerna	15	30,7	49	43,0	33	25,4			
Gojaznost	6	10,0	24	21,1	39	30,0			

Analiziranjem stepena uhranjenosti u grupi oboljelih od HOBP i kontrolnoj grupi, utvrđena je značajna razlika između oboljelih i kontrolne grupe pušača ($\chi^2 = 15,571$; $p = 0,001$), ispitivane i kontrolne grupe nepušača ($\chi^2 = 27,692$, $p < 0,001$), kao i između pušača i nepušača ($\chi^2 = 15,861$; $p = 0,001$) (Tabela 21). U grupi oboljelih od HOBP je svaki drugi ispitanik normalno uhranjen (50,0%), skoro svaki treći (30,7%) ima prekomjernu tjelesnu masu, a svaki deseti je pothranjen (9,3%) ili gojazan (10%).

Među pušačima je najveći broj ispitanika sa prekomjernom tjelesnom masom (43%), skoro svaki treći je normalno uhranjen (31,6%), svaki peti (21%) je gojazan, a najmanji broj je pothranjen (4,4%).

U grupi nepušača je najveći broj normalno uhranjenih (44,6%), a zatim po učestalosti slijede gojazni bolesnici, kojih ima oko trećine (30%). Prekomjernu tjelesnu masu ima svaki četvrti ispitanik (25,4%), a među nepušačima nema pothranjenih.

Tabela 22. Stepenu uhranjenosti u odnosu na stadijum hronične opstruktivne bolesti pluća (N=150)

Stepen uhranjenosti	Stadijum bolesti:								P
	Blaga/umjerena		Teška		Veoma teška		Ukupno		
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Pothranjenost	4	7,3	7	9,9	3	12,5	14	9,3	$\chi^2 = 2,613$; p=0,856
Normalna uhranjenost	30	54,5	32	45,1	13	54,2	75	50,0	
Prekomjerna	15	27,3	24	33,8	7	29,2	46	30,7	
Gojaznost	6	10,9	8	11,3	1	4,2	15	10,0	
Ukupno	55	100,0	71	100,0	24	100,0	150	100,0	

Skoro svaki deseti oboljeli (n=14; 9,3%) je pothranjen, svaki drugi je normalno uhranjen (n=75; 50%), skoro trećina ima prekomjernu tjelesnu masu (30,7%), a svaki deseti bolesnik je gojazan. Nije utvrđena značajna razlika u stepenu uhranjenosti u odnosu na stadijum bolesti ($\chi^2 = 2,613$; p=0.856). Podaci su prikazani u Tabeli 22.

Tabela 23. Indeks tjelesne mase (BMI) kod oboljelih od HOBP (N=150) i kontrolnoj grupi (N=244)

Grupa	n	Prosječna vrijednost	Medijana	SD	Minimum	Maximum
Bolesnici	150	24,54	24,12	4,63	16,98	38,10
Kontrolna	244	26,77	26,35	4,86	17,30	42,44
Ukupno	394	25,92	25,45	4,89	16,98	42,44

Analizom vrijednosti BMI, utvrđena je značajna razlika u prosječnim vrijednostima između dvije analizirane grupe (t = 4,508; p<0,001) sa značajno većim vrijednostima u kontrolnoj grupi (26,77 ± 4,86) u odnosu na ispitivanu grupu (24,54 ± 4,63). Podaci su prikazani u Tabeli 23.

Tabela 24. Indeks tjelesne mase (BMI) u grupi oboljelih od HOBP (N=150) i kontrolnim grupama pušača (N=114) i nepušača (N=130)

Grupa	N	Prosječna vrijednost	Medijana	SD	Min	Max
Bolesnici	150	24,54	24,12	4,63	16,98	38,10
Kontrolna-pušači	114	26,55	26,71	4,36	17,30	38,57
Kontrolna-nepušači	130	26,97	26,10	5,27	19,38	42,44
Ukupno	394	25,92	25,45	4,89	16,98	42,44

Utvrđena je značajna razlika u prosječnim vrijednostima BMI između ispitivane grupe bolesnika i kontrolne grupe zdravih, podijeljene u dvije podgrupe u odnosu na pušački status, sa značajno većim vrijednostima u kontrolnoj grupi nepušača ($F = 10,386$; $p < 0,001$). Podaci su prikazani u Tabeli 24. Daljom analizom su utvrđene značajne razlike između prosječnih vrijednosti BMI u ispitivanoj grupi bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu pušača ($p = 0,002$) i kontrolnu grupu nepušača ($p < 0,001$).

Analizirali smo i indeks tjelesne mase u odnosu na stadijume HOBP, dijagnostikovane po GOLD-u. Nije utvrđena značajna razlika ($p = 0,244$) u prosječnoj vrijednosti indeksa tjelesne mase u odnosu na stadijum bolesti (Tabela 25).

Tabela 25. Indeks tjelesne mase (BMI) u odnosu na stadijum hronične opstruktivne bolesti pluća (N=150)

Stadijum HOBP	n	Prosječna vrijednost	Medijana	SD	Minimum	Maximum
Blaga/umjerena	55	24,61	23,72	4,44	17,93	37,60
Teška	71	24,96	24,49	4,99	16,98	38,10
Veoma teška	24	23,13	22,91	3,72	17,30	30,80
Ukupno	150	24,54	24,12	4,63	16,98	38,10

4.4. Komorbiditet

Ispitali smo koje pridružene bolesti i sa kolikom učestalošću su prisutne kod oboljelih od HOBP i nalaz kod bolesnika uporedili sa onim u kontrolnim podgrupama pušača i nepušača. Učestalost komorbiditeta kod oboljelih i kontrolne grupe prikazana je u Tabeli 26.

Tabela 26. Učestalost komorbiditeta u ispitivanoj (N=150) i kontrolnoj (N=244) grupi

Komorbiditet	Bolesnici		Kontrolna		Ukupno		P
	n	%	N	%	n	%	
Nema	40	26,7	156	63,9	196	49,7	$\chi^2 = 51,609$; p<0,001
Ima	110	73,3	88	36,1	198	50,3	
Ukupno	150	100,0	244	100,0	394	100,0	

Komorbiditet je zastupljen kod skoro tri četvrtine oboljelih (73,3%), što je dva puta više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi (36,1%) ($\chi^2=51,609$; p<0,001). Podaci su prikazani u Tabeli 26.

Tabela 27. Učestalost pridruženih oboljenja/stanja u ispitivanoj (N=150) i kontrolnoj grupi "zdravih" (N=244)

Oboljenje/ Stanje*	Bolesnici	Kontrolna grupa	P
	%	%	
RI	10,7	1,6	$\chi^2 = 15,711$; p < 0,001
KVB	50,0	17,6	$\chi^2 = 46,415$; p < 0,001
Anemija	3,3	0,8	-
MetS i DM	24,0	4,9	$\chi^2 = 31,616$; p < 0,001
Karcinom	16,0	5,7	$\chi^2 = 11,226$; p = 0,001
DSM	3,3	4,9	$\chi^2 = 0,565$; p = 0,452
Ost	12,7	6,1	$\chi^2 = 5,007$; p = 0,025
Astenija	4,0	0,0	
Gojaznost	2,7	0,0	
Anks/Dep	4,7	1,2	$\chi^2 = 4,437$; p = 0,035
OSAS	2,0	0,8	
OB	2,0	2,0	

AC	0,7	0,0	
BT	2,0	0,4	
AIB	0,7	0,0	
GERB	4,0	3,7	$\chi^2 = 0,025;$ $p = 0,875$
OS	0,7	1,2	
UGI	0,0	1,2	

* **RI** – respiratorne infekcije, **KVB** – kardiovaskulane bolesti, **MetS i DM** metabolički sindrom i dijabetes melitus, **DSM** – disfunkcija skeletnih mišića, **Ost** – osteoporoza, **Anks/Dep** – anksioznost ili/i depresija, **OSAS** – sindrom opstruktivne sleep apneje (poremećaj disanja u spavanju), **OB** – očna bolest (glaukom, katarakta), **BT** bolest tiroidne žlijezde, **AIB** – autoimmune bolesti, **GERB** – gastro-ezofagelana refluksna bolest, **OS** oštećenje sluha, **UGI** – urogenitalne infekcije.

Oboljenja/stanja kod kojih je utvrđena značajna razlika u zastupljenosti su, redom od najveće ka najmanjoj učestalosti kardiovaskulane bolesti, poremećaj metabolizma masti i šećera, karcinomi, osteoporoza, respiratorne infekcije, anksioznost i depresija. Kardiovaskularne bolesti su zastupljene kod svakog drugog oboljelog što je značajno više u odnosu na kontrolnu grupu (17,6%; $p < 0,001$). Svaki četvrti oboljeli 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 je zastupljen kod svakog šestog oboljelog (16%), što je značajno više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi u cjelini $N=244$ (5,7%; $p=0,001$). Osteoporoza je utvrđena kod svakog osmog oboljelog (12,7%) što je dva puta više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi (6,1%; $p=0,025$). Svaki deveti oboljeli (10,7%) ima učestale respiratorne infekcije, što je značajno više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi pušača (1,6%; $p < 0,001$). Anksioznost i depresiju ima 4,7% oboljelih što je oko četiri puta više u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0,035$). Podaci su prikazani u Tabeli 27.

Tabela 28. Učestalost pridruženih oboljenja/stanja u ispitivanoj ($N=150$) i kontrolnim podgrupama pušača ($N=114$) i nepušača ($N=130$)

Oboljenje/ Stanje*	Bolesnici ($n=150$); %	Kontrolna- pušači ($n=114$); %	Kontrolna- nepušači ($n=130$) %	Bolesnici: kontrolna pušači	Bolesnici: kontrolna nepušači	Kontrolna pušači: kontrolna nepušači
RI	10,7	1,8	1,5	$\chi^2 = 8,098;$ $p = 0,004$	$\chi^2 = 9,647;$ $p = 0,002$	-
KVB	50,0	15,8	19,2	$\chi^2 = 33,223;$ $p < 0,001$	$\chi^2 = 28,718;$ $p < 0,001$	$\chi^2 = 0,495;$ $p = 0,481$
Anemija	3,3	1,8	-	-	-	-
MetS i DM	24,0	4,4	5,4	$\chi^2 = 18,995;$ $p < 0,001$	$\chi^2 = 18,566;$ $p < 0,001$	$\chi^2 = 0,130;$ $p = 0,719$
Karcinom	16,0	4,4	6,9	$\chi^2 = 8,935;$ $p < 0,001$	$\chi^2 = 5,519;$ $p < 0,001$	$\chi^2 = 0,723;$ $p = 0,719$

DSM	3,3	6,1	3,8	p = 0,003 $\chi^2 = 1,176$;	p = 0,019 $\chi^2 = 0,053$;	p=0,395 $\chi^2 = 0,684$;
Ost	12,7	5,3	6,9	p = 0,278 $\chi^2 = 4,141$;	p = 0,818 $\chi^2 = 2,553$;	p=0,408 $\chi^2 = 0,290$;
Astenija	4,0	0,0	0,0	p = 0,042 -	p = 0,110 -	p=0,590 -
Gojaznost	2,7	0,0	0,0	-	-	-
Anks/Dep	4,7	0,0	2,3	-	$\chi^2 = 1,125$;	-
OSAS	2,0	0,9	0,8	-	p = 0,289 -	-
OB	2,0	0,9	3,1	-	-	-
Alkoholizam	0,7	0,0	0,0	-	-	-
BT	2,0	0,0	0,8	-	-	-
AIB	0,7	0,0	0,0	-	$\chi^2 = 0,064$;	-
GERB	4,0	2,6	4,6	$\chi^2 = 0,368$	p = 0,800 -	-
OS	0,7	0,0	2,3	p = 0,544 -	-	-
UGI	0,0	0,0	2,3	-	-	-

* **RI** – respiratorne infekcije, **KVB** – kardiovaskularne bolesti, **MetS i DM** metabolički sindrom i dijabetes melitus, **DSM** – disfunkcija skeletnih mišića, **Ost** – osteoporoz, **Anks/Dep** – aksioznost i depresija, **OSAS** – sindrom opstruktivne sleep apneje (poremećaj disanja u spavanju), **OB** – očna bolest (glaukom, katarakta), **BT**- oboljenje tiroidne žlijezde, **AIB** – autoimmune bolesti, **GERB** – gastro-ezofagealna refluksna bolest, **OS** oštećenje sluha, **UGI** – urogenitalne infekcije.

Među podacima prikazanim u Tabeli 28, možemo uočiti da su najzastupljeniji komorbiditeti kardiovaskularne bolesti. Njih smo našli kod svakog drugog oboljelog, što je značajno više u odnosu na kontrolnu grupu pušača (15,8%; $p < 0,001$), odnosno, kontrolnu grupu nepušača (19,2%; $p < 0,001$). Kardiovaskularne bolesti su najbrojnije pridružene bolesti, ne uzimajući u obzir cor pulmonale, oboljenje koje nastaje kao komplikacija osnovne bolesti, koje je imalo 2,7% oboljelih.

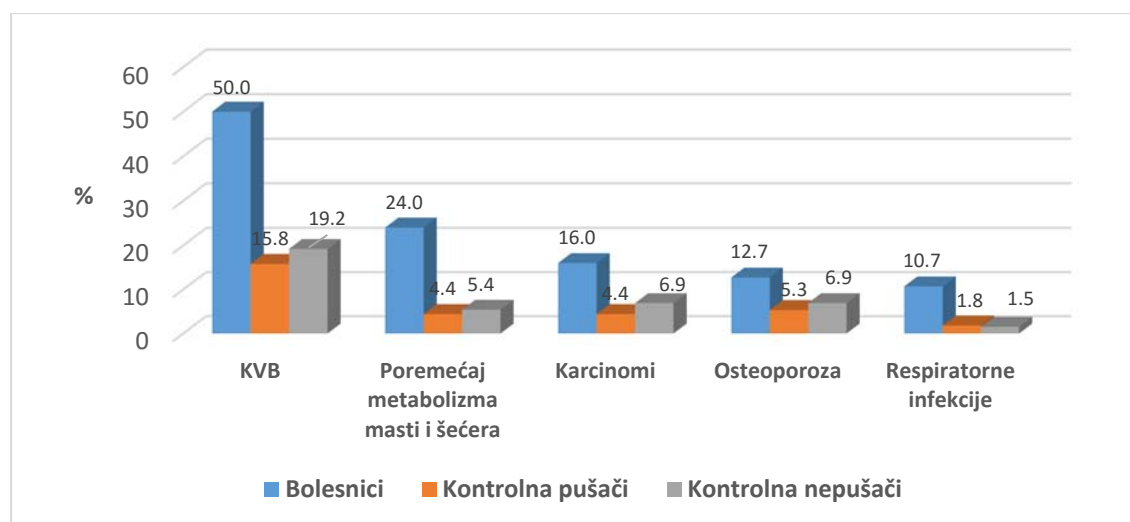
Na drugom mjestu po učestalosti je metabolički sindrom i dijabetes melitus, koje ima svaki četvrti oboljeli (24,0%), što je oko pet puta više u odnosu na kontrolnu grupu pušača (4,4%; $p < 0,001$), odnosno, oko četiri puta više u odnosu na kontrolnu grupu nepušača (5,4%; $p < 0,001$). Zatim slijede karcinom, osteoporoz i, na petom mjestu, respiratorne infekcije.

Maligni tumor kao komorbiditet imao je svaki šesti oboljeli (16%), što je značajno više u odnosu na broj u ispitivanoj grupi pušača (4,4%; $p = 0,003$), odnosno, nepušača (6,9%; $p = 0,019$).

Osteoporozu je zastupljena kod svakog osmog oboljelog (12,7%) što je značajno više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi pušača (5,3%; p=0,042).

Svaki deveti oboljeli (10,7%) imao je respiratornu infekciju, što je šest puta više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi pušača (1,8%; p=0,004), odnosno sedam puta više u odnosu na kontrolnu grupu nepušača (1,5%; p=0,002).

Pet pomenutih najčešćih komorbiditeta, za koja je utvrđena i značajna razlika u zastupljenosti u grupi oboljelih i kontrolnoj grupi u odnosu na pušački status, prikazana su na Grafikonu 4.



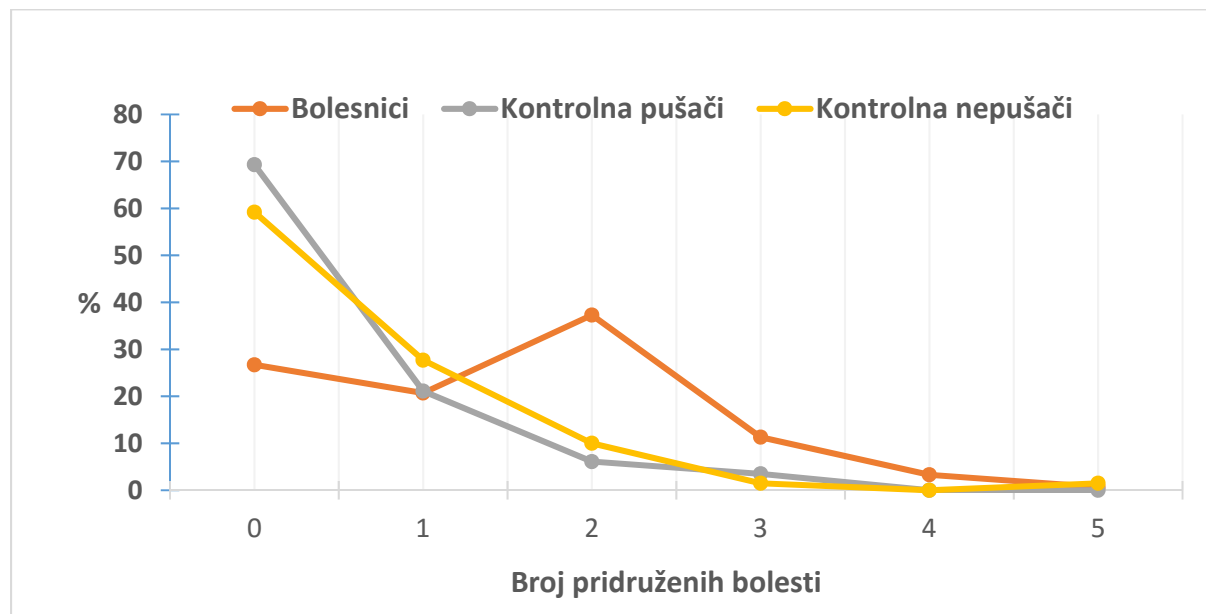
Grafikon 4. Pet najčešćih pridruženih oboljenja u ispitivanoj (N=150) i kontrolnim grupama pušača (N=114) i nepušača (N=130)

Tabela 29. Prisustvo komorbiditeta u ispitivanoj (N=150) i kontrolnoj grupi pušača (N=114) i nepušača (N=130)

Komorbiditet	Bolesnici		Kontrolna-pušači		Kontrolna-nepušači		Ukupno		P
	n	%	N	%	n	%	n	%	
Nema	40	26,7	79	69,3	77	59,2	196	49,7	$\chi^2 = 54,071$; p<0,001
Ima	110	73,3	35	30,7	53	40,8	198	50,3	
Ukupno	150	100,0	114	100,0	130	100,0	394	100,0	

Komorbiditet je nađen kod skoro tri četvrtine oboljelih (73,3%), što je značajno više u odnosu na broj u grupi pušača (40,8%) ($\chi^2=47,550$; p<0,001), odnosno, grupi nepušača (30,8%), ($\chi^2=30,360$; p<0,001). Nije utvrđena značajna razlika u prisustvu komorbiditeta između grupa „zdravih“ pušača i nepušača (p=0,102). Podaci su prikazani u Tabeli 29.

Neki od ispitanika su imali više od jedne pridružene bolesti. Detaljni podaci o broju komorbiditeta u tri grupe: ispitivanoj i kontrolnim grupama su prikazani na Grafikonu 5.

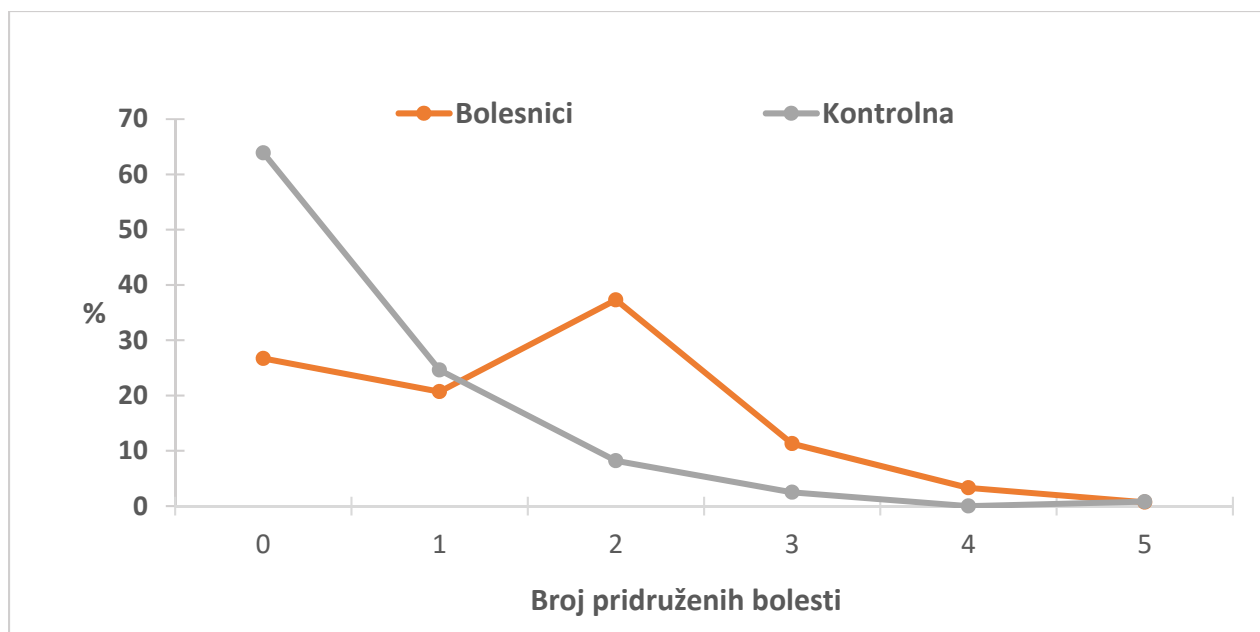


Grafikon 5. Učestalost komorbiditeta u grupi oboljelih od HOBP (N=150) i kontrolnim podgrupama pušača (N=114) i nepušača (N=130)

Tabela 30. Učestalost komorbiditeta u ispitivanoj (N=150) i kontrolnim podgrupama pušača (N=114) i nepušača (N=130)

Broj komorbiditeta	Bolesnici		Kontrolna-pušači		Kontrolna-nepušači		Ukupno		P
	n	%	N	%	N	%	n	%	
0	40	26,7	79	69,3	77	59,2	196	49,7	$\chi^2 = 87,774;$ $p < 0,001$
1	31	20,7	24	21,1	36	27,7	91	23,1	
2	56	37,3	7	6,1	13	10,0	76	19,3	
3 ili više	23	15,3	4	3,5	4	3,1	31	7,9	
Ukupno	150	100,0	114	100,0	130	100,0	394	100,0	

Učestalost komorbiditeta je značajno različita u odnosu na pušački status u kontrolnoj grupi u poređenju sa grupom oboljelih. Značajno je više komorbiditeta u grupi oboljelih u odnosu na grupu pušača ($\chi^2 = 61,38; p < 0,001$), odnosno kontrolnu grupu nepušača ($\chi^2 = 51,073; p < 0,001$). Dva pridružena oboljenja su zastupljena kod više od trećine oboljelih (37,3%), što je oko šest puta više u odnosu na kontrolnu grupu pušača (6,1%) i skoro četiri puta više u odnosu na kontrolnu grupu nepušača (10,0%). Tri ili više pridruženih oboljenja ima 15,3% oboljelih, što je oko četiri puta više nego u kontrolnoj grupi pušača (3,5%) i oko pet puta više u odnosu na kontrolnu grupu nepušača (3,1%). Kontrolna grupe pušača i nepušača se ne razlikuju međusobno po broju komorbiditeta ($p = 0,363$).



Grafikon 6. Broj komorbiditeta kod oboljelih od HOBP i kontrolnoj grupi

Zastupljenost više od jedne pridružene bolesti je predstavljena u Tabeli 31.

Tabela 31. Učestalost komorbiditeta u grupi oboljelih (N=150) i kontrolnoj grupi (N=244)

Broj komorbiditeta	Bolesnici		Kontrolna grupa		Ukupno		p
	N	%	N	%	n	%	
0	40	26.7	156	63.9	196	49.7	$\chi^2 = 84.594;$ $p < 0.001$
1	31	20.7	60	24.6	91	23.1	
2	56	37.3	20	8.2	76	19.3	
3 ili više	23	15.3	8	3.3	31	7.9	
Ukupno	150	100.0	130	100.0	394	100.0	

Broj komorbiditeta se značajno razlikuje između ispitivane i kontrolne grupe (Tabela 31). Broj ispitanika koji imaju dva oboljenja je oko četiri puta veći u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu (37,3% vs. 8,2%). Broj ispitanika koji imaju tri ili više oboljenja oko pet puta je veći u grupi oboljelih u odnosu na kontrolnu grupu (nepušača 15,3% vs. pušača 3,3%).

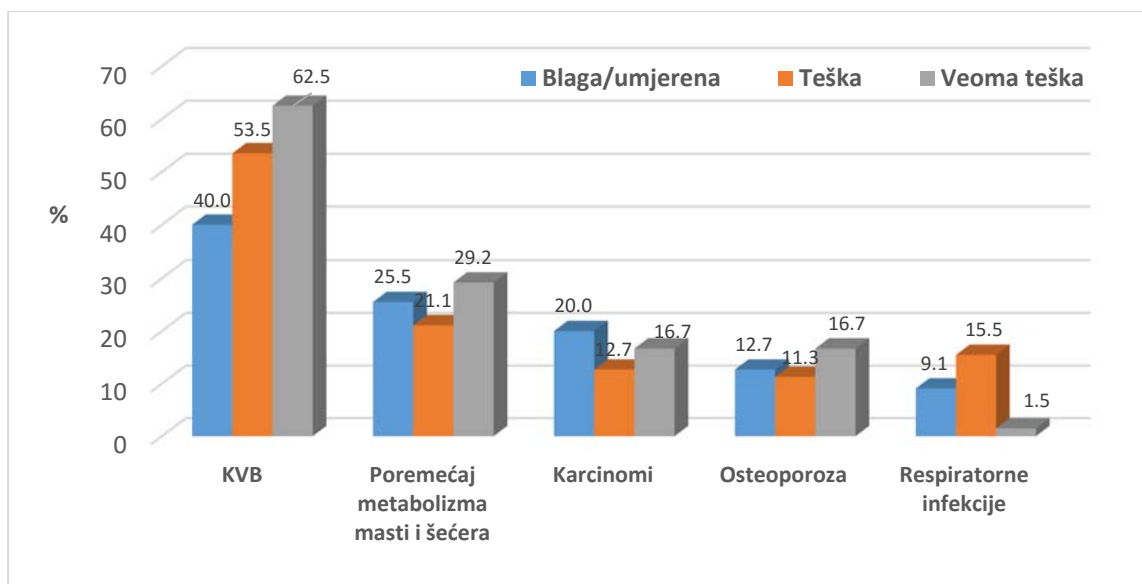
Pridružene bolesti i njihovu učestalost u odnosu na stadijume bolesti vidimo u Tabeli 32.

Tabela 32. Učestalost komorbiditeta u odnosu na stadijum HOBP (N=150)

Komorbiditet*	Stadijum bolesti:			p
	Blag/umjeren stadijum (n=55) %	Težak (n=71); %	Veoma težak (n=24) %	
RI	9,1	15,5	1,5	$\chi^2 = 4,745;$ $p = 0,093$
KVB	40,0	53,5	62,5	
Anemija	5,5	2,8	0,0	$\chi^2 = 4,052;$ $p = 0,132$
MetS/DM	25,5	21,1	29,2	
Karcinom	20,0	12,7	16,7	$\chi^2 = 0,736;$ $p = 0,692$
DSM	3,6	2,8	4,2	
Ost	12,7	11,3	16,7	$\chi^2 = 1,246;$ $p = 0,536$
Astenija	1,8	7,0	0,0	
Gojaznost	1,8	4,2	0,0	$\chi^2 = 0,473;$ $p = 0,789$
Anks+Dep	5,5	2,8	8,3	
OSAS	5,5	0,0	0,0	-
OB	1,8	1,4	4,2	-
Alkoholizam	1,8	0,0	0,0	-
BT	1,8	1,4	4,2	-
AIB	1,8			-
GERB	5,5	4,2	0,0	-
OS	1,8	0,0	0,0	-
UGI	0,0	0,0	0,0	-

* **RI** – respiratorne infekcije, **KVB** – kardiovaskulane bolesti, **MetS i DM** metabolički sindrom I dijabetes melitus, **DSM** – disfunkcija skeletnih mišića, **Ost** – osteoporoza, **Anks/Dep** – aksioznost ili/i depresija, **OSAS** – sindrom opstruktivne *sleep* apneje (poremećaj disanja u spavanju), **OB** – očna bolest (glaukom, katarakta), **BT** bolest tiroidne žlijezde, **AIB** – autoimmune bolesti, **GERB** – gastro-ezofagelana refluksna bolest, **OS** oštećenje sluha, **UGI** – urogenitalne infekcije.

Analiziranjem komorbiditeta, prikazanih u Tabeli 32, kod oboljelih od HOBP, nije utvrđena značajna razlika u odnosu na stadijum bolesti ni za jedno od oboljenja. Najčešća oboljenja su u svim stadijumima bolesti: kardiovaskularna, poremećaj metabolizma masti i šećera, karcinom, osteoproza i respiratorne infekcije (podaci su prikazani na Grafikonu 7). Nezavisno od kardiovaskularnog komorbiditeta, registrovanu sekundarnu plućnu hipertenziju i cor pulmonale imalo je 2,7% oboljelih od HOBP. Kod oboljelih u teškom stadijumu bolesti bila je zastupljena sa 4,7%.

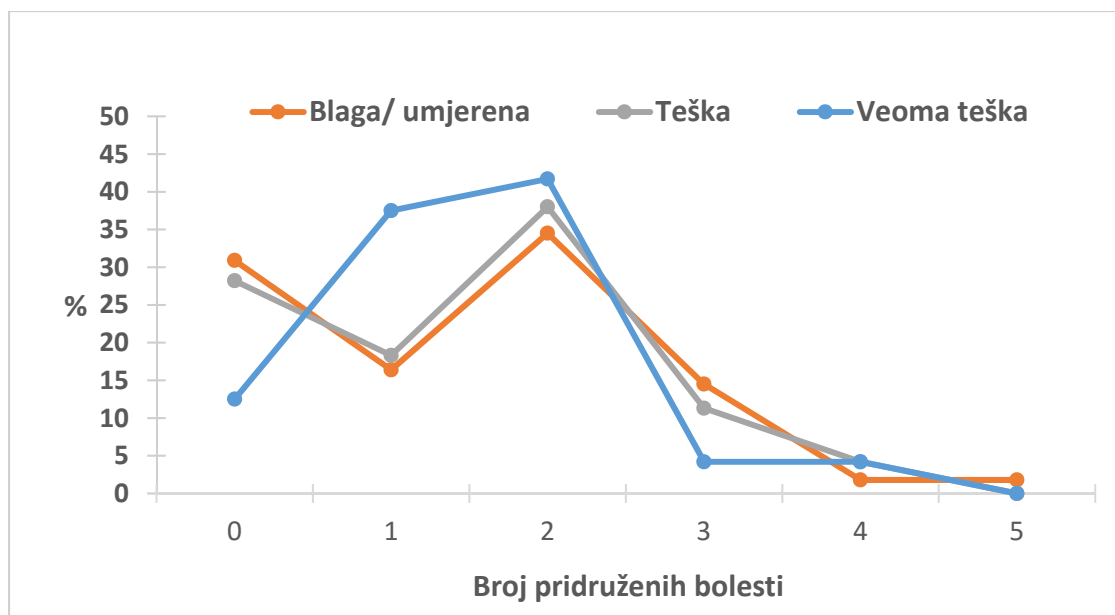


Grafikon 7. Najčešća pridružena oboljenja/stanja bolesnika u odnosu na stadijum HOBP (N=150)

Tabela 33. Prisustvo komorbiditeta u grupi oboljelih u odnosu na stadijum HOBP (N=150)

Komorbiditet	Stadijum bolesti:						Ukupno	P	
	Blaga/umjerena		Teška		Veoma teška				
	n	%	N	%	N	%	n	%	
Nema	17	30,9	20	28,2	3	12,5	40	26,7	$\chi^2 = 54,071$; p<0,001
Ima	38	69,1	51	71,8	21	87,5	110	73,3	
Ukupno	55	100,0	71	100,0	24	100,0	150	100,0	

Zastupljenost komorbiditeta se povećava sa težinom bolesti (69,1% blaga/umjerena; 71,8% teška; 87,5% veoma teška), ali ova razlika nije značajna ($\chi^2=3,051$; p=0,17; Tabela 33).



Grafikon 8. Učestalost komorbiditeta u odnosu na stadijum bolesti (N=150)

Detaljni podaci o broju oboljenja u tri stadijuma bolesti su prikazani na Grafikonu 8.

Grupisanjem učestalosti oboljenja u četiri kategorije dobijamo podatke prikazane u Tabeli 34.

Tabela 34. Učestalost komorbiditeta u odnosu na stadijum HOBP (N=150)

Broj komorbiditeta	Stadijum bolesti:						Ukupno	P
	Blaga/umjerena		Teška		Veoma teška			
	n	%	N	%	N	%		
0	17	30,9	20	28,2	3	12,5	40	$\chi^2 = 87,774;$ $p < 0,001$
1	9	16,4	13	18,3	9	37,5	31	
2	19	34,5	27	38,0	10	41,7	56	
3 ≤	10	18,2	11	15,5	2	8,3	23	
Ukupno	55	100,0	71	100,0	24	100,0	150	

Vidimo da se broj oboljelih koji imaju jedan komorbiditet povećava sa stadijumom bolesti (16,4%, 18,3% i 37,5% u stadijumima blaga/umjerena, teška i veoma teška bolest), kao i broj ispitanika sa dva oboljenja (34,5%, 38% i 41,7% u stadijumima blaga/umjerena, teška i veoma teška bolest).

Broj ispitanika koji imaju tri ili više oboljenja se smanjuje sa težinom bolesti (18,2%, 15,5% i 8,3%) u stadijumima blaga/umjerena, teška i veoma teška bolest), pri čemu nije utvrđena značajna razlika u broju komorbiditeta u odnosu na stadijum bolesti ($\chi^2 = 7,515;$ $p=0,276$). Podaci su prikazani u Tabeli 34.

4.5. Sistem krvnih grupa ABO i Rh

Utvrđili smo učestalost i distribuciju krvnih grupa ABO i Rh sistema kod obje grupe ispitanika (Tabela 35) i uporedili distribuciju krvnih grupa oboljelih od HOBP sa onom u opštoj populaciji (Tabela 39).

Tabela 35. Distribucija krvnih grupa ABO u ispitivanoj (N=150) i kontrolnoj (N=244) grupi

Krvna grupa	Bolesnici	Kontrolna grupa	Ukupno
	n (%)	n (%)	n (%)
AB	28 (18,7)	37 (15,2)	65 (16,5)
A	62 (41,3)	89 (36,5)	151 (38,3)
B	25 (16,7)	29 (11,9)	54 (13,7)
O	35 (23,3)	89 (36,5)	124 (31,5)
Ukupno	150 (100,0)	244 (100,0)	394 (100,0)

Analiziranjem distribucije krvnih grupa, utvrđena je značajna razlika u zastupljenosti u ispitivanoj i kontrolnoj grupi ($\chi^2=7,910$; $p=0,048$). Krvna grupa A je značajno više zastupljena u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu (41,3% vs. 36,5%), kao i AB krvna grupa (18,7% vs.15,2%), odnosno B krvna grupa (16,7% vs.11,9%). Podaci su prikazani u Tabeli 35.

Tabela 36. Zastupljenost krvnih grupa ABO u odnosu na Rh faktor u ispitivanoj (N=150) i kontrolnoj (N=244) grupi

Krvna grupa	Bolesnici	Kontrolna grupa	Ukupno
	n (%)	n (%)	n (%)
AB+	19 (12,7)	26 (10,7)	45 (11,4)
A+	48 (32,0)	71 (29,1)	119 (30,2)
B+	16 (10,7)	25 (10,2)	41 (10,4)
O+	26 (17,3)	70 (28,7)	96 (24,4)
SVEGA Rh+	109 (72,7)	192 (78,7)	301 (76,3)
AB-	9 (6,0)	11 (4,5)	20 (5,1)
A-	14 (9,3)	18 (7,4)	32 (8,1)
B-	9 (6,0)	4 (1,6)	13 (3,3)
O-	9 (6,0)	19 (7,8)	28 (7,1)
SVEGA Rh -	41 (27,3)	52 (21,3)	93 (23,6)
UKUPNO	150 (100,0)	244 (100,0)	394 (100,0)

Odnos zastupljenosti Rezus (Rh) faktora krvnih grupa, kod oboljelih i kontrolne grupe predstavljen je u Tabeli 36. U grupi oboljelih od HOBP, pozitivan Rh faktor je nađen u nešto manje od tri četvrtine ispitanih bolesnika (7,7%), odnosno u nešto više od tri četvrtine ispitanika kontrolnih grupa, pri čemu razlika u distribuciji Rh faktora između ove dvije grupe nije statistički značajna ($p = 0,172$).

Tabela 37. Zastupljenost krvnih grupa bolesnika u odnosu na stadijum bolesti (N=150)

Krvna grupa	Stadijum HOBP			Ukupno n (%)
	Blaga/umjerena n (%)	Teška n (%)	Veoma teška n (%)	
AB	13 (23,6)	12 (16,9)	3 (12,5)	28 (18,7)
A	11 (20,0)	30 (42,3)	21 (87,5)	62 (41,3)
B	18 (32,7)	7 (9,9)	0 (0,0)	25 (16,7)
O	13 (23,6)	22 (31,0)	0 (0,0)	35 (23,3)
Ukupno	55 (100,0)	71 (100,0)	24 (100,0)	150 (100,0)

Utvrđena je značajna razlika u zastupljenosti krvnih grupa u odnosu na stadijum bolesti ($\chi^2 = 41,652$; $p < 0,001$). Učestalost krvne grupe AB se smanjuje sa težinom bolesti (23,6% kod blage/ umjerene do 12,5% kod veoma teške bolesti). Zastupljenost krvne grupe A je najveća kod ispitanika u teškom stadijumu bolesti (87,5%), a najmanja kod ispitanika sa blagim i umjerenim stadijumom bolesti (20,0%). Krvne grupe B i O nijesu nađene kod ispitanika oboljelih od HOBP sa veoma teškim stadijumom bolesti. Podaci su prikazani u Tabeli 37.

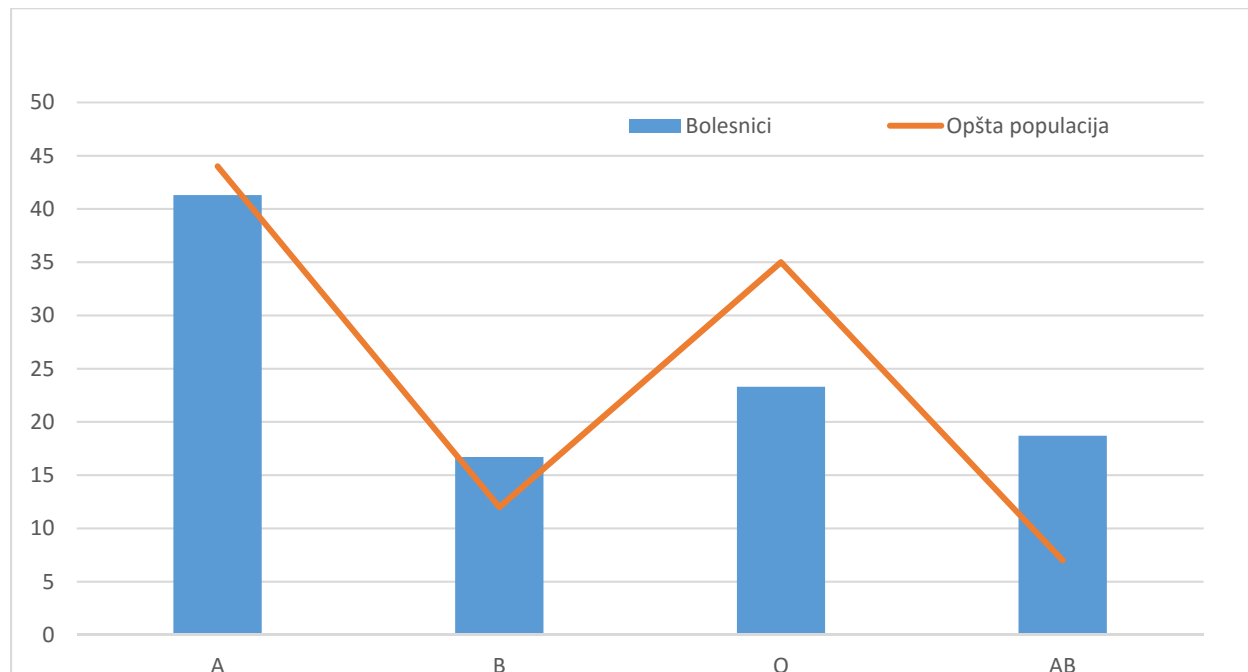
Tabela 38. Zastupljenost krvnih grupa ABO i Rh faktora bolesnika u odnosu na stadijum HOBP (N=150)

Krvna grupa	Stadijum HOBP			Ukupno n (%)
	Blaga/umjerena n (%)	Teška n (%)	Veoma teška n (%)	
AB+	9 (16,4)	8 (11,3)	2 (8,3)	19 (12,7)
A+	6 (10,9)	27 (38,0)	15 (62,5)	48 (32,0)
B+	15 (27,3)	1 (1,4)	0 (0,0)	16 (10,7)
O+	9 (16,4)	17 (23,9)	0 (0,0)	26 (17,3)
Rh+	39 (70,9)	53 (74,6)	17 (70,8)	109 (72,7)
AB-	4 (7,3)	4 (5,6)	1 (4,2)	9 (6,0)
A-	5 (9,1)	3 (4,2)	6 (25,0)	14 (9,3)
B-	3 (5,5)	6 (8,5)	0 (0,0)	9 (6,0)
O-	4 (7,3)	5 (7,0)	0 (0,0)	9 (6,0)
Rh-	16 (29,1)	18 (25,4)	7 (29,2)	41 (27,3)
Ukupno	55 (100,0)	71 (100,0)	24 (100,0)	150 (100,0)

Rh+ faktor je nađen kod tri četvrtine ispitanika sa teškom bolesti (74,6%), kod nešto manjeg broja pacijenata sa blagom ili umjerenom bolešću (70,9%), odnosno, veoma teškom bolešću (70,8%), pri čemu ova razlika u distribuciji nije statistički značajna ($p = 0,875$). Podaci su prikazani u Tabeli 38.

4.5.1. Učestalost krvnih grupa ABO u odnosu na opštu populaciju

Nađena je statistički značajna razlika u distribuciji krvnih grupa ABO sistema kod oboljelih od HOBP u odnosu na opštu populaciju.



Grafikon 9. Distribucija krvnih grupa ABO sistema kod oboljelih od HOBP (N=150) i u opštoj populaciji.

Značajnost nađenih razlika u distribuciji krvnih grupa bolesnika sa HOBP u odnosu na opštu populaciju je sledeća: krvna grupa A, $p=0,505$; krvna grupa B, $p=0,077$; krvna grupa O, $p=0,003$; krvna grupa AB, $p<0,001$.

Nađena je značajno različita distribucija krvnih grupa u uzorku oboljelih u odnosu na opštu populaciju (Grafikon 9). Objedinjene krvne grupe A, B i AB pokazuju dominantnu zastupljenost, kod oboljelih od HOBP u odnosu na O krvnu grupu. Najznačajnija razlika između oboljelih i opšte populacije je u zastupljenosti AB krvne grupe ($p<0,001$), a najmanja kod A krvne grupe ($p=0,505$). Krvna grupa O najmanje je zastupljena kod oboljelih od HOBP u odnosu na opštu populaciju ($p=0,03$). Bolesnici sa krvnom grupom A, naročito ako su Rh-negativni, imali su najniže vrijednosti $FEV_1\%FVC$ kao pokazatelja bronhoopstrukcije, dok je kod bolesnika sa grupom B plućna funkcija bila najviše očuvana.

Tabela 39. Učestalost krvnih grupa ABO sistema i Rh faktora u uzorku oboljelih od HOBP (N=150) i opštoj populaciji

Krvna grupa	Oboljeli od HOBP	Opšta populacija	p
A	41,3	44	0,505
A +	32	36	0,307
A-	9,3	8	0,557
B	16,7	14	0,077
B+	10,7	12	0,624
B-	6,0	2	0<0,001
O	23,3	35	0,003
O+	17,3	28	0,004
O-	6,0	7	0,631
AB	18,7	7	<0,001
AB+	12,7	6	0,001
AB-	6,0	1	<0,001
Rh+	72,7	82	0,00303
Rh-	27,3	18	0,00303

4.6. Homozigotno recesivne karakteristike

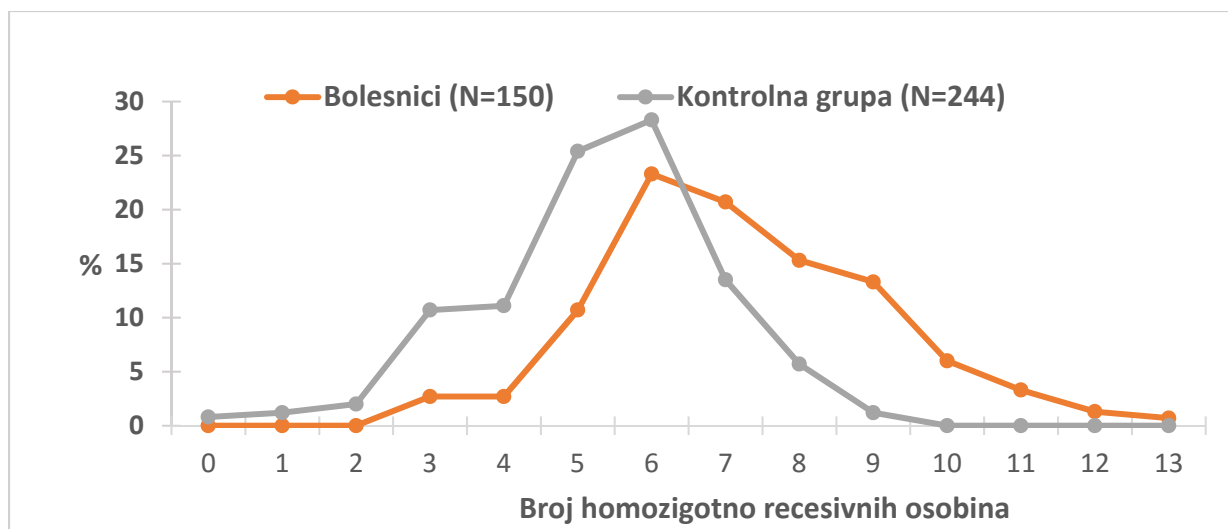
Metodom HRO (homozigotno-recesivne osobine) testa (218, 230) ispitivane su karakteristike determinisane genima na različitim hromozomima, zbog čega ih smatramo markerima tih, ali i susjednih poligenskih grupa gena. Skup ovih gena, fenotipski ispoljen homozigotno-recesivnim osobinama, može povećati predispoziciju za pojavu različitih bolesti, pa i HOBP.

U Tabeli 40 vidimo da je utvrđena značajna razlika u zastupljenosti sljedećih karakteristika: HRO 1, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17 između ispitivane i kontrolne grupe, pri čemu je svaka od navedenih karakteristika značajno više zastupljena u ispitivanoj grupi bolesnika sa HOBP, što je moglo da ukaže da oboljeli imaju veći stepen homozigotnosti u odnosu na osobe iz kontrolne grupe. Statistička analiza je to potvrdila (Grafikon 10). Utvrđena je značajna razlika u prosječnom broju HRO između analiziranih grupa ($t = 10,643$; $p < 0,001$) sa značajno većim vrijednostima u grupi oboljelih ($7,21 \pm 1,91$) u odnosu na kontrolnu grupu ($5,30 \pm 1,61$). Broj HRO ima interval varijacije od 3-13 u grupi oboljelih, a od 0-9 u kontrolnoj grupi. Više od polovine oboljelih (60,2%) ima sedam ili više osobina, što je tri puta više u odnosu

na kontrolnu grupu (20,4%). Svaki dvanaesti ispitanik u bolesničkoj grupi (8,0%), a tek svaki trideseti (3,3%) u kontrolnoj grupi ima HRO 1 – plavu kosu. Ova razlika je statistički značajna ($p = 0,038$). Oko dva puta više ispitanika iz grupe bolesnika ima HRO 4 – obrnut cvijet u kosi, u poređenju sa kontrolnom grupom (32,7% vs. 15,6%; $p < 0,001$). Isto važi za HRO 5 – mekana kosa (46,0% vs. 32,4%; $p = 0,007$), za HRO 6 – prava linija kose na čelu (24,7% vs. 12,2%; $p=0,002$), kao i za HRO 9 – plave oči (26,7% vs 13,5%; $p = 0,001$). Skoro svaki drugi ispitanik bolesničke grupe (48%) ima HRO 8 karakteristiku – uvo bez Darwinove kvržice, što je značajno više u odnosu na zastupljenost kod ispitanika kontrolne grupe (34%).

Tabela 40. Učestalost homozigotno-recesivnih osobina (HRO) kod bolesnika sa HOBP (N=150) i kontrolne grupe (N=244)

HRO	Bolesnici n (%)	Kontrolna grupa n (%)	Ukupno n (%)	χ^2	p
HRO 1	12 (8,0)	8 (3,3)	20 (5,1)	4,297	0,038
HRO 2	101 (67,3)	157 (64,3)	258 (65,5)	0,367	0,545
HRO 3	58 (38,7)	72 (29,5)	130 (33,0)	3,524	0,060
HRO 4	49 (32,7)	38 (15,6)	87 (22,1)	15,774	< 0,001
HRO 5	69 (46,0)	79 (32,4)	148 (37,6)	7,351	0,007
HRO 6	37 (24,7)	30 (12,3)	67 (17,0)	10,074	0,002
HRO 7	55 (36,7)	78 (32,0)	133 (33,8)	0,917	0,338
HRO 8	72 (48,0)	83 (34,0)	155 (39,3)	7,612	0,006
HRO 9	40 (26,7)	33 (13,5)	33 (13,5)	10,629	0,001
HRO 10	3 (2,0)	1 (0,4)	4 (1,0)	2,337	0,126
HRO 11	11 (7,3)	5 (2,0)	16 (4,1)	6,658	0,010
HRO 12	94 (62,7)	94 (38,5)	188 (47,7)	21,702	< 0,001
HRO 13	76 (50,7)	96 (39,3)	172 (43,7)	4,841	0,028
HRO 14	76 (50,7)	128 (52,5)	204 (15,8)	0,120	0,730
HRO 15	27 (18,0)	6 (2,5)	33 (8,4)	29,236	< 0,001
HRO 16	14 (9,3)	1 (0,4)	15 (3,8)	20,198	<
HRO 17	39 (26,0)	15 (6,1)	54 (13,7)	30,955	<
HRO 18	65 (43,3)	108 (44,3)	173 (43,9)	0,033	0,857
HRO 19	13 (8,7)	12 (4,9)	25 (6,3)	2,197	0,138
HRO 20	96 (64,0)	152 (62,3)	248 (62,9)	0,116	0,734
HRO 21	74 (49,3)	97 (39,8)	171 (43,4)	3,470	0,062



Grafikon 10. Broj prisutnih homozigotno-recesivnih osobina u bolesničkoj ($7,21 \pm 1,91$) i kontrolnoj ($5,30 \pm 1,61$) grupi ($p < 0,001$)

Učestalost HRO za tri uzorka ispitanika, grupu bolesnika i dvije podgrupe kontrone grupe – pušače i nepušače, u apsolutnim i procentualnim vrijednostima data je u Tabeli 41, kao i vrijednosti testiranja značajnosti razlika između grupa (χ^2).

Tabela 41. Zastupljenost homozigotno-recesivnih osobina (HRO) kod oboljelih od HOBP (N=150) i kontrolne grupe (N=244), prema pušačkom statusu zdravih ispitanika

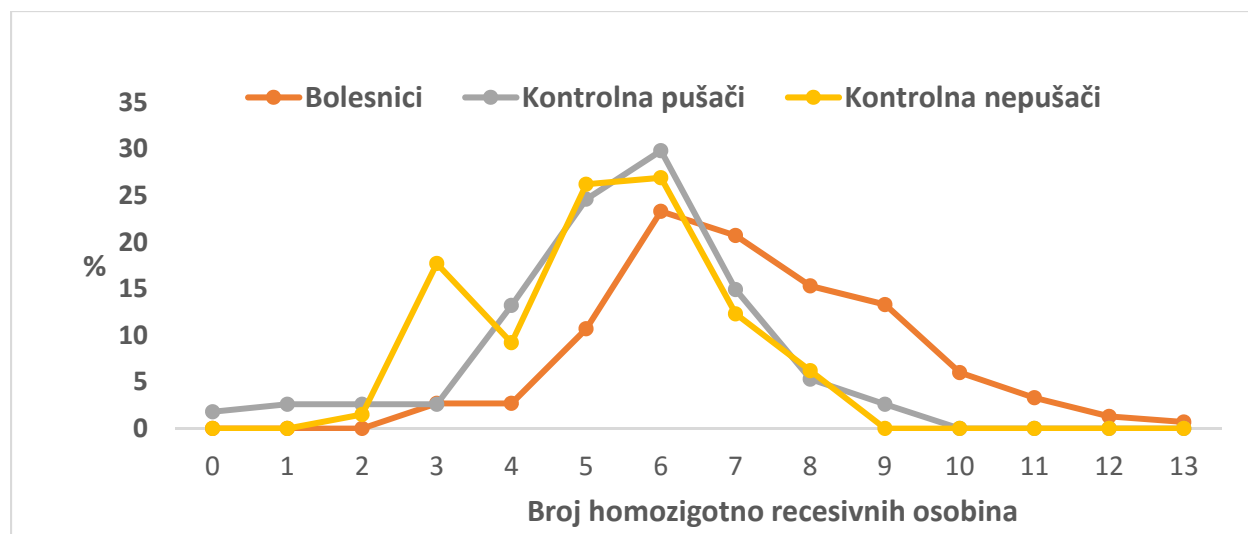
HRO	Bolesnici N (%)	Kontrolna (pušači)	Kontrolna (nepušači)	Bolesnici: Kontrolna pušači	Bolesnici: Kontrolna nepušači	Kontrolna pušači: Kontrolna nepušači
HRO 1	12 (8,0)	5 (4,4)	3 (2,3)	$\chi^2 = 1,404$; $p = 0,236$	$\chi^2 = 4,451$; $p = 0,035$	$\chi^2 = 0,827$; $p = 0,363$
HRO 2	101 (67,3)	74 (64,9)	83 (63,8)	$\chi^2 = 0,170$; $p = 0,680$	$\chi^2 = 0,376$; $p = 0,540$	$\chi^2 = 0,030$; $p = 0,862$
HRO 3	58 (38,7)	50 (43,9)	22 (16,9)	$\chi^2 = 0,723$; $p = 0,395$	$\chi^2 = 16,134$; $p < 0,001$	$\chi^2 = 21,187$; $p < 0,001$
HRO 4	49 (32,7)	29 (25,4)	9 (6,9)	$\chi^2 = 1,626$; $p = 0,202$	$\chi^2 = 28,103$; $p < 0,001$	$\chi^2 = 15,836$; $p < 0,001$
HRO 5	69 (46,0)	28 (24,6)	51 (39,2)	$\chi^2 = 12,809$; $p < 0,001$	$\chi^2 = 1,303$; $p = 0,254$	$\chi^2 = 5,970$; $p = 0,015$

HRO 6	37 (24,7)	8 (7,0)	22 (16,9)	$\chi^2 = 14,269$; p < 0,001	$\chi^2 = 2,511$;	$\chi^2 = 5,527$;
HRO 7	55 (36,7)	37 (32,5)	41 (31,5)	$\chi^2 = 0,50$;	p = 0,113 $\chi^2 = 0,813$;	p = 0,019 $\chi^2 = 0,024$;
HRO 8	72 (48,0)	40 (35,1)	43 (33,1)	p = 0,477 $\chi^2 = 4,421$;	p = 0,367 $\chi^2 = 6,408$;	p = 0,878 $\chi^2 = 0,109$;
HRO 9	40 (26,7)	10 (8,8)	23 (17,7)	p = 0,035 $\chi^2 = 13,510$; p < 0,001	p = 0,011 $\chi^2 = 3,217$;	p = 0,741 $\chi^2 = 4,132$;
HRO 10	3 (2,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	$\chi^2 = 0,547$;	p = 0,073 $\chi^2 = 2,628$;	p = 0,042 $\chi^2 = 1,145$;
HRO 11	11 (7,3)	0 (0,0)	5 (3,8)	p = 0,459 $\chi^2 = 8,723$;	p = 0,105 $\chi^2 = 1,572$;	p = 0,285 $\chi^2 = 4,476$;
HRO 12	94 (62,7)	53 (46,5)	41 (31,5)	p = 0,003 $\chi^2 = 6,868$;	p = 0,210 $\chi^2 = 27,027$; p < 0,001	p = 0,034 $\chi^2 = 5,734$;
HRO 13	76 (50,7)	51(44,7)	45 (34,6)	p = 0,009 $\chi^2 = 0,912$;	$\chi^2 = 7,312$;	p = 0,017 $\chi^2 = 2,607$;
HRO 14	76 (50,7)	59 (51,8)	69 (53,1)	p = 0,339 $\chi^2 = 0,03$;	p = 0,007 $\chi^2 = 0,162$;	p = 0,106 $\chi^2 = 0,043$;
HRO 15	27 (18,0)	4 (3,5)	2 (1,5)	p = 0,861 $\chi^2 = 13,125$; p < 0,001	p = 0,687 $\chi^2 = 20,326$; p < 0,001	p = 0,836 $\chi^2 = 0,983$;
HRO 16	14 (9,3)	1 (0,9)	0 (0,0)	$\chi^2 = 8,643$;	$\chi^2 = 12,772$; p < 0,001	p = 0,321 $\chi^2 = 1,145$;
HRO 17	39 (26,0)	10 (8,8)	5 (3,8)	p = 0,003 $\chi^2 = 12,719$;	$\chi^2 = 25,806$; p < 0,001	p = 0,285 $\chi^2 = 2,554$;
HRO 18	65 (43,3)	43 (37,7)	65 (50,0)	p < 0,001 $\chi^2 = 0,845$;	$\chi^2 = 1,244$;	p = 0,110 $\chi^2 = 3,713$;
HRO 19	13 (8,7)	5 (4,4)	7 (5,4)	p = 0,358 $\chi^2 = 1,868$;	p = 0,265 $\chi^2 = 1,131$;	p = 0,054 $\chi^2 = 0,130$;
HRO 20	96 (64,0)	63 (55,3)	89 (68,5)	p = 0,172 $\chi^2 = 2,064$;	p = 0,288 $\chi^2 = 0,618$;	p = 0,719 $\chi^2 = 4,505$;
HRO 21	74 (49,3)	45 (36,5)	52 (40,0)	p = 0,151 $\chi^2 = 2,543$;	p = 0,432 $\chi^2 = 2,451$;	p = 0,034 $\chi^2 = 0,007$;
				p = 0,111	p = 0,117	p = 0,933

Za 14 osobina (HRO 1, HRO 3, HRO 4, HRO 5, HRO 6, HRO 8, HRO 9, HRO 11, HRO 12, HRO 13, HRO 15, HRO 16, HRO 17 i HRO 18) nađena je značajna razlika između bar dvije grupe, pri čemu je najveća učestalost HRO u ispitivanoj grupi. Učestalost HRO 20 se značajno razlikuje samo između dvije kontrolne grupe pušača i nepušača. Analiziranjem HRO između bolesnika sa HOBP i kontrolne grupe u odnosu na pušački status (Tabela 41), nije utvrđena značajna razlika u zastupljenosti sledećih homozigotno-recesivnih osobina: HRO 2, HRO 7, HRO 10, HRO 14, HRO 18, HRO 19 i HRO 21.

Ako uporedimo oboljele od HOBP sa podgrupama kontrolne grupe formiranim u odnosu na pušački status (pušač/nepušač), nalazimo da su značajno ili visoko značajno zastupljenije HRO 5, HRO 6, HRO 8, HRO 9, HRO 11, HRO 12, HRO 15, HRO16 i HRO 17 u ispitivanoj grupi bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu pušača. U bolesničkoj grupi su takođe značajno ili visoko značajno zastupljenije HRO 1, HRO 3, HRO 4, HRO 8, HRO 12, HRO 13, HRO 15, HRO 16 i HRO 17 u odnosu na kontrolnu grupu nepušača.

Analiziranjem i poređenjem HRO kod pušača i nepušača kontrolne grupe, utvrđeno je da su HRO 3, HRO 4 i HRO 12 značajno zastupljenije u kontrolnoj grupi pušača, a HRO 5, HRO 6, HRO 9, HRO 11 i HRO 20 u kontrolnoj grupi nepušača.



Grafikon 11. Distribucija homozigotno-recesivnih osobina u ispitivanoj grupi bolesnika sa HOBP (N=150) i kontrolnim grupama zdravih pušača (N=114) i nepušača (N=130)

Na Grafikonu 11 je prikazana distribucija broja HRO u ispitivanoj i kontrolnoj grupi u odnosu na status (pušači/bivši pušači; nepušači). Interval varijacije broja HRO se kreće od 3-13 u grupi oboljelih, od 2-8 u kontrolnoj grupi nepušača, odnosno od 0-9 u kontrolnoj grupi pušača. Više od polovine oboljelih (60,6%) ima sedam ili više HRO, dok je to slučaj sa samo 22,6% ispitanika iz kontrolne grupe pušača i 18,4% ispitanika kontrolne grupe nepušača.

U kom broju je zastupljena svaka od 21 ispitivane homozigotno-recesivne osobine u odnosu na tri stadijuma bolesti, predstavili smo u Tabeli 42.

Tabela 42. Zastupljenost homozigotno-recesivnih osobina (HRO) u odnosu na stadijum hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP)(N=150)

HRO	Stadijum HOBP			χ^2	p
	Blaga/umjerena	Teška	Veoma teška		
	(n=55) n (%)	(n=71) n (%)	(n=24) n (%)		
HRO 1	3 (5,5)	6 (8,5)	3 (12,5)	1,164	0,559
HRO 2	36 (65,5)	48 (67,6)	17 (70,8)	0,224	0,894
HRO 3	17 (30,9)	25 (35,2)	16 (66,7)	9,687	0,008
HRO 4	14 (25,5)	22 (31,0)	13 (54,2)	6,436	0,040
HRO 5	22 (40,0)	27 (38,0)	20 (83,3)	16,080	0,001
HRO 6	15 (27,3)	15 (21,1)	7 (29,2)	0,941	0,625
HRO 7	19 (34,5)	27 (38,0)	9 (37,5)	0,170	0,918
HRO 8	25 (45,5)	36(50,7)	11 (45,8)	0,396	0,820
HRO 9	16 (29,1)	16 (22,5)	8 (33,3)	1,330	0,514
HRO 10	0 (0,0)	2 (2,8)	1 (4,2)	1,939	0,379
HRO 11	5 (9,1)	5 (7,0)	1 (4,2)	0,613	0,736
HRO 12	26 (47,3)	54 (76,1)	14 (58,3)	11,204	0,004
HRO 13	18 (32,7)	45 (63,4)	13 (54,2)	11,790	0,003
HRO 14	24 (43,6)	37 (52,1)	15 (62,5)	2,491	0,288
HRO 15	14 (25,5)	9 (12,7)	4 (16,7)	3,463	0,177
HRO 16	5 (9,1)	5 (7,0)	4 (16,7)	1,969	0,374
HRO 17	12 (21,8)	17 (23,9)	10 (41,7)	3,718	0,156
HRO 18	22 (40,0)	27 (38,0)	16 (66,7)	6,384	0,041
HRO 19	5 (9,1)	6 (8,5)	2 (8,3)	0,020	0,990
HRO 20	29 (52,7)	48 (67,6)	19 (79,2)	5,830	0,054
HRO 21	16 (29,1)	41 (57,7)	17 (70,8)	14,465	< 0,001

Utvrđena je značajna i visoko značajna razlika u zastupljenosti karakteristika HRO 3, HRO 4, HRO 5, HRO 12, HRO 13 i HRO 21 u odnosu na stadijum HOBP (Tabela 42), pri čemu su karakteristike HRO 3, HRO 4, HRO 5 i HRO 21 značajno zastupljenije kod veoma teške bolesti, dok su HRO 12 i HRO 13 značajno zastupljenije kod teške bolesti.

HRO 3, dva cvijeta u kosi, najzastupljenija je kod pacijenata sa veoma teškim stadijumom bolesti (66,7%), a najmanje sa blagom ili umjerenom bolesti (30,9%) (p=0,008).

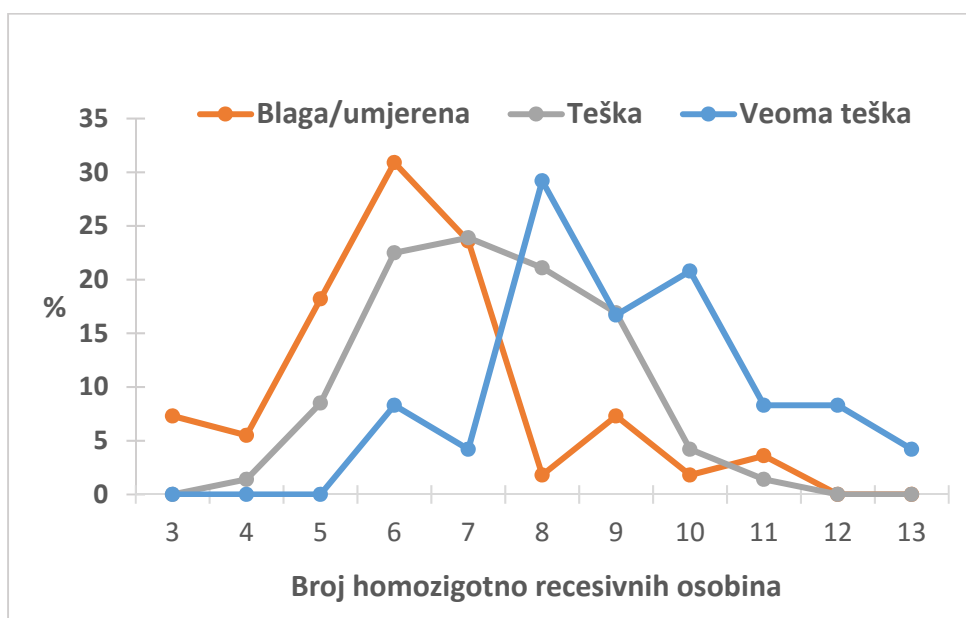
Obrnut cvijet u kosi – HRO 4, zastupljena je kod svakog drugog pacijenta sa veoma teškim stadijumom bolesti (54,2%), a najmanje kod onih sa blagom ili umjerenom bolešću (25,5%) (p=0,040).

Većina ispitanika sa veoma teškom bolešću (83,3%) ima mekanu kosu (HRO 5), što je značajno više u odnosu na zastupljenost ove osobine kod bolesnika sa blagom/umjerenom bolešću (40,0%) ili teškom bolešću (38,0%) ($p < 0,001$).

HRO 12, nesposobnost uzdužnog savijanja jezika, zastupljena je kod tri četvrtine ispitanika sa teškom bolesti (76,1%), što je značajno više u odnosu na zastupljenost kod ispitanika sa blagom ili umjerenom bolesti (47,3%), odnosno veoma teškom bolesti (58,3%) ($p = 0,004$).

Skoro dvije trećine ispitanika sa teškom bolesti (63,4%) ima HRO 13 – nesposobnost rolanja jezika, što je značajno više u odnosu na učestalost ove osobine kod bolesnika sa veoma teškom bolesti (54,2%), odnosno, blagom ili umjerenom bolesti (32,7%) ($p = 0,003$).

HRO 21 – ne osjeća gorak ukus PTC-a, je najzastupljenija kod bolesnika sa veoma teškom bolesti (70,8%), zatim sa teškom (57,7%), a najmanje sa blagom ili umjerenom bolešću (29,1%) ($p < 0,001$).



Grafikon 12. Učestalost homozigotno-recesivnih osobina kod oboljelih od HOBP u odnosu na stadijum bolesti (N=150)

Na Grafikonu 12 je prikazana distribucija HRO kod bolesnika sa HOBP u odnosu na stadijum bolesti. Broj HRO se kreće od 3-11 kod bolesnika sa blagim ili umjerenim stadijumom bolesti, od 4-11 kod onih sa teškim stadijumom bolesti, odnosno, od 6-13 kod bolesnika sa veoma teškim stadijumom bolesti. Više od polovine bolesnika sa blagim ili umjerenim stadijumom HOBP (61,9%) ima od 3-6 HRO, 56,3% onih sa teškim stadijumom ima od 4-7 HRO, dok više od polovine bolesnika sa veoma teškim stadijumom bolesti (58,4%) ima od 6-9 HRO. Ako analiziramo oboljele koji imaju osam ili više osobina, broj se značajno povećava sa stadijumom bolesti, od 14,5% kod pacijenata sa blagim ili umjerenim stadijumom, 43,6% kod onih sa teškim stadijumom do 87,5% bolesnika sa veoma teškim stadijumom bolesti.

4.7. Analiza karakteristika oboljelih od HOBP

4.7.1. Spirometrijski nalaz

Analiziranjem povezanosti starosti bolesnika i parametara spirometrije (Tabela 43), nije utvrđena značajna povezanost starosti i FVC ($r=-0,00$; $p=0,991$), starosti i FEV₁ ($r=0,054$; $p=0,514$) kao ni starosti i FEV₁%FVC ($r=-0,68$; $p=0,409$).

Tabela 43. Korelacija između starosti oboljelih, broja paklo/godina pušenja, dužine trajanja HOBP i parametara spirometrije (FVC, FEV₁, FEV₁%FVC) (N=150)

Karakteristike		Parametri spirometrije		
		FVC	FEV ₁	FEV ₁ %FVC
Starost	r	-0,001	0,054	-0,068
	p	0,991	0,514	0,409
Dužina trajanja bolesti	r	-0,035	-0,162	-0,228
	p	0,667	0,047	0,005
N ^o paklo/godina	r	-0,046	-0,213	-0,243
	p	0,576	0,009	0,003

Analiziranjem povezanosti broja paklo/godina i parametara spirometrije utvrđena je značajna povezanost paklo/godina i FEV₁ ($r=-0,213$; $p=0,009$), pri čemu ispitanici sa većim brojem paklo/godina imaju niže vrijednosti FEV₁, a isto važi za indeks FEV₁%FVC ($r=-0,243$; $p=0,003$). Nije utvrđena značajna povezanost između broja paklo/godina i FVC ($r=-0,046$; $p=0,576$).

Dužina trajanja bolesti je značajno povezana sa parametrima FEV₁ ($r=-0,162$; $p=0,047$) kao i indeksom FEV₁%FVC ($r=-0,228$; $p=0,005$), pri čemu su oba parametra niže vrijednosti kod bolesnika sa dužim trajanjem bolesti. Nije uočena značajna korelacija između trajanja bolesti i FVC ($r=-0,035$; $p=0,667$).

Tabela 44. Analiza parametara spirometrije u odnosu na pušenje, izloženost noksama, respiratornu insuficijenciju i komorbiditet (N=150)

Parametri spirometrije	Karakteristike	N	Prosjek	SD	Min	Max	p
FVC (%)	Pušenje						
	Nepušač	18	73,77	20,68	31,70	108,30	F=0,239; p=0,788
	Pušač	99	77,29	19,70	42,60	133,33	
	bivši pušač	33	76,61	20,11	37,40	121,00	
FEV ₁ (%)	Nepušač	18	46,81	15,70	21,80	66,30	F=0,877; p=0,418
	Pušač	99	45,71	14,94	20,50	83,80	
		bivši pušač	33	42,21	11,98	20,10	68,10

FEV ₁ %FVC	Nepušač	18	51,73	12,70	32,06	67,77	F=1,103; p=0,334
	Pušač	99	48,19	11,20	22,28	68,10	
	bivši pušač	33	46,70	12,18	26,35	69,68	
Izloženost noksama							
FVC (%)	Ne	106	77,33	18,72	40,40	133,30	t=0,584;
	Da	44	75,25	22,37	31,70	133,33	p=0,560
FEV ₁ (%)	Ne	106	46,88	14,13	20,50	83,80	t=2,415;
	Da	44	40,73	14,37	20,10	83,10	p=0,017
FEV ₁ %FVC	Ne	106	49,62	11,36	22,28	69,68	t=2,218;
	Da	44	45,07	11,69	25,17	69,68	p=0,028
Respiratorna insuficijencija							
FVC (%)	Ne	105	81,41	18,02	42,60	133,33	t=4,472;
	Da	45	65,77	19,62	31,70	121,00	p<0,001
FEV ₁ (%)	Ne	105	51,36	12,16	28,80	83,80	t=10,892;
	Da	45	30,42	6,48	20,10	56,20	p<0,001
FEV ₁ %FVC	Ne	105	51,69	10,03	25,17	69,68	t=6,120;
	Da	45	40,35	11,23	22,28	68,08	p<0,001
Komorbidity							
FVC (%)	Ne	40	78,75	19,17	40,40	133,30	t=0,757;
	Da	110	75,98	20,06	31,70	133,33	p=0,450
FEV ₁ (%)	Ne	40	47,08	13,81	21,00	83,70	t=1,028;
	Da	110	44,34	14,64	20,10	83,80	p=0,306
FEV ₁ %FVC	Ne	40	48,90	10,86	26,36	67,14	t=0,390;
	Da	110	48,06	11,91	22,28	69,68	p=0,697

Analiziranjem podataka prikazanih u tabeli 44, utvrđena je značajna razlika u prosječnim vrijednostima FEV₁ (%) u odnosu na izloženost noksama (t=2,415; p=0,017), kao i prosječne vrijednosti indeksa FEV₁%FVC (t=2,218; p=0,028), sa značajno nižim vrijednostima u grupi koja im je bila izložena.

Respiratorna insuficijencija je značajno povezana sa vrijednostima FVC, FEV₁ i FEV₁%FVC. Značajno niže vrijednosti FVC (t=4,472; p<0,001), kao i vrijednosti FEV₁ (t=10,892; p<0,001), odnosno FEV₁%FVC (t=6,120; p<0,001) su utvrđene kod bolesnika sa respiratornom insuficijencijom.

Analiziranjem parametara spirometrije u odnosu na pol, krvne grupe i stepen uhranjenosti (Tabela 45), utvrđena je visoko značajna razlika u prosječnim vrijednostima parametra FVC u odnosu na krvnu grupu (F=5,689; p=0,001), prosječnih vrijednosti parametra FEV₁ (F=7,719; p<0,001), kao i FEV₁%FVC (F=6,036; p=0,001).

Tabela 45. Analiza parametara spirometrije u odnosu na pol, krvnu grupu sistema ABO i indeks telesne mase (N=150)

Parametri spirometrije	Karakteristike	N	Prosjek	SD	Min	Max	p
FVC (%)	Muški	103	76,50	19,25	40,40	121,00	t=0,205
	Ženski	47	77,21	21,18	31,70	133,33	
FEV ₁ (%)	Muški	103	45,48	15,20	20,50	83,80	p=0,838 t=0,504
	Ženski	47	44,19	12,69	20,10	66,30	
FEV ₁ %FVC	Muški	103	47,23	11,34	22,28	68,10	p=0,615 t=1,663
	Ženski	47	50,61	11,98	26,89	69,68	
		Krvna grupa					
FVC (%)	AB	28	74,64	19,20	42,60	109,00	F=5,689; p=0,001
	A	62	72,39	19,89	31,70	117,00	
	B	25	90,61	20,11	55,70	133,33	
	O	35	76,14	15,83	51,50	104,10	
FEV ₁ (%)	AB	28	48,18	14,99	25,50	83,80	F=7,719; p<0,001
	A	62	39,00	14,58	20,10	83,10	
	B	25	52,48	10,31	30,50	79,20	
	O	35	48,07	12,36	30,60	78,70	
FEV ₁ %FVC	AB	28	53,58	12,25	26,89	69,68	F=6,036; p=0,001
	A	62	44,23	10,68	22,28	67,77	
	B	25	47,70	11,65	32,41	69,68	
	O	35	51,67	10,29	26,35	68,10	
		BMI					
FVC (%)	Pothranjen	14	79,88	20,17	31,70	108,30	F=1,375; p=0,253
	normalno	75	79,29	20,69	37,40	133,33	
	uهرانjen						
	Predgojaznost	46	72,33	18,39	41,30	106,40	
FEV ₁ (%)	Gojaznost	15	74,36	18,20	48,70	114,60	F=0,970; p=0,409
	Pothranjen	14	40,56	11,62	21,00	60,90	
	normalno	75	46,30	15,70	20,10	83,80	
	uهرانjen						
FEV ₁ %FVC	Predgojaznost	46	43,59	13,05	21,80	79,20	F=1,929; p=0,127
	Gojaznost	15	47,75	14,07	29,60	78,70	
	Pothranjen	14	42,96	13,11	25,17	67,77	
	normalno	75	47,86	11,75	22,28	69,68	
	uهرانjen						
	Predgojaznost	46	49,08	11,75	26,89	68,08	
	Gojaznost	15	52,95	6,79	41,24	61,91	

Najviše vrijednosti parametara FVC (%) i FEV₁ (%) su utvrđene u grupi oboljelih sa B krvnom grupom. Daljom analizom vrijednosti parametra FVC (%) utvrđene su značajno više prosječne vrijednosti kod pacijenata sa B krvnom grupom u odnosu na oboljele sa AB krvnom grupom (p=0,014) u odnosu na oboljele sa krvnom grupom A (p<0,001), odnosno oboljele sa O krvnom grupom (p=0,021).

Prosječne vrijednosti FEV₁ (%) su značajno niže kod oboljelih sa A krvnom grupom u odnosu na oboljele sa krvnom grupom AB (p=0,018) a posebno u odnosu na oboljele sa krvnom grupom B (p<0,001), kao i značajno niže vrijednosti u odnosu na oboljele sa O krvnom grupom (p=0,010).

Prosječne vrijednosti FEV₁%FVC su značajno niže kod oboljelih sa krvnom grupom A u odnosu na oboljele sa krvnom grupom AB (p=0,002), kao i oboljelih sa O krvnom grupom (p=0,010). Nije utvrđena značajna razlika u vrijednostima parametara spirometrije u odnosu na pol i stepen uhranjenosti.

4.7.2. Respiracijska insuficijencija

Respiracijska insuficijencija je prisutna kod svakog četvrtog bolesnika muškog pola (25,2%), a nešto češća kod oboljelih ženskog pola (40,4%), pri čemu ova razlika u distribuciji nije značajna (p=0,060). Analiziranjem prosječne starosti bolesnika sa respiratornom insuficijencijom (64,00 ± 8,45) i onih bez nje (65,14 ± 8,36), nije utvrđena značajna razlika (p=0,446). Podaci su predstavljeni u Tabeli 46.

Nije utvrđena značajna razlika ni u prosječnoj vrijednosti indeksa tjelesne mase - BMI (p=0,221) između oboljelih sa respiratornom insuficijencijom (23,83 ± 4,30) i onih bez respiratorne insuficijencije (24,84 ± 4,75).

Tabela 46. Respiratorna insuficijencija u odnosu na pol, starost i stepen uhranjenosti oboljelih od HOBP (N=150)

Karakteristike	Bez		Sa		P
	respiratorne insuficijencije		respiratornom insuficijencijom		
	N	%	n	%	
Pol					
Muški	77	74,8	26	25,2	χ ² = 3,543; p=0,060
Ženski	28	59,6	19	40,4	
Stepen uhranjenosti					
pothranjen	9	64,3	5	35,7	χ ² = 1,141; p=0,767
normalno uhranjen	51	68,0	24	32,0	
predgojaznost	33	71,7	13	28,3	
Gojaznost	12	80,0	3	20,0	
BMI	24,84±4,75		23,83±4,30		t=1,229;
(Mean±SD)					p=0,221
Starost	65,14±8,36		64,00±8,45		t=0,765;
(Mean±SD)					p=0,446

Tabela 47. Prisustvo respiratorne insuficijencije u odnosu na krvne grupe ABO oboljelih od hronične opstruktivne bolesti pluća (N=150)

Respiratorna insuficijencija	AB		Krvna grupa				Ukupno		P		
	A	B	O								
	n	%	N	%	n	%	N	%	n	%	
Ne	21	75,0	33	53,2	22	88,0	29	82,9	105	70,0	$\chi^2 = 15,253;$ $p=0,002$
da	7	25,0	29	46,8	3	12,0	6	17,1	45	30,0	
Ukupno	28	100,0	62	100,0	25	100,0	35	100,0	150	100,0	

Respiratorna insuficijencija je prisutna kod skoro polovine bolesnika sa krvnom grupom A (46,8%), kod svakog četvrtog sa krvnom grupom AB, zatim slijede oboljeli sa O krvnom grupom (17,1%), a najmanje je prisutna među oboljelima sa krvnom grupom B (12%). Podaci su prikazani u Tabeli 47, a dobijena razlika u distribuciji je statistički značajna ($\chi^2 = 15,253; p=0,002$).

4.8. Komorbiditet u odnosu na ostale karakteristike

Analiza komorbiditeta u odnosu na polnu, starostnu strukturu, kao i učestalost komorbiditeta u ispitivanoj i kontrolnim grupama dala je sljedeće rezultate.

Tabela 48. Učestalost komorbiditeta (%) u odnosu na polnu i starosnu strukturu bolesnika sa HOBP (N=150)

Grupa	Karakteristika	N	Broj komorbiditeta			P
			0	1-2	≥3	
Bolesnici	Pol					$\chi^2 = 9,255;$ $p=0,010$
	Muški	103	31,1	59,2	9,7	
	Ženski	47	17,0	55,3	27,7	F=2,896; $p=0,058$
	Starost (prosjek±SD)		64,5±7,4	64,5±8,6	63,1±9,2	
	Starosne kategorije					
	20-29	0	0,0	0,0	0,0	
	30-39	2	0,0	100,0	0,0	
	40-49	4	25,0	50,0	25,0	
	50-59	26	19,2	50,0	30,8	
	60-69	75	32,0	53,3	14,7	
70-79	41	24,4	73,2	2,4		
80-89	2			100,0		
Ukupno	150	40	87	23		
Pol						

Kontrolna- pušači	Muški	76	72,4	25,0	2,6	$\chi^2=1,213;$
	Ženski	38	63,2	31,6	5,3	
	Starost (prosjek±SD)		65,9±9,3	67,4±8,2	69,3±8,8	p=0,545
	Starosne kategorije					F=0,523;
	20-29		0,0	0,0	0,0	p=0,594
	30-39	1	100,0	0,0	0,0	
	40-49	3	66,7	33,3	0,0	
	50-59	22	77,3	18,2	4,5	
	60-69	42	66,7	31,0	2,4	
	70-79	41	65,9	29,3	4,9	
80-89	5	80,0	20,0	0,0		
Ukupno	114	79	31	4		
Kontrolna- nepušači	Pol					
	Muški	44	50,0	50,0	0,0	$\chi^2= 5,676;$
	Ženski	86	64,0	31,4	4,7	
	Starost (prosjek±SD)		68,3±7,7	68,2±8,8	77,3±5,0	p=0,059
	Starosne kategorije					F=2,385;
	20-29	1	100,0	0,0	0,0	p=0,096
	30-39	1	0,0	100,0	0,0	
	40-49	2	50,0	50,0	0,0	
	50-59	6	50,0	50,0	0,0	
	60-69	57	66,7	33,3	0,0	
70-79	59	52,5	42,4	5,1		
80-89	4	75,0	0,0	25,0		
Ukupno	130	77	49	4		

U Tabeli 48 je prikazana učestalost komorbiditeta u odnosu na polnu i starosnu distribuciju za analizirane grupe (oboljeli, kontrolna grupa pušači i kontrolna nepušači). Prisustvo tri ili više komorbiditeta je oko tri puta češće kod oboljelih žena u poređenju sa muškarcima (27,7% vs. 9,7%; p=0,010) dok ni u jednoj od kontrolnih grupa nije utvrđena značajna razlika u broju pridruženih oboljenja u odnosu na pol. Nije utvrđena značajna razlika u broju komorbiditeta u odnosu na starost ni u jednoj od analizirane tri grupe.

Tabela 49. Učestalost komorbiditeta (%) u odnosu na pasivno pušenje, izloženost noksama, BMI i krvne grupe ABO kod oboljelih od HOBP (N=150) i kontrolnim grupama pušača (N=114) i nepušača (N=130)

Grupa	Karakteristika	n	%		
			nema	ima	
Bolesnici	Pasivno pušenje				
	Ne	32	25,0	75,0	$\chi^2= 0,058; p=0,810$
	Da	118	27,1	72,9	

	Izloženost noksama				
	Ne	106	32,1	67,9	$\chi^2= 5,406$; $p=0,020$
	Da	44	13,6	86,4	
	BMI (prosjeak±SD)		25,4±3,9	24,2±4,9	$t=1,332$; $p=0,185$
	Krvna grupa				$\chi^2= 1,546$; $p=0,672$
	AB	28	35,7	64,3	
	A	62	25,8	74,2	
	B	25	24,0	76,0	
	O	35	22,9	77,1	
	Ukupno (n)	150	26,7	73,3	
Kontrolna - pušači	Pasivno pušenje				$\chi^2= 0,455$; $p=0,505$
	Ne	10	60,0	40,0	
	Da	104	70,2	29,7	
	Izloženost noksama				$\chi^2= 1,8763$; $p=0,184$
	Ne	105	67,6	32,4	
	Da	9	88,9	11,1	
	BMI (prosjeak±SD)		26,9±4,2	25,8±4,6	$t=1,201$; $p=0,232$
	Krvna grupa				$\chi^2= 5,433$; $p=0,143$
	AB	8	62,5	37,5	
	A	43	62,8	37,2	
B	19	57,9	42,1		
O	44	81,8	18,2		
	Ukupno	114	69,3	30,7	
Kontrolna - nepušači	Pasivno pušenje				$\chi^2= 0,016$; $p=0,898$
	Ne	19	57,9	26,3	
	Da	111	59,5	39,6	
	Izloženost noksama				$\chi^2= 0,054$; $p=0,816$
	Ne	121	59,5	40,5	
	Da	9	55,6	44,4	
	BMI (prosjeak±SD)		26,6±4,9	27,5±5,7	$t=1,035$; $p=0,303$
	Krvna grupa				$\chi^2= 11,284$; $p=0,010$
	AB	29	48,3	51,7	
	A	46	71,7	28,3	
B	10	90,0	10,0		
O	45	46,7	53,3		
	Ukupno	130	59,2	40,8	

Prisustvo komorbiditeta je analizirano u svakoj od tri grupe (bolesnici, kontrolna grupa – pušači, kontrolna – nepušači) u odnosu na pasivno pušenje, izloženost noksama, BMI i krvnu grupu Sistema ABO (Tabela 49). Utvrđena je značajna razlika u prisustvu komorbiditeta u odnosu na izloženost noksama u grupi oboljelih ($p=0,020$). Značajno je veće prisustvo komorbiditeta među oboljelima koji su bili izloženi noksama na radnom mjestu u odnosu na one koji to nisu (86,4% vs. 67,9%). Prisustvo komorbiditeta se značajno razlikuje u odnosu na krvnu grupu ispitanika iz kontrolne grupe nepušača ($p=0,010$). Nešto više od polovine ispitanika sa AB krvnom grupom (51,7%) i O krvnom grupom (53,3%) ima komorbiditet, što je značajno više u odnosu na prisustvo komorbiditeta kod ispitanika sa krvnom grupom B (10%), odnosno krvnom grupom A (28,3%).

4.9. Krvne grupe i faktori rizika u odnosu na ostale karakteristike

Analiziranjem podataka o BMI, krvnim grupama, izloženosti noksama i pasivnom pušenju u svakoj od analiziranih grupa [bolesnici, kontrolna grupa (aktivni pušači i nepušači)], u odnosu na pol, utvrđena je značajna razlika samo u distribuciji krvne grupe u odnosu na pol kod pušača u kontrolnoj grupi ($p=0,041$), kao i u izloženosti noksama na radnom mjestu u kontrolnoj grupi nepušača ($p=0,031$).

Tabela 50. Povezanost pola oboljelih od HOBP (N=150) sa krvnom grupom sistema ABO, BMI i izloženošću noksama u odnosu na kontrolne grupe pušača (N=114) i nepušača (N=130)

		Muški pol		Ženski pol		Ukupno			
		n	%	N	%	n	%		
Bolesnici	Krvna grupa								
	AB	17	16,5	11	23,4	28	18,7	$\chi^2=1,105;$ $p=0,776$	
	A	44	42,7	18	38,3	62	41,3		
	B	17	16,5	8	17,0	25	16,7		
	0	25	24,3	10	21,3	35	23,3		
		BMI (Mean±SD)	24,70±4,55		24,18±4,82				$t=0,645; p=0,520$
		Pasivni pušač							
		Ne	21	20,4	11	23,4	32	21,3	$\chi^2=0,175;$ $p=0,676$
		Da	82	79,6	36	76,6	118	78,7	
		Izloženost noksama							
	Ne	72	69,9	34	72,3	106	70,7	$\chi^2=0,093;$ $p=0,761$	
	Da	31	30,1	13	27,7	44	29,3		
Kontrolna -pušači	Krvna grupa								
	AB	3	3,9	5	13,2	8	7,0	$\chi^2=8,238;$ $p=0,041$	
	A	33	43,4	10	26,3	43	37,7		
	B	15	19,7	4	10,5	19	16,7		
	0	25	32,9	19	50,0	44	38,6		
		BMI	26,46±3,73		26,71±5,45				$t=0,286; p=0,775$
		Pasivni pušač							
		Ne	7	9,2	3	7,9	10	8,8	$\chi^2=0,055;$ $p=0,818$
		Da	69	90,8	35	92,1	104	91,2	
		Izloženost noksama							
	Ne	69	90,8	36	94,7	105	92,1	$\chi^2=0,543;$ $p=0,461$	
	Da	7	9,2	2	5,3	9	7,9		
Kontrolna -nepušači	Krvna grupa								
	AB	11	25,0	18	20,9	29	22,3		

A	13	29,5	33	38,4	46	35,4	$\chi^2=2,474;$ $p=0,480$
B	2	4,5	8	9,3	10	7,7	
O	18	40,9	27	31,4	45	34,6	
BMI	26,63 ±4,30		27,14±5,71				$t=0,526; p=0,600$
Pasivni pušač							
Ne	7	15,9	12	14,0	19	14,6	$\chi^2=0,089;$ $p=0,765$
Da	37	84,1	74	86,0	111	85,4	
Izloženost noksama							
Ne	38	86,4	83	96,5	121	93,1	$\chi^2=4,652;$ $p=0,031$
Da	6	13,6	3	3,5	9	6,9	

Među muškaracima u kontrolnoj grupi pušača najzastupljenija je krvna grupa A (43,4%), zatim slijedi O krvna grupa (32,9%), a najmanje je zastupljena AB krvna grupa (3,9%). Među ženama u kontrolnoj grupi pušača najzastupljenija je O krvna grupa (50%), zatim slijedi A krvna grupa (26,3%), a najmanje je zastupljena B krvna grupa (10,5%). Među ispitanicima kontrolne grupe nepušača izloženost noksama je oko četiri puta veća kod muškaraca u odnosu na žene (13,6% vs. 3,5%). Podaci su prikazani u Tabeli 50.

Tabela 51. Povezanost starosti oboljelih od HOBP (N=150) sa polom, krvnom grupom sistema ABO i izloženosti noksama u odnosu na kontrolnu grupu pušača (N=114) i nepušača (N=130)

	Oboljeli		Kontrolna pušači		Kontrolna nepušači	
	$\bar{X}\pm SD$	P	$\bar{X}\pm SD$	p	$\bar{X}\pm SD$	P
Pol						
Muški	66,33±7,57	$t=3,429;$ $p=0,001$	67,28±8,83	$t=1,442;$ $p=0,152$	72,14±6,68	$t=3,759;$ $p<0,001$
Ženski	61,45±9,15		64,71±9,21		66,70±8,32	
Krvna grupa						
AB	63,71±10,38	$F=1,591;$ $p=0,194$	67,75±11,09	$F=0,380;$ $p=0,768$	66,93±12,33	$F=1,337;$ $p=0,266$
A	63,56±8,32		66,58±7,88		67,61±6,48	
B	66,04±7,33		67,79±7,86		69,40±6,48	
O	66,97 ±7,09		65,43±10,21		70,33±6,51	
Pasivni pušač						
Ne	63,44±9,90	$t=1,038;$ $p=0,301$	65,60±11,60	$t=0,301;$ $p=0,764$	76,63±4,25	$t=5,089;$ $p<0,001$
Da	65,17±7,92		66,50±8,79		67,15±7,91	
Izloženost noksama						
Ne	65,49±8,11	$t=1,575$ $p=0,117$	66,60±9,09	$t=0,723;$ $p=0,471$	68,17±8,36	$t=1,880;$ $p=0,062$
Da	63,14±8,88		64,33±8,12		73,44±2,313	

Analiziranjem distribucije krvnih grupa, pušačkog statusa, izloženosti noksama u svakoj analiziranih grupa (oboljeli, kontrolna - pušači i kontrolna - nepušači), utvrđena je visoko značajna razlika u prosječnoj starosti u odnosu na pol u grupi oboljelih ($t=3,429$; $p=0,001$) i kontrolnoj grupi nepušača ($t=3,759$; $p<0,001$). Prosječna starost muškaraca iz grupe oboljelih ($66,33\pm 7,57$) je značajno veća u odnosu na prosječnu starost žena ($61,45\pm 9,15$). Utvrđena je i značajna razlika u prosječnoj starosti pasivnih pušača i nepušača u kontrolnoj grupi ($t=5,089$, $p<0,001$), pri čemu su značajno stariji ispitanici koji nisu pasivni pušači. Podaci su prikazani u Tabeli 51.

Tabela 52. Prosječna starost oboljelih od HOBP (N=150), kontrolnih grupe pušača (N=114) i nepušača (N=130) u odnosu na stepen uhranjenosti (N=150)

Grupa	Stepen uhranjenosti	n	Mean	Med	SD	Min	Max	P
Bolesnici	Pothranjen	14	62,29	7,09	63,50	42	71	F=1,019; p=0,386
	normalno	75	64,28	9,82	66,00	33	82	
	uhranjen							
	Predgojaznost	46	66,30	6,72	66,50	53	78	
	Gojaznost	15	65,13	5,44	65,00	53	73	
	Ukupno	150	64,80	8,38	65,00	33	82	
Kontrolna-pušači	Pothranjen	5	69,80	7,26	67,00	62	78	F=1,640; p=0,184
	normalno	36	63,81	10,20	65,00	35	82	
	uhranjen							
	Predgojaznost	49	67,27	8,59	67,00	48	84	
	Gojaznost	24	67,92	7,71	69,00	51	78	
	Ukupno	114	66,42	9,00	66,50	35	84	
Kontrolna-nepušači	Pothranjen	0	-	-	-	-	-	F=0,202; P=0,817
	normalno	58	69,03	7,43	70,50	47	84	
	uhranjen							
	Predgojaznost	33	67,97	6,83	66,00	50	78	
	Gojaznost	39	68,28	10,25	69,00	29	82	
	Ukupno	130	68,54	8,19	69,00	29	84	

Nije utvrđena značajna razlika u prosječnoj starosti ispitanika u odnosu na stepen uhranjenosti u nijednoj od analiziranih grupa.

Tabela 53. Učestalost HRO kod muškaraca i žena oboljelih od HOBP (N=150) i u kontrolnim grupama pušača (N=114) i nepušača (N=130) u odnosu na krvne grupe sistema ABO

Grupa	Krvne grupe	Muškarci			Žene		
		N	$\bar{X} \pm SD$	p	n	$\bar{X} \pm SD$	P

Bolesnici	AB	17	7,53± 2,24	F=4,453;	11	6,91 ±2,30	F=3,984;
	A	44	7,89± 1,79		18	8,06± 1,63	
	B	17	6,12± 1,96	p=0,006	8	6,00 ±0,53	p=0,014
	O	25	6,72± 1,77		10	6,50± 0,97	
Kontrolna pušači	AB	3	7,67± 1,15	F=2,378;	5	5,20± 2,39	F=0,717;
	A	33	5,27±1,40		10	6,10± 1,52	
	B	15	5,20± 2,11	p=0,077	4	4,75± 2,50	p=0,549;
	O	25	5,56±1,36		19	5,05± 2,07	
Kontrolna nepušači	AB	11	5,36±1,69	F=1,014;	18	4,61 1,61	F=2,682;
	A	13	4,31±1,25		33	5,731,23	
	B	2	5,00±0,00	p=0,397	8	5,381,51	p=0,052
	O	18	5,22±1,96		27	5,301,23	

Analiziranjem broja HRO u odnosu na pol i krvnu grupu za svaku od tri grupe ispitanika (bolesnici, kontrolna grupa - pušači, kontrolna - nepušači), utvrđena je značajna razlika u prosječnom broju HRO kod muškaraca (F= 4,453; p=0,006), kao i kod žena u odnosu na krvne grupe sistema ABO (F=3,984; p=0,014). U grupi bolesnika uočena je visoko značajno veća učestalost HRO kod muškaraca sa krvnom grupom A u odnosu na muškarce sa krvnom grupom B (t=3,362; p=0,001), a značajna razlika nađena je i kod žena ispitivane grupe (t=3,459; p=0,002). Nije utvrđena značajna razlika u prosječnom broju HRO kod muškaraca (p=0,077) kao ni kod žena (p=0,549) kontrolne grupe pušača. U njoj je utvrđen značajno veći prosječan broj HRO kod žena sa krvnom grupom AB u odnosu na žene sa krvnom grupom A (t=2,768; p=0,008). Nije utvrđena značajna razlika u prosječnom broju HRO kod muškaraca kontrolne grupe nepušača (p=0,397). Kod osoba ženskog pola sa krvnom grupom A, oboljelih od HOBP, analiza je pokazala najveću učestalost HRO (8,06±0,97) u odnosu na oboljele muškarce iste krvne grupe (7,89± 1,79). Najniži prosječan broj HRO imaju žene krvne grupe B (6,00±0,53), u poređenju sa oboljelim muškarcima iste krvne grupe (6,12±1,96). Razlike u prosječnom broju zastupljenih HRO u odnosu na pol zastupljene su i kod krvnih grupa AB i O, s tim što muškarci nosioci ovih krvnih grupa imaju veći broj HRO. Oboljeli muškarci krvne grupe O (6,72± 1,77), i krvne grupe AB (7,53± 2,24), imaju prosječno veću učestalost HRO u odnosu na žene O (6,50± 0,97) i AB krvne grupe (6,91 ±2,30).

Tabela 54. Povezanost broja HRO i Rh faktora bolesnika sa HOBP (N=150), kontrolne grupe pušača (N=114) i nepušača (N=130)

Rh faktor	Bolesnici			Kontrolna grupa-pušači			Kontrolna grupa-nepušači		
	n	$\bar{X} \pm SD$	P	N	$\bar{X} \pm SD$	p	N	$\bar{X} \pm SD$	P
Rh+	109	7,30±1,86	t=1,006;	97	5,39±1,74	t=0,173;	44	5,18±1,54	t=0,361;
Rh-	41	6,95±2,04		17	5,47±1,70		86	5,29±1,38	
			p=0,316			p=0,863			p=0,719

Nije utvrđena značajna razlika u prosječnom broju HRO u odnosu na Rh faktor ni u jednoj od tri analizirane grupe (Tabela 54).

4.10. Homozigotno recesivne karakteristike u odnosu na ostale karakteristike

Tabela 55. Povezanost broja HRO sa polom, starošću, krvnom grupom, stepenom uhranjenosti i izloženosti duvanskom dimu i drugim noksama u grupi bolesnika sa HOBP (N=150) i kontrolnim grupama pušača (N=114) i nepušača (N=130)

Karakteristike	Bolesnici			Kontrolna grupa-pušači			Kontrolna grupa-nepušači		
	n	$\bar{X} \pm SD$	p	n	$\bar{X} \pm SD$	p	n	$\bar{X} \pm SD$	P
Pol									
Muški	103	7,25±1,99	t=0,434;	76	5,45±1,59	t=0,382;	44	4,98±1,68	t=1,262;
Ženski	47	7,11±1,73	p=0,655	38	5,32±2,00	p=0,703	86	5,33±1,38	p=0,209
Starost									
<69	107	7,32±1,89	t=1,126;	68	5,24±1,73	t=1,267;	67	5,55±1,50	t=2,794;
70 i više	43	6,93±1,94	p=0,262	46	5,65±1,72	P=0,208	63	4,84±1,40	p=0,006
Krvna grupa									
AB	28	7,29±2,24		8	6,13±2,30		29	4,90±1,65	
A	62	7,94±1,74	F=7,856;	43	5,47±1,45	F=0,685;	46	5,33±1,38	F=0,547;
B	25	6,08±1,63	p=0,262	19	5,11±2,13	p=0,513	10	5,30±1,34	p=0,651
O	35	6,66±1,57		44	5,34±1,70		45	5,27±1,54	
Stepen uhranjenosti									
normalno	89	7,44±1,77		41	5,29±2,16		58	5,07±1,63	
uhranjen			F=1,676;			F=4,731;			F=1,841;
prekomjerna	46	6,91±1,99	p=0,191	49	5,22±1,49	p=0,206	33	5,48±1,44	p=0,441
Gojaznost	15	6,73±2,34		24	5,96±1,23		39	5,18±1,32	
Pasivno pušenje									
Ne	32	6,94±1,83	t=0,899;	10	5,00±2,36	t=0,772;	19	4,63±0,60	t=1,837;
Da	118	7,28±1,93	p=0,370	104	5,44±1,67	p=0,442	111	5,31±1,58	p=0,068
Izloženost noksama									
Ne	106	7,06±1,89	t=1,501;	105	5,45±1,76	t=1,501;	121	5,21±1,46	t=0,200;
Da	44	7,57±1,92	p=0,135	9	4,89±1,17	p=0,135	9	5,11±1,96	p=0,841

Analiziranjem povezanosti broja HRO sa polom, starošću, stepenom uhranjenosti, pasivnim pušenjem, izloženosti noksama na radnom mjestu u sve tri grupe (bolesnici, kontrolna grupa – pušači, kontrolna – nepušači), utvrđena je značajna razlika samo u odnosu na starost u kontrolnoj grupi nepušača (p=0,006), sa značajno većim prosječnim brojem HRO u starosnoj grupi do 69 godina (5,55±1,50) u odnosu na oboljele starosti 70 i više godina (4,84±1,40). Detaljni podaci su prikazani u Tabeli 55.

Tabela 56. Prosječna učestalost HRO u odnosu na prisustvo respiracijske insuficijencije kod oboljelih od HOBP (N=150)

Respiracijska insuficijencija	n	Prosječna vrijednos t	Medijana	SD	Minimum	Maximu m	P
Nema	105	6,78	7,00	1,73	3	11	t = 4,426;
Prisutna	45	8,20	8,00	1,95	4	13	
Ukupno	150	7,21	7,00	1,91	3	13	p < 0,001

Kao što je prikazano u Tabeli 56, prosječan broj HRO je značajno veći kod bolesnika sa prisutnom respiratornom insuficijencijom ($8,20 \pm 1,95$) u odnosu na bolesnike bez nje ($6,78 \pm 1,73$) ($t=4.426$; $p<0.001$).

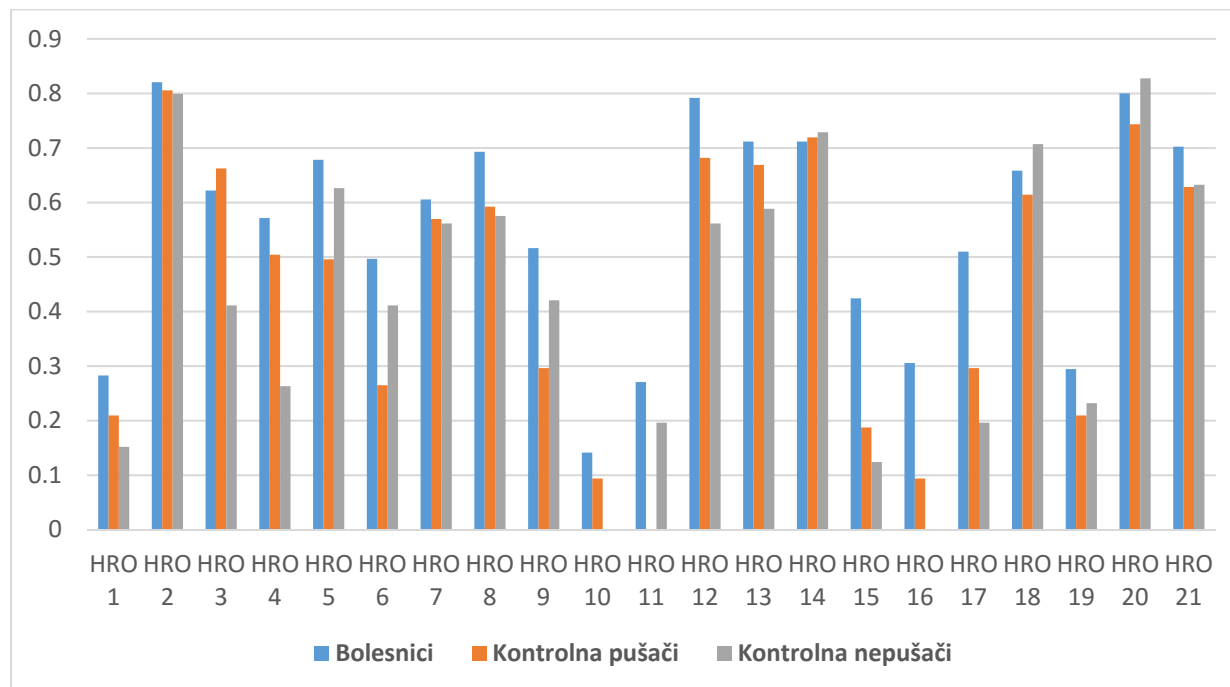
Tabela 57. Učestalost komorbiditeta i HRO u grupi oboljelih od HOBP (N=150) i kontrolnim grupama pušača (N=114) i nepušača (N=130) i u odnosu na stadijum bolesti kod oboljelih

Grupa		Komorbiditet		P
		nema	ima	
Kontrolna - pušači	114	5,25±1,64	5,74±1,90	t=1,402; p=0,164
Kontrolna - nepušači	130	5,10±1,34	5,36±1,67	t=0,955; p= 0,341
Bolesnici	150	7,05±1,92	7,26±1,91	t=0,605; p=0,564
Stadijum bolesti				
Blaga/umjerena	54	6,35±1,66	6,18±1,87	t=0,320; p=0,751
Teška	71	7,20±1,64	7,33± 1,40	t=0,344; p= 0,732
Veoma teška	24	10,00± 2,65	9,05±1,72	t=0,847; p=0,406

Analiziranjem broja HRO i prisustva komorbiditeta u svakoj od analiziranih grupa uočava se da je neznatno veći prosječan broj HRO kod ispitanika sa prisutnim komorbiditetom u odnosu na ispitanike bez komorbiditeta, ali dobijena razlika nije statistički značajna. Analiziranjem broja HRO za svaki stadijum bolesti pojedinačno, nije uočena značajna razlika u odnosu na prisustvo komorbiditeta (Tabela 67).

4.10.1. Učestalost recesivnih alela i Wahlund-ov efekat

Utvrđena je veća frekvencija recesivnog homozigota za analiziranu 21 osobinu u uzorku oboljelih od HOBP, u odnosu na kontrolnu grupu (i status pušača ili nepušača u njoj), kao i kod oboljelih u različitim stadijumima bolesti. Wahlund-ovom varijansom je procijenjena unutargrupna i međugrupna varijacija ispitivanih svojstava.



Grafikon 13. Učestalost recesivnih alela za 21 HRO u grupi bolesnika sa HOBP (N=150) i kontrolnim grupama pušača (N=114) i nepušača (N=130)

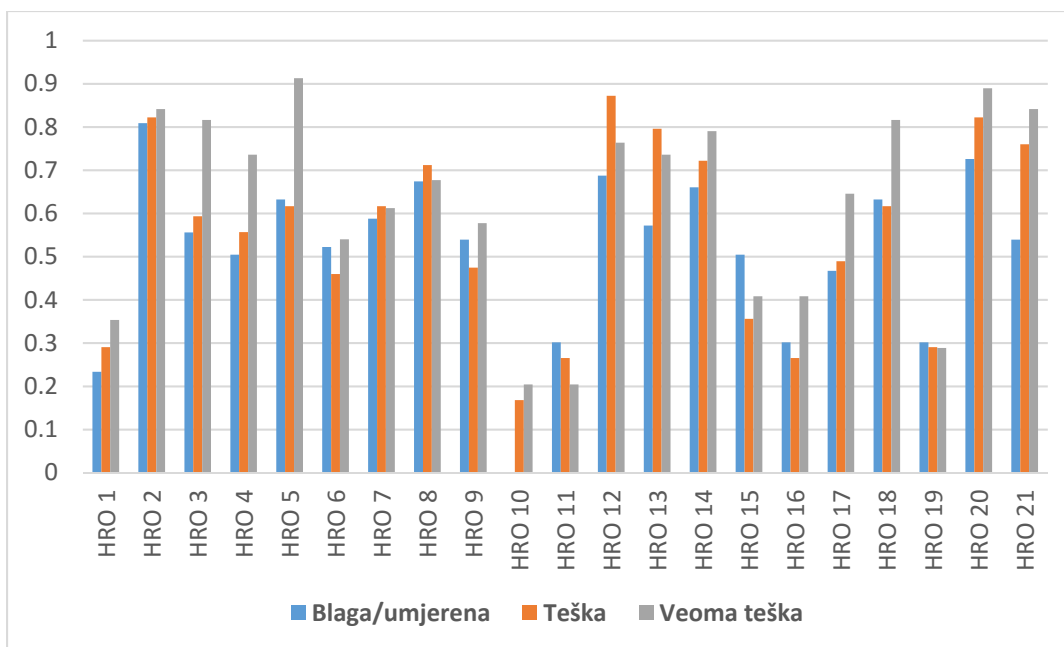
Na Grafikonu 13 su prikazane učestalosti recesivnih alela za 21 HRO u ispitivanoj grupi bolesnika, kontrolnoj grupi pušača i kontrolnoj grupi nepušača. Učestalost recesivnih alela se kreće od 0,14 – 0,52 u grupi bolesnika, od 0,09 – 0,81 u kontrolnoj grupi pušača i od 0 – 0,80 u kontrolnoj grupi nepušača. Rezultati dalje analize (Wahlund-ova varijansa; F_{st}), kao i prosječan broj HRO i međusobna poređenja u sve tri analizirane grupe prikazani su u Tabeli 58.

Tabela 58. Wahlund-ova varijansa (F_{st}); ukupan broj HRO u grupi bolesnika sa HOBP (N=150) i kontrolnim grupama pušača (N=114) i nepušača (N=130)

HRO	Bolesnici F_{st}	Kontrolna pušači F_{st}	Kontrolna nepušači F_{st}	Bolesnici: Kontrolna pušači (p^1)	Bolesnici: Kontrolna nepušači (p^1)	Kontrolna pušači: Kontrolna nepušači (p^1)
HRO 1	0,0073*	0,0252*	0,0056*			
HRO 2	0,0004*	0,0008*	0,0001*			
HRO 3	0,0018*	0,0443*	0,0633**			
HRO 4	0,0045*	0,0978**	0,0615**			
HRO 5	0,0344*	0,0030*	0,0174*			
HRO 6	0,0569**	0,0073*	0,0240*			
HRO 7	0,0013*	0,0020*	0,0001*			
HRO 8	0,0110*	0,0149*	0,0003*			
HRO 9	0,0503**	0,0092*	0,0168*			
HRO 10	0,0055*	0,0761**	0,0491*			
HRO 11	0,1566***	0,0078*	0,1087**			
HRO 12	0,0155*	0,0605**	0,0154*	t =7,918;	t =9,655;	t =0,950;
HRO 13	0,0022*	0,0168*	0,0069*	p <0,001	p <0,001	p =0,343
HRO 14	0,0001*	0,0003*	0,0001*			
HRO 15	0,0661**	0,1132**	0,0076*			
HRO 16	0,0702**	0,1803***	0,0491*			
HRO 17	0,0475*	0,1078**	0,0135*			
HRO 18	0,0021*	0,0028*	0,0096*			
HRO 19	0,0096*	0,0050*	0,0007*			
HRO 20	0,0045*	0,0012*	0,0105*			
HRO 21	0,0062*	0,0055*	0,0000*			
Ukupan broj HRO ($\bar{X} \pm SD$)	7,21±1,91	5,40±1,73	5,21±1,49			

¹poređenje prosječnog broja HRO između dvije grupe; * mala genetička diferencijacija; ** umjerena genetička diferencijacija, *** velika genetička diferencijacija

Umjerenu genetičku diferencijaciju između ispitivane grupe i kontrolne grupe pušača pokazala je HRO 15 (savijanje palca pod uglom > 45°), između ispitivane grupe i zdravih nepušača HRO 11 (grleno „R“), a između dvije kontrolne grupe zdravih pušača i nepušača HRO 4 (obrnut cvijet u kosi -Tabela 58).



Grafikon 14. Učestalost alela za 21 ispitanu HRO u grupi oboljelih od HOBP (N=150) u odnosu na stadijum bolesti

Na Grafikonu 14 su prikazane učestalosti recesivnih alela za 21 ispitivanu homozigotno recesivnu osobinu u ispitivanoj grupi oboljelih od HOBP u odnosu na stadijum bolesti. Učestalost recesivnih alela se kreće od 0 – 0,81 kod oboljelih sa blagim/umjerenim stadijumom bolesti, od 0,17 – 0,87 kod oboljelih sa teškim stadijumom i od 0,20 – 0,91 kod oboljelih sa veoma teškim stadijumom bolesti. Rezultati dalje analize (Wahlund-ova varijansa; F_{st}), kao i prosječan broj HRO ($\bar{X} \pm SD$) i međusobna poređenja u odnosu na stadijum bolesti prikazani su u Tabeli 59.

Analiziranjem prosječnog broja HRO utvrđena je visoko značajna razlika između tri grupe ispitanika ($F = 56,991$; $p < 0,001$). Daljom analizom je utvrđena i visoko značajna razlika u prosječnom broju HRO između grupe oboljelih ($7,21 \pm 1,91$) i kontrolne grupe pušača ($5,40 \pm 1,73$) ($t = 7,918$; $p < 0,001$), kao i između oboljelih i kontrolne grupe nepušača ($5,21 \pm 1,49$) ($t = 9,655$; $p < 0,001$) sa značajno većim prosječnim brojem HRO u grupi oboljelih od HOBP. Nije utvrđena značajna razlika u prosječnom broju HRO između pušača i nepušača u kontrolnoj grupi ($p = 0,343$).

Tabela 59. Wahlund-ova varijansa (F_{st}); ukupan broj HRO u grupi bolesnika sa HOBP u odnosu na stadijum bolesti (N=150)

HRO	Blaga/ umjerena (n=55); F_{st}	Teška (n=71); F_{st}	Veoma teška (n=24); F_{st}	Blaga/ umjerena: Teška (p^1)	Blaga/ umjerena: Veoma teška (p^1)	Teška: Veoma teška (p^1)
HRO 1	0,0042*	0,0174*	0,0045*			
HRO 2	0,0003*	0,0018*	0,0007*			
HRO 3	0,0014*	0,0788**	0,0598**			
HRO 4	0,0027*	0,0569**	0,0352*			
HRO 5	0,0003*	0,1119**	0,1219**			
HRO 6	0,0039*	0,0003*	0,0065*			
HRO 7	0,0009*	0,0006*	0,0000*			
HRO 8	0,0017*	0,0000*	0,0014*			
HRO 9	0,0042*	0,0015*	0,0106*			
HRO 10	0,0916**	0,1137**	0,0022*	t =3,656;	t =6,657;	t =5,104;
HRO 11	0,0016*	0,0126*	0,0052*	p <0,001	p <0,001	p <0,001
HRO 12	0,0496*	0,0073*	0,0197*			
HRO 13	0,0581**	0,0297*	0,0050*			
HRO 14	0,0044*	0,0212*	0,0064*			
HRO 15	0,0225*	0,0093*	0,0029*			
HRO 16	0,0016*	0,0124*	0,0228*			
HRO 17	0,0005*	0,0322*	0,0248*			
HRO 18	0,0003*	0,0424*	0,0492*			
HRO 19	0,0001*	0,0002*	0,0000*			
HRO 20	0,0132*	0,0431*	0,0092*			
HRO 21	0,0534**	0,1069**	0,0105*			
Ukupan broj HRO ($\bar{X} \pm SD$)	6,24±1,79	7,30±1,46	9,17±1,89			

¹poređenje prosječnog broja HRO osobina između dvije grupe * mala genetička diferencijacija; ** umjerena genetička diferencijacija, *** velika genetička diferencijacija

Prosječan broj HRO se značajno razlikuje između tri ispitivane grupe bolesnika ($F = 26,690$; $p < 0,001$) sa najnižom vrijednosti kod onih sa blagim ili umjerenim stadijumom HOBP ($6,24 \pm 1,79$), zatim slijede bolesnici sa teškim stadijumom ($7,30 \pm 1,46$), a najveći prosječan broj HRO imaju bolesnici sa veoma teškim stadijumom bolesti ($9,17 \pm 1,81$). Daljom analizom utvrđena je visoko značajna razlika u prosječnom broju HRO između ispitanika sa blago/umjerenom težinom bolesti u odnosu na one sa teškom ($t = 3,656$; $p < 0,001$), odnosno vrlo teškom bolesti ($t = 6,657$; $p < 0,001$), sa visoko značajno manjim prosječnim brojem HRO kod ispitanika sa blago/umjerenim stadijumom bolesti. Visoko značajno manji prosječan broj HRO je utvrđen kod oboljelih sa teškim stadijumom bolesti u odnosu na oboljele sa veoma teškim stadijumom bolesti ($t = 5,104$; $p < 0,001$). Zabilježena je umjerena genetička diferencijacija za osobine HRO 10 (daltonizam) i HRO 21 (nemogućnost osjećanja gorkog ukusa PTC-a) kod oboljelih u blagom/umjerenom i teškom stadijumu, a HRO 5 (mekana kosa), kod oboljelih u teškom i veoma teškom stadijumu bolesti.

5. DISKUSIJA

Rezultati naše populaciono-genetičke studije oboljelih od HOBP uz pomoć HRO-testa, kojim je analizirano preko 8000 svojstava, pokazali su značajnu razliku u broju nađenih HRO među oboljelima u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba, nezavisno od njihovog pušačkog statusa. Broj homozigotnih markera je značajno veći kod oboljelih od HOBP. Postojanje razlika u zastupljenosti nekih fenotipskih osobina u uzorku oboljelih u odnosu na kontrolni uzorak, i njihova povećana zastupljenost u težim stadijumima oboljenja, ukazuje ne samo na postojanje predispozicije za obolijevanje od HOBP već i za težinu bolesti.

Težina stadijuma oboljenja naših ispitanika korelira sa većim stepenom genetičke homozigotnosti, povećane homozigotne „uniformnosti“ nekih fenotipskih karakteristika. Kako neki geni mogu biti jačeg ili slabijeg pojedinačnog efekta, neke kombinacije gena imaju veći ili manji uticaj na pojavu i HOBP. Time pokazujemo mogućnost postojanja određenih fenotipova unutar uzorka oboljelih od HOBP, kao i u poređenju oboljelih sa kontrolnim uzorkom. Ovakvo remećenje genetičko-fiziološke homeostaze kao da čini povoljnu podlogu za ispoljavanje niza oboljenja, pa i HOBP (222, 237, 238, 262). Smanjena varijabilnost i uvećavanje nekih markera gena pokazuju da postoji razlika u ispoljavanju plejotropnog dejstva, čime bi mogli da utiču i na druge osobine čiji su dio HRO (237, 262-265).

Treba imati na umu da polimorfizam nije rezultat nasumice skupljenih selekciono neutralnih nasljednih činilaca već, naprotiv, posljedica nejednake aktivnosti selekcionih snaga prema genima čiji efekat diferencira ponašanje nosilaca prema raznovrsnim sredinskim uticajima. Zato naši podaci mogu da sugerišu postojanje različitog praga za ispoljavanje HOBP, ali i težine oboljenja. Kako se ukupni sredinski uticaji svode na podizanje specifične predispozicije iznad praga, prosječnog broja HRO u opštoj populaciji, moguće je da nam ukazuju ne samo na različitost praga za ispoljavanje HOBP, već i težine kliničke slike. Sam prag može biti usko ograničen, mada pokazuje individualno različite razmjere, odnosno, širinu ili zonu uticaja. U isto vrijeme i sredinski činioči bi djelovali samo kod jedinki, koje se u okviru normalne distribucije nalaze van granica područja praga kao funkcije poligenski određene predispozicije ne samo za obolijevanje, već i za teži ili blaži oblik ispoljavanja HOBP. Složenost povećava mogućnost da položaj samog praga ne bi bio određen jednom za svagda.

Rezultati naše studije se slažu sa rezultatima genetskih istraživanja drugih autora, koji su se bavili ispitivanjem humane homozigotnosti u različitim grupama oboljelih i zdravih i povezuju promijenjenu (bilo manju ili veću) recesivnu homozigotnost i varijabilnost sa predispozicijom za ispoljavanje oboljenja i težine oblika ispoljavanja (217-223, 225, 237, 238). Karan i saradnici nalaze značajno veći broj HRO, tj. povećan stepen homozigotnosti kod bolesnika sa koronarnom bolešću u odnosu na kontrolnu grupu zdravih (366), a Dimitrijević i saradnici povećanje homozigotnog recesivnog genetskog opterećenja kod djece sa febrilnim konvulzijama (367). I u drugim studijama, kod bolesnika sa različitim bolestima nađen je povećan stepen homozigotnosti - kod oboljelih od balkanske endemske nefropatije, šećerne bolesti, hronične limfatične leukemije, karcinoma materice, displazije kuka, moždanog udara, hipertenzije, kardiovaskularnih oboljenja i multiple skleroze (122, 217-223, 225, 237,

238, 253, 362-369), a smanjen ili isti broj HRO (uz različite distribucije) u grupama oboljelih od akutnog apendicitisa, bronhijalne astme, tuberkuloze, karcinoma pluća, grla (122) i dojke (120, 122, 217, 218, 366).

Upoređujući podatke o frekvenciji pojedinih od 21 ispitane HRO u kontrolnom uzorku i kod zdravih osoba našli smo usaglašenost sa rezultatima dosadašnjih radova iz ove oblasti na teritoriji Crne Gore (250, 251, 264, 364, 370). Takođe se dobijeni podaci uklapaju sa podacima za bosansko-hercegovačko područje (261, 292, 293, 301, 302, 309, 310, 317) i prethodnim mnogobrojnim radovima istraživača sa područja Srbije (217-223, 225, 238, 253). Treba imati u vidu da, s obzirom na starosnu strukturu ispitanika, ne možemo isključiti moguće promjene nastale tokom života na neke od korišćenih homozigotno recesivnih osobina (213, 288, 371). Međutim, neke od osobina (oblik ivice kose na čelu, boja očiju, tip ušnog privjeska, sposobnost osjećanja ukusa PTC-a) nemaju tendenciju promjene tokom života, a one su se uglavnom i pokazale kao bar duplo više zastupljene u ispitivanoj grupi oboljelih od HOBP.

Interesantno je da je prisustvo nekih homozigotnih karakteristika, od 21 ispitivane, kod oboljelih pušača i ispitanika kontrolne grupe pušača različito. Oboljeli pušači imaju značajno ili visoko značajno više zastupljenih devet od 21 ispitivane HRO, što bi moglo da govori u prilog genetskoj predispoziciji za obolijevanje pušača od HOBP. Oboljeli pušači i "zdravi" pušači iz kontrolne grupe, razlikuju se u preko 40% HRO. Od tih devet HRO, sedam markera je u regionu glave (33,33%). I ovi podaci idu u prilog činjenicama o različitim predispozicijama i izmijenjoj homeostazi, koja se manifestuje i morfo-fiziološkim karakteristikama.

Da genetska podloga ima značajan uticaj na ispoljavnje HOBP pokazuje sve veći broj studija koje ističu različite gene povezane sa ovom bolešću, kao i veliki broj studija o pozitivnoj porodičnoj anamnezi za HOBP (29, 63, 124-154, 372-375). Studija Hersha-a pokazuje zastupljenost od 43% oboljelih od HOBP u porodici (372). Značajnu učestalost HOBP u porodici pokazuju i dvije genetske studije realizovane u Kini, sa frekvencom učestalosti od 11,86% i 17% u porodičnoj anamnezi (373, 374). Da postoji korelacija između obolijevanja od HOBP jednog od bioloških roditelja, sa povećanim rizikom za nastanak HOBP kod ispitanika koji su u ranom djetinjstvu bili usvojeni, pokazala je longitudinalna opservaciona studija u Švedskoj (375). Sva ova istraživanja upućuju na to da kombinacija različitih uticaja i faktora, uz genetsku predispoziciju dovodi do nastanka i razvoja HOBP. I naši podaci na bazi HRO, genskih markera registrovanih u OMIM bazi, sa ostalim podacima iz ove studije (ABO krvne grupe, status pušača, nokse, BMI) upućuju na sadejstvo različitih faktora koji povećavaju homozigotnost i remete homeostazu, čime se povećava rizik za obolijevanje od HOBP. Morfo-fiziološki odgovor organizma na kombinovano dejstvo različitih faktora (domaćina i sredine), prevashodno na genetski kontrolisane biohemijske procese, upućuje na postojanje različitog opsega mogućnosti i predispozicija za definisanje fiziološki zdravog ili oboljelog stanja. Značajna razlika u zastupljenosti HRO kod oboljelih od HOBP i kontrolnog uzorka (pušača i nepušača) ističe mogućnost predispozicije koja korelira sa različitim kombinacijama poligena kod različitih osoba, što bi moglo ukazivati i na različite fenotipove kod oboljelih od HOBP i, unutar grupe, oboljelih u odnosu na stadijum oboljenja u poređenju sa kontrolnom grupom. Kao da određeni geni favorizuju neke ispoljene fenotipove koji su

različiti kod oboljelih u odnosu kontrolni uzorak, što opet upućuje na individualne razlike u adaptaciji i odgovoru organizma na kumulativna ili zbirna dejstva. Različiti geni sa različitim (većim ili manjim) udjelom uključeni su u nastanak oboljenja kao i u ispoljavanje stepena njegove težine, koji se u našem istraživanju mogu dovesti u vezu sa povećanom homozigotnošću, „uniformnošću“ morfo-fizoloških osobina koja remeti homeostazu, i u manjoj ili većoj mjeri omogućava ispoljavanje prisutnih genskih lokusa. Što je veća homozigotnost, manja je varijabilnost i mogućnost da se izbjegnu posledice, bilo manje ili veće, vidljive ili ne, koje su odgovor na kumulativno dejstvo faktora domaćina i spoljašnje sredine, odgovor na poremećenu homeostazu organizma.

Sve ovo ide 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. To je oblik složene unutar populacione genetičke varijabilnosti.

Rezultatima ove studije primjena HRO-testa i nakon više od 30 godina od njegovog kreiranja, dobija na validnosti uz potrebu za proširivanjem njegove primjene, ne samo na teritorijama bivših jugoslovenskih republika, nego i šire. Naši rezultati o postojanju fenotipskih klasa oboljelih u odnosu na zdravu populaciju, kao i unutar uzorka oboljelih u skladu sa težinom, stadijumom bolesti, pokazuju sposobnost ovog testa da nijansira i takve razlike, usklađene sa svim novijim genetičkim analizama i GWAS studijama genoma.

Distribucija krvnih grupa kod ispitanika oboljelih od HOBP u ovoj studiji značajno se razlikuje od distribucije u opštoj populaciji, kojoj i sami pripadaju. Za razliku od opšte populacije, među oboljelima od HOBP ima najmanje osoba B krvne grupe. U odnosu na opštu populaciju oboljeli od HOBP imaju i znatno manje zastupljenu O krvnu grupu. Statistički je najznačajnija razlika u distribuciji krvne grupe AB, koja je kod oboljelih više zastupljena u odnosu na opštu populaciju. Objedinjene krvne grupe A, B i AB dominantno su zastupljene u odnosu na O krvnu grupu. Rezultati su u saglasnosti sa podacima u novom preglednom radu Chen-a i saradnika, a odnose se na tuberkulozu (376).

U odnosu na stadijum bolesti, uočeno je da se učestalost krvne grupe AB smanjuje sa težinom bolesti, dok je krvna grupa A najzastupljenija kod oboljelih u teškom stadijumu bolesti. Tako oboljeli ispitanici sa krvnom grupom B imaju najviše vrijednosti parametara FVC (%) i FEV₁ (%). Nema ispitanika B i O krvne grupe među oboljelima u veoma teškom stadijumu bolesti.

Oboljeli muškarci i žene nosioci krvne grupe A, imaju značajno veći prosječan broj HRO (8,06±1,63 vs. 7,89±1,79), dok je značajno najniži prosječan broj HRO kod oboljelih ispitanika nosilaca B krvne grupe, oba pola. Skoro polovina ispitanika sa krvnom grupom A ima respiracijsku insufijenciju, a ona je najrjeđe nađena kod oboljelih sa B krvnom grupom.

Veliki broj studija je povezalo krvne grupe sa različitim oboljenjima (225-228). Već neko vrijeme povezuju se nosioci AB krvne grupe sa većim rizikom za infekciju bacilom tuberkuloze (377), a to potvrđuju i novije studije (376). Chen sa saradnicima je u 28 studija, na uzorku oboljelih od tuberkuloze od skoro 15.700 i kontrolnom uzorku od 254.610 ispitanika, potvrdio povećani rizik za obolijevanje od tuberkuloze nosilaca AB krvne grupe u

Africi i Aziji (Indija) (376). Da postoji razlika u sklonosti za obolijevanje od tuberkuloze između azijskih i evropskih naroda sugerisala je Volkova sa saradnicima (224). Po njihovim rezultatima, u Evropi, lakši oblici tuberkuloze karakteristični su za nosioce krvnih grupa O i A, dok je za nosioce krvne grupe B tok tuberkuloze bio nepovoljan (224). Podatke Volkove i saradnika o tuberkulozi i krvnim grupama u Evropi, nakon 15 godina, jednim dijelom potvrdio je Garraty sa saradnicima u svojim radovima, većom učestalosti tuberkuloze kod nosilaca O i B krvne grupe. Uz to, našli su i veću učestalost bakterijskih infekcija kod osoba krvne grupe B i AB, a veću učestalost virusnih infekcija kod nosilaca A i AB krvnih grupa (205, 214, 226).

Stvaranje fenotipa O krvne grupe, inaktivacijom nekih gena, i njegovu selektivnu prednost u borbi sa malarijom pokazale su neke studije (227, 379-381). Druge studije ukazuju i na bolje preživljavanje zaraženih kolerom ako imaju genotip O (227). Podložnost prema koleri u Bangladešu je znatno veća kod B fenotipa, a najmanja kod A fenotipa (382). Da O fenotip ima veću smrtnost od gastrontestinalnih infekcija, koje izaziva *E. coli*, pokazalo je istraživanje u Škotskoj (383). Selektivnom prednošću A fenotipa na boginje, objašnjava se veća učestalost A krvne grupe u Evropi u odnosu na Bliski istok (227). Negativna korelacija O krvne grupe sa obolijevanjem od ulcusa koji izaziva *Helicobacter pilori* i karcinoma je nađena u studiji Bjorkholma i saradnika (384).

Mnoga istraživanja su pokazala da su ABO krvne grupe povezane sa kardiovaskularnim bolestima, kancerom, teškim oblikom malarije (*Plasmodium falciparum*), ali i sa depresijom i anksioznošću (29, 30-36, 228, 385-389). Brojne studije takođe povezuju krvne grupe ABO sistema sa pozitivnom reakcijom na SARS CoV-2 (380) i predispozicijom za COVID 19 (380, 381).

Podaci iz ove studije u saglasnosti su sa podacima Mroczeke-a i saradnika koji su našli veću učestalost krvne grupe A kod oboljelih od HOBP i astme u odnosu na opštu populaciju. U saglasnosti sa ovim podacima je i podatak da su ne-O krvne grupe (A, B i AB) znatno češće kod oboljelih od astme i HOBP, u odnosu na krvnu grupu O (390). Za razliku od ovih podataka, Bjanzadeh sa saradnicima nije pronašao značajnu povezanost između ABO krvnog sistema i astme, iako je zabilježena veća zastupljenost O krvne grupe kod oboljelih od te bolesti (391).

Podaci iz naše studije upućuju na postojanje krvno grupnog „afiniteta“ i boljih odbrambenih sposobnosti organizma, pa i u odnosu na HOBP ili na djelimičnu promjenu distribucije ABO krvnog sistema pod uticajem faktora selekcije i moguće migracije.

Predispozicija za obolijevanje od HOBP i uloga antigena krvnih grupa ABO sistema ostaje u fokusu istraživanja (390). Za očekivati je da će nove naučne studije istraživati složenost antigena ABO krvnih grupa, njihovo sadejstvo sa ostalim genima kao i genima koji se nalaze blizu ABO lokusa. Geni u neposrednoj blizini ABO genskog lokusa su: gen za mišićnu distrofiju, bolest aortnog zaliska, kancer debelog crijeva, ali i dugovječnost (62, 64, 160, 213-216, 392). Zbog svega navedenog, distribucija krvnih grupa ABO sistema, koja u smislu genetske predispozicije dopunjava i nadograđuje rezultate HRO-testa oboljelih od HOBP, treba da postane sastavni dio budućih istraživanja u ovoj oblasti.

Smjernice za HOBP naglašavaju da je to multisistemska bolest, koja ima komorbiditete (19). Povezanost srca i pluća, anatomske i funkcionalne, posebno je naglašena kod oboljelih od HOBP (197). Ima dokaza da hroničnu opstruktivnu bolest pluća i komorbiditete povezuju stalne sistemske upale – osnovni mehanizam u patogenezi HOBP (160, 174). Pored toga, u vezu sa komorbiditetima se dovode i duvanski dim, hipoksija – smanjena količina kiseonika u ćelijama i tkivima, ali i starenje organizma.

U SAD-u, Centar za prevenciju i kontrolu bolesti, evidentirao je da raste broj oboljelih od HOBP sa starošću, ali i da se uvećava broj komorbiditeta (393). Po njihovim podacima od 45-54. godine života, incidenca HOBP je 6,6%, da bi se nakon 65. godine skoro udvostručila (12%), pri čemu se i broj komorbiditeta višestruko uvećava (393).

Populacione studije su u prvi plan istakle neke pridružene bolesti kao što su kardiovaskularne i respiratorne bolesti, dijabetes melitus, mišićna atrofija, depresija, gastritis, osteoporoza, metabolički sindrom itd (161-198, 394, 395). Longitudinalna populaciona studija NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), realizovana u SAD na uzorku od 14.000 ispitanika u periodu od 1999-2008. godine, pokazala je sljedeću učestalost komorbiditeta kod oboljelih od HOBP: 84,2% kardiovaskularnih oboljenja, 20,6% depresije, 16,3% šećerne bolesti, 8,9% cerebrovaskularnih bolesti i 8,6% anksioznosti (396). I naša studija je pokazala da su među komorbiditetima koji se često nalaze kod oboljelih od HOBP kardiovaskularna oboljenja, metabolički sindrom, dijabetes melitus, maligni tumori itd.

U ovom istraživanju utvrdili smo da 73,3% oboljelih od HOBP ima prisustvo komorbiditeta, što je dva puta više nego u kontrolnim grupama. Najčešće, kardiovaskularne bolesti bile su zastupljene kod skoro svakog drugog oboljelog od HOBP, značajno više nego u kontrolnim grupama nepušača i pušača a znatno više, u dvije trećine, bile su prisutne u veoma teškom stadijumu HOBP. Sve je veći broj radova koji povezuje genske lokuse sa kardiovaskularnim i arterijskim oboljenjima. Deset genskih lokusa je povezala kohortna studija Terešenka i saradnika na uzorku od ukupno 13.826 ispitanika (3.057 Azijata, a 10.769 bijelaca – 397). Riječ je o genima na hromozomima 4 (blizu gena *HMCN2*), 5, (*IGF1R*), 7 (u blizini gena *ACTB*) i 11 (11p11.2 klaster region). Za očekivati je da će buduće studije pokazati da li su ova oboljenja u vezi sa HOBP, jer se neki geni sa hromozoma 4 (*FAM13A*, *HHIP*, *BTC*), sa hromozoma broj 5 (*TNPO1* i *FGF18*), kao i na hromozomu broj 7 (*CFTR*; *ITGB8*, *TNPO1*, *FGF18*) dovode u vezu sa HOBP, pored uključivanja gena sa još nekih hromozoma (1, 3, 14. itd) (124, 131, 398).

Skup metaboličkih poremećaja, nazvan metabolički sindrom, obuhvata gojaznost, hiperglikemiju, hipertenziju, dislipidemiju ili povećan nivo masnoće u krvi, povišene trigliceride i snižen holesterol HDL – high density lipoprotein. Svi efekti ovog sindroma uvećavaju rizik za razvoj dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih oboljenja (399). Gojaznost, odsustvo ili smanjena fizička aktivnost, pušenje, primjena kortikosteroida u liječenju HOBP, stalna inflamacija, smanjena količina kiseonika u tkivima i organima i oksidativni stres su faktori koji doprinose čestoj pojavi metaboličkog sindroma kod oboljelih od HOBP. Istraživanja pokazuju korelaciju između metaboličkog sindroma kod pacijenata od HOBP i povećanog mortaliteta. Razlog je što različita stanja iz ovog sindroma, pojedinačno ili kao

sindrom, doprinose razvoju kardiovaskularnih oboljenja, koja povećavaju mortalitet (400). Metabolički sindrom je zabilježen kod 24% oboljelih od HOBP u ovom istraživanju, kao drugo vodeće pridruženo stanje, sa učestalošću oko pet puta većom nego u kontrolnoj grupi pušača, odnosno, četiri puta većom u odnosu na kontrolnu grupu nepušača. Našli smo sličnu učestalost metaboličkog sindroma u ranim stadijumima i u stadijumu IV, ako pridružimo učestalost za pothranjenost i gojaznost koje su nezavisno registrovane u ovoj studiji.

Različite studije pokazuju variranje učestalosti metaboličkog sindroma kod oboljelih od HOBP od 21 – 58%. Na to značajno utiču različiti kriterijumi koji se koriste za dijagnostiku ovog sindroma u različitim studijama, ali i od kriterijuma za uključivanje bolesnika sa HOBP u studiju. Zbog upotrebe različitih kriterijuma u različitim geografskim područjima, prevalenca se razlikuje. U Grčkoj su korišćeni ATP III kriterijumi (koji isključuju oboljele od dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti i druge komorbiditete) u studiji Minas-a i saradnika, i pokazali učestalost metaboličkog sindroma od 21% (401). Studija realizovana u Njemačkoj, po IDF kriterijumima, pokazala je učestalost od 47,5% (402) dok istraživanja u Kini i Japanu pokazuju sličnu učestalost metaboličkog sindroma od 22,6% vs. 23% (403, 404). U Egiptu, studija je pokazala njegovu učestalost od 40% kod oboljelih od HOBP (405). Na teritorijama Turske i Španije, studije su pokazale slične procenete (42,9% vs. 44,6%) postavljene dijagnoze ovog sindroma (406, 407). U Rumuniji je metabolički sindrom dijagnostikovao kod 48% oboljelih od HOBP, a u Bugarskoj kod 25% (408, 409). Podaci iz dvije studije realizovane u Srbiji pokazuju da 38,2%, odnosno, 35,65% oboljelih ima dijagnozu metaboličkog sindroma (410, 411). U SAD-u je zabilježena veoma visoka učestalost (58%) ovog sindroma (412). Naše istraživanje pokazuje učestalost metaboličkog sindroma od 24%. Uz naglasak da je rađeno uz isključivanje iz metaboličkog sindroma dijabetesa, kardiovaskularnih oboljenja i malnutricije, koji su odvojeno prikazani kao komorbiditeti. Možda je to razlog da su ovi podaci u saglasnosti sa rezultatima o učestalosti metaboličkog sindroma u Grčkoj i Bugarskoj. Kad se podaci o učestalosti gojaznosti i malnutricije iz naše studije saberu i uvrste u metabolički sindrom, imamo učestalost od 30,7%, što nas približava podacima za ovo geografsko područje i region.

Učestalost karcinoma kod oboljelih od HOBP, sa 16%, na trećem je mjestu 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.

Procjena je da oko 50% oboljelih od HOBP dobije neki malignitet od kojih je plućni vodeći uzrok smrtnosti. Plućne neoplazme su vodeći oblici karcinoma, i kod žena i kod muškaraca, u svijetu. Kod oboljelih od HOBP, karcinom ima od 40% do 70% oboljelih u zavisnosti od studije. Analize genoma oboljelih od HOBP sa karcinom pluća, sve češće utvrđuju promjene na hromozomima. Učestalost obolijevanja od karcinoma pluća 3-4 puta je veća kod oboljelih od HOBP, u odnosu na opštu populaciju pušača (413). Iako su pušenje i genetska predispozicija faktori rizika za razvoj karcinoma pluća, studije su pokazale da je HOBP nezavisan faktor rizika zbog povećane učestalosti raka pluća i kod oboljelih nepušača (414). Povezanost između HOBP i karcinoma, pokazalo je više studija (70, 415-417), pri čemu se karcinom sve češće povezuje sa emfizemom pluća (417).

Pušenje, odnosno, kancerogeni sastojci duvanskog dima su zajednički i vodeći etiološki faktor raka pluća. Uz to je prisutna stalna inflamacija, povećanje apotpoze ćelija, matriks koji se degeneriše i tumor-geni. Sve ovo povećava oksidativni stres, koji izaziva mutacije gena i oštećenja DNK. Uz to je plućna funkcija smanjena, a FEV₁ snižen. Smatra se da pored kancerogenih materija u dimu cigareta, HOBP i stalne upale, pored ostalog, smanjuju imunski odgovor organizma (417, 418). Još jedno od mogućih objašnjenja je da smanjena funkcija pluća i smanjen FEV₁, umanjuju mogućnosti oboljelih od HOBP da uklone kancerogene materije iz pluća (416). Smanjena funkcija pluća, pored duvanskog dima, je u korelaciji i sa oboljenjima koja nijesu maligna (416).

Osteoporoza sa 12,7% zastupljenosti kod oboljelih od HOBP je četvrto vodeće pridruženo oboljenje u ovom istraživanju i ima veću učestalost (16,7%) u veoma teškom stadijumu HOBP (IV stadijum). Redukcija koštanog tkiva, povećana fragilnost kostiju i veliki rizik od fraktura karakteristike su osteoporoze (482). Brojna istaživanja pokazuju da u nastanku osteoporoze učestvuju faktori povezani sa HOBP, kao i da liječenje HOBP može doprinijeti pojavi osteoporoze (19, 419-421). U korelaciji sa osteoporozom i nižim BMI su teži stadijumi bolesti tj. veći stepen opstrukcije i niže vrijednosti FEV₁ (419, 421). Osteoporozi, kao faktori rizika doprinose ženski pol, starija životna dob, kortikosteroidna terapija i različiti endokrini poremećaji. Neka istraživanja pokazuju da je osteoporoza češća kod oboljelih od emfizema (422). Kod oboljelih od HOBP, smatra se da je učestalost osteoporoze dva do pet puta veća od učestalosti u opštoj populaciji. Podaci iz ovog istraživanja to potvrđuju, sa 12,7% prisustvom osteoporoze kod oboljelih od HOBP, za razliku od kontrolnog uzorka pušača, odnosno, nepušača.

Respiratornu infekciju je imao svaki šesti bolesnik sa HOBP (10,7%), što je šest puta više nego u kontrolnoj grupi pušača, odnosno, sedam puta više nego u kontrolnoj grupi nepušača. Ove infekcije imaju veću učestalost (15%) u III stadijumu HOBP, po GOLD-u. Da respiracijske infekcije, kao i ostale pridružene bolesti HOBP pogoršavaju kliničku sliku, produžavaju bolničko liječenje i povećavaju stopu smrtnosti (423), potvrdile su brojne studije (19).

HOBP slabi imuni sistem i čini oboljele podložnim za različite vrste infekcija. To su kružno povezane reakcije koje se teško razdvajaju kao uzročne i posledične, prije svega pneumonija, bakterijske i virusne infekcije gornjih i donjih respiratornih puteva. Svaka nova infekcija dalje slabi plućnu funkciju (196, 424). Pneumonija je kod bolesnika sa HOBP najačešći komorbiditet koji se vanbolnički liječi (425). Kao najčešći uzročnici navode se bakterije – pneumokoke ili virusi, uz veliki broj i atipičnih bakterija i virusa (215, 426). Stalni inflamatorni procesi dalje slabe plućnu funkciju, što može dovesti do povećanja osjetljivosti pluća na različite iritanse. Rezultati o učestalosti infekcija kod oboljelih od HOBP se razlikuju i variraju u opsegu od 34% (427) do 50% (428). Naši podaci od 10,7% oboljelih od HOBP koji su imali česte respiratorne infekcije su nešto niže od prikazanih u različitim studijama. Međutim, podaci o vanbolničkom liječenju respiratornih infekcija kod pacijenata u Crnoj Gori, pokazuju da su to vodeća stanja u liječenju stanovništva različite starosne dobi (8, 10). Svi podaci pokazuju da HOBP kod oboljelih jeste ozbiljan rizik za nastanak infekcija (428). Zato je pitanje postavljeno 2015. godine, koje se odnosi na povezanost akronima HOPB (na engleskom, COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease) i komorbiditeta udruženih sa

plućnim bolestima (**CO**morbidity with **pulmonary disease**), da li se može koristiti isti akronim COPD za oba pojma, vrlo osnovano (429).

Anksioznost i depresija u našoj studiji nađeni su u 4,7%, oboljelih od HOBP, značajno više u odnosu na kontrolne grupe, a najviše u veoma teškom stadijumu bolesti (8,3%). Fizička neaktivnost, umor, nesanica, otežano disanje, lako zamaranje, izolovanost i asocijalizacija su neki od multifaktorijalnih mehanizama nastanka depresije i anksioznosti kod oboljelih od HOBP. Depresija je u ovom slučaju posledica HOBP, ali može biti i njen uzrok (430). U slučaju kad je depresija mehanizam za pokretanje i održavanje pušenja, a pušenje dovodi do razvoja HOBP, depresija je uzrok HOBP (120, 431). Ovu uzročno-posledičnu vezu može dodatno komplikovati i dugotrajna terapija kiseonikom (432, 433). Depresija je skoro uvijek sastavni dio HOBP, prema pregledu koji je uradio Norwood 2007. godine (434). Različite studije prevalencije depresije kod oboljelih od HOBP pokazuju različitu frekvencu i široki raspon od 6% do 80% (171, 195, 435).

Meta-analiza 17 studija, pokazuje učestalost depresije od 7-79%, a anksioznosti od 6-74% (435). Istraživanje Putman-Cardorph-a i McCrone pokazuje raspon od 16-88% za ova oboljenja (436). Analiza 30 studija i sumarni podaci pokazuju raspon od 8-88% (437). Isti autori su nekoliko godina kasnije prikazali variranje učestalosti depresije u rasponu od 19-42% (438). Podaci iz naše studije od oko 5% zastupljenosti pripadali bi donjoj granici učestalosti u ostalim različitim studijama.

Broj zastupljenih komorbiditeta se pokazao kao značajan podatak našeg istraživanja. Dva komorbiditeta ima četiri puta više ispitanika oboljelih od HOBP u odnosu na kontrolnu grupu (37,3% vs. 8,2%), bez obzira na status pušača. Tri ili više oboljenja ima oko pet puta više ispitanika u grupi oboljelih u odnosu na kontrolnu grupu (nepušača 15,3% vs. pušača 3,3%). Učestalost komorbiditeta je značajno različita u odnosu na pušački status u kontrolnoj grupi u poređenju sa grupom oboljelih dok se kontrolna grupa pušača i nepušača ne razlikuju međusobno po broju komorbiditeta. Dva pridružena oboljenja su zastupljena kod više od trećine oboljelih (37,3%), što je oko šest puta više u odnosu na kontrolnu grupu pušača (6,1%) i skoro četiri puta više u odnosu na kontrolnu grupu nepušača (10,0%). Tri ili više pridruženih oboljenja ima 15,3% oboljelih, što je oko četiri puta više nego u kontrolnoj grupi pušača (3,5%) i oko pet puta više u odnosu na kontrolnu grupu nepušača (3,1%).

Žene imaju oko tri puta veću učestalost tri i više komorbiditeta u poređenju sa muškarcima. Prosječno su znatno mlađi ispitanici oboljeli od HOBP, koji imaju tri i više komorbiditeta u odnosu na prosječnu starost kontrolne grupe nepušača sa tri i više komorbiditeta. Broj oboljelih sa jednim i dva komorbiditeta se povećava sa težinom bolesti ali ovo nije statistički značajno. Broj ispitanika sa tri i više oboljenja neznatno se smanjuje sa težinom bolesti. Prosječan broj zastupljenih HRO je neznatno prosječno veći kod ispitanika sa komorbiditetima.

Procjena zastupljenosti komorbiditeta i njihovog broja, kod oboljelih od HOBP rađena je u pilot studiji INDACO (INDA_gine sulle COmorbidity nella BPCO). Studija je pokazala da je 94,1% ispitanika imalo komorbiditet, od toga 25,2% oboljelih jedan komorbiditet, dva komorbiditeta 28,3%, a tri ili više komorbiditeta imalo je 46,5% pacijenata (439). Ova studija

je pokazala veću učestalost komorbiditeta u težim stadijuma, ali bez značajne statističke potvrde. Manen sa saradnicima je na uzorku od 1145 oboljelih od HOBP, našao podatke da je više od 50% imalo jedan do dva komorbiditeta, tri i četiri komorbiditeta imalo je 15,8% oboljelih, a pet i više komorbiditeta 6,8% oboljelih (440). Podaci iz naše studije su dijelom u saglasnosti sa podacima Manena i saradnika. Kad je u pitanju stadijum oboljenja i broj komorbiditeta, i u našoj studiji je bez statističkog značaja kao u INDACO studiji.

Studija hospitalizovanih pacijenata sa egzacerbacijom HOBP nije pokazala značajnu povezanost smrtnosti i broja komorbiditeta (441). Ova prospektivna studija procjenjivala je mortalitet uključivši i komorbiditete kao faktor rizika. Jedan komorbiditet imalo je više od 2/3 od ukupno 171 pacijenta, učesnika studije. Za razliku od ove studije, studija Miniati-ja i saradnika je pokazala statistički značajno uvećan mortalitet kod oboljelih od HOBP usled komorbiditeta (442). Njihova studija je dalje multiplom regresijom pokazala da je pet tretiranih komorbiditeta bilo bez statistički značajnog uticaja na mortalitet pacijenata od HOBP.

Da starost pacijenata utiče na povećanje nekih komorbiditeta pokazale su različite studije (443, 444), kao i da većina pacijenata starijih od 65 godina ima od jedan do pet komorbiditeta (446). Ako bi ovo bio kriterijum za definisanje starosti, starom osobom bi se smatrao svako ko ima više od dva hronična oboljenja (19, 445).

Prosječna starost oboljelih od HOBP u ovoj studiji je $64,80 \pm 8,38$. Sličnu starost u uzorku oboljelih od HOBP uglavnom pokazuje većina studija, kao na primjer studija Wats-a i saradnika (402) i Akinpar-a i saradnika (446). U prvoj studiji prosječna starost oboljelih od HOBP je bila 63 godine, a u drugoj studiji 63,7 godina. U randomiziranoj kontrolnoj studiji Tashkina i saradnika (447), prosječna starost je bila 65 godina. Da li je starenje samo po sebi uzrok ili posledica komorbiditeta još uvijek se ne zna (19).

Prosječno trajanje hronične opstruktivne bolesti pluća, u našoj studiji, je $7,42 \pm 4,27$ godina od postavljanja dijagnoze. Slične podatke o prosječnoj dužini liječenja, 7,62 godine od trenutka postavljanja dijagnoze pokazala je studija u Vojvodini (402). Dužina trajanja bolesti je značajno povezana sa parametrima FEV_1 , kao i odnosom FEV_1/FVC , pri čemu oba parametra spirometrije imaju niže vrijednosti kod ispitanika sa dužim trajanjem bolesti. Nije uočena značajna korelacija između trajanja bolesti i FVC. Rezultati mnogobrojnih studija o uticaju pušenja na oksidativni stres su pokazali različiti uticaj na parametre spirometrije. Da izloženost duvanskom dimu kod oboljelih od HOBP dovodi do smanjenja funkcije pluća i progresije bolesti, pokazale su brojne studije (457-459). Studija realizovana u Egiptu pokazala je snižen nivo antioksidansne zaštite u korelaciji sa sniženim parametima funkcije pluća (460). U Indiji su dvije studije pokazale korelaciju između veoma teškog stadijuma bolesti i znatno višeg nivoa oksidativnog stresa (461, 462). Isto su utvrdile i druge studije iz Bugarske, Egipta itd (463, 464).

Dosadašnji rezultati o izloženosti različitim aerozagađivačima (noksama i gasovima) od kojih je duvanski dim najzastupljeniji i najrasprostranjeniji, pokazuju da se HOBP ispoljava kao posledica izloženosti ovim štetnim gasovima i noksama. Analiza prosječnog broja paklo/godina pokazala je značajnu doznu razliku između oboljelih i zdravih ali i između

oboljelih u različitim stadijumima bolesti. Najveći prosječan broj kutija godišnje utvrđen je kod oboljelih u veoma teškom stadijumu bolesti, a najmanji kod ispitanika u blagom stadijumu bolesti.

Smatra se da je za razvoj HOBP dovoljna jedna pakla cigareta dnevno u tokom 20 godina (20 paklo/godina), što su nadmašene doze, prema našim rezultatima. U ovom istraživanju, većinom je riječ o teškim pušačima (>30 paklo/godina).

Na nivo oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite svakog organizma utiče stepen izloženosti aerozagađivačima, posebno duvanskom dimu. Povišen nivo oksidativnog stresa je prateći činilac HOBP. Pluća, iako su vrlo osjetljiva na različite oksidanse, mogu metabolisati veći broj toksičnih materija zahvaljujući odbrambenom, antioksidansnom sistemu (448). Normalno funkcionisanje pluća zahtijeva balansiranu reakciju između oksidanasa različitog porijekla i odbrambenog antioksidativnog mehanizma organizma. Kako je pušenje sredinski faktor koji ima najviše uticaja na ispoljavanje HOBP (46, 51-58), često se u istraživanjima mjeri količina kotinina, glavnog metabolita u sagorijevanju duvana, kao biomarkera izloženosti duvanskom dimu (40). Podaci o tome da samo 25% teških pušača oboli od HOBP nas upućuju na značaj genetičke osnove za razvoj ovog oboljenja (449).

Analiziranjem povezanosti broja paklo/godina i parametara spirometrije utvrđena je značajna povezanost ukupne doze sastojaka duvanskog dima popušenih cigareta i FEV₁, pri čemu ispitanici sa većim brojem paklo/godina imaju niže vrijednosti FEV₁, a isto važi za odnos FEV₁/FVC. Rezultati naše studije su u skladu sa podacima i rezultatima različitih studija koje su utvrdile pad plućne funkcije kod pušača oboljelih od HOBP (450-452).

Analize su pokazale veliki uticaj oksidativnog stresa i pušenja na smanjenje FEV₁ i odnos FEV₁/FVC. Rezultati pokazuju interakciju pušenja i oksidativnog stresa, sa najvećim posledicama kod teških pušača – najvećim padom plućne funkcije (453-455). I podaci o dozno zavisnoj povezanosti pušenja i težine bolesti iz ovog istraživanja, u skladu su sa podacima iz rada Parka i saradnika (456), koji pokazuju i povezanost doze pušenja i težine ispoljavanja oboljenja kod pacijenata koji su ujedno i homozigotni nosioci jednog alela (113His alela). Na povećanu homozigotnost oboljelih od HOBP upućuju i naši podaci o zastupljenosti homozigotno recesivnih osobina kod oboljelih od HOBP. Rahman i saradnici su našli da pušenje i kod zdravih osoba izaziva snižen nivo antioksidativnog stresa (465) dok je studija realizovana u Bugarskoj pokazala korelaciju između smanjene oksidativne zaštite samo kod pušača (464).

Dugoročni i kumulativni uticaj višegodišnjeg pušačkog staža i izloženosti duvanskom dimu, na oštećenja DNK pokazale su različite studije (62, 64, 466). Mutageno dejstvo pušenja na DNK povećava rizik za kancerogenezu i karcinom pluća (62, 64, 467,468). Studije ukazuju i da je povišeni nivo biomarkera oksidativnog stresa povezan sa ubrzanim metabolizam mršavih osoba, i uticajem na tjelesnu masu, BMI (454, 469). Da postoji korelacija između BMI i oštećenja DNK, sa povećavanjem rizika za razvoj karcinoma pluća, pokazala je studija Mizoe i saradnika (470), ali i druge studije (454, 469).

Kao najvažniji faktor rizika za HOBP i u novijim istraživanjima, pored pušenja, pokazala se izloženost noksama (34). Izloženost noksama na radnom mjestu u odnosu na stadijum oboljenja, u našem istraživanju je pokazala značajne razlike sa najmanjim vrijednostima kod pacijenata sa blagim ili umjerenim stadijumom bolesti, do najvećih kod oboljelih u veoma teškom stadijumu bolesti. U ukupnom uzorku naših 394 ispitanika, utvrđena je značajna razlika u izloženosti noksama na radnom mjestu u odnosu na pol, pri čemu je izloženost kod muškaraca bila dva puta veća u odnosu na žene. Utvrđene su razlike u prosječnim vrijednostima FEV₁ (%) u odnosu na izloženost noksama, kao i prosječne vrijednosti odnosa FEV₁/FVC, sa značajno nižim vrijednostima u grupi koja je izložena noksama.

Podaci iz ove studije nisu pokazali pozitivnu korelaciju između parametara spirometrije i komorbiditeta. Povezanost spirometrije i komorbiditeta je dobar prediktor stope smrtnosti oboljelih od HOBP, što nije bio predmet ispitivanja ove studije.

Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase oboljelih od hronične opstruktivne bolesti pluća u ovom istraživanju ($24,54 \pm 4,63 \text{ kg/m}^2$) su nešto niži u odnosu na podatke studije realizovane u Kanadi (471), gdje je prosječan BMI iznosio $26,6 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ ili pak studije realizovane u Njemačkoj, gdje je prosječan BMI iznosio $26,4 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ (402). Podaci iz ove studije su slični podacima dobijenim u studiji u Vojvodini, gdje su 163 ispitanika oboljela od HOBP imali prosječan BMI 25 kg/m^2 (410). Očekivano je da su u kontrolnoj grupi pušači i nepušači imali značajno veću prosječnu vrijednost BMI u odnosu na oboljele od HOBP.

Pothranjeni u našem istraživanju imaju najviše spirometrijske vrijednosti FVC, a najniže vrijednosti FEV₁%FVC. Meta analiza iz 2019. godine je pokazala da se procenat opadanja FEV₁ smanjivao sa rastom BMI. I ova studija je ukazala na tzv. „paradoks gojaznosti“ kod oboljelih od HOBP, gdje visok BMI ima zaštitni efekat. Nizak BMI, u odnosu na normalan, faktor je rizika za ubrzani pad plućne funkcije (454), što je, takođe, u skladu sa rezultatima naše studije. Studija Sun-a i saradnika pokazala je da gojaznost ima zaštitnu ulogu samo za funkciju pluća kod oboljelih od HOBP u III i IV stadijumu bolesti (455).

Prosječna vrijednost BMI u našoj studiji značajno je niža kod ispitanika koji su bili izloženi noksama na radnom mjestu u odnosu na one koji im nisu bili izloženi. Daljom analizom je potvrđeno da su prosječne vrijednosti BMI u ispitivanoj grupi bolesnika značajno niže vrijednosti kod oboljelih koji su izloženi noksama. Ovi podaci korespondiraju sa rezultatima novih studija, od kojih je najnovija realizovana na skoro 30.000 ispitanika i ukazuju na to da su, pored pušenja i siromaštva, smanjena tjelesna masa i pasivno pušenje u nekim zemljama rastući faktor rizika za nastanak HOBP (34).

Različite studije su pokazale da je ubrzan metabolizam kod mršavih osoba povezan sa negativnom korelacijom između BMI i biomarkera oksidativnog stresa (454, 469) kod zdravih osoba. Ima studija koje pokazuju da je mršavljenje u pozitivnoj korelaciji sa funkcijom pluća, kao i da je poboljšava nezavisno od stadijuma oboljenja (472, 473). Brojne studije su pokazale da je gubitak tjelesne mase u korelaciji sa povećanim oštećenjima DNK, koja dalje utiču na uvećavanje rizika za razvoj karcinoma pluća (62, 470). U istraživanju sprovedenom u Novom Sadu pothranjeni pacijenti su pokazali najviši oksidativni stres (474).

Poznato je da krvna grupa i BMI mogu biti faktor rizika za ispoljavanje nekih oboljenja. Brojne studije pokazuju da nema povezanosti između gojaznosti sa jedne strane i pola, a BMI indeksa ABO i Rh krvnog sistema na drugoj strani. Ostaje za buduća istraživanja da se dodatno ispituju pretpostavke da je gojaznost zapaljenjska bolest (475), i da može biti povezana sa efektom antigenske reakcije ABO sistema na upalu (476). Očekuje se da buduće studije rasvijetle da li se ABO krvne grupe mogu dovesti u vezu sa biološkim putevima trombičnog faktora FVII, jer je poznato da osobe ne-nulte krvne grupe imaju više ovog faktora (477).

Međusobna povezanost smanjenog indeksa tjelesna mase, starenja i oksidativnog stresa su nezavisni ali vrlo značajni prediktori za obolijevanje od HOBP (454). Istraživanja koja povezuju skraćene telomere, posebno izražene kod oboljelih od HOBP, nezavisno od pola, su mnogobrojna (478, 479). Međutim, nije dokazano da li je skraćivanje telomera uzrok nastanka HOBP ili posledica starenja. Studije su ukazale na nešto duže telomere kod žena i upućuju na različiti tempo biološkog starenja muškaraca i žena, pri čemu je on izraženiji kod muškaraca. Da polne razlike uslovljavaju različiti odgovor organizma pušača na oksidativni stres i pozitivno koreliraju sa smanjenom funkcijom pluća, odavno je poznato (50, 59, 156, 480). Takođe je uočeno da žene pušači imaju veće posledice i oksidativna oštećenja od muškaraca (50, 481).

Očekivano je da je respiratorna insuficijencija značajno povezana sa vrijednostima FVC, FEV₁ i odnosom FEV₁/FVC. Značajno niže vrijednosti FVC, kao i vrijednosti FEV₁, odnosno, FEV₁/FVC su utvrđene kod naših ispitanika sa respiratornom insuficijencijom. Ovi podaci su u skladu sa podacima iz različitih radova iz studija GOLD-a (19, 454, 455).

Respiratorna insuficijencija, s obzirom na to da je vezana za terminalni stadijum bolesti, pokazala je, u našoj studiji, razlike u polnoj zastupljenosti. Prisutna je kod 40,4% oboljelih žena i kod 25,2% muškaraca sa HOBP. Značajna razlika je nađena u prisustvu respiratorne insuficijencije u odnosu na stadijum bolesti, sa većom zastupljenošću kod pacijenata sa težim stadijumom bolesti.

Ovi rezultati su slični podacima iz ostalih studija koje ukazuju da su žene osjetljivije i imaju burniju reakciju na izloženost duvanskom dimu. Veliku osjetljivost žena pušača na povećan nivo oksidativnog stresa pokazala je studija realizovana u Norveškoj (158). Do takvih podataka je došla i studija realizovana u Švedskoj na skoro 17,500 oboljelih od HOBP (158). U toj ARTIC studiji, učestalost HOBP kod žena je 53,8%, ali bez razlika u stopi mortaliteta između polova. Da su žene posebno izložene uticaju duvanskog dima i povećanom riziku za razvoj HOBP, zbog burnije reakcije na izostanak antioksidanasa, moglo bi imati značaja za prevenciju, pojavu i progresiju HOBP kod žena (19, 30, 50). Takođe u Švedskoj, prije 12 godina je tokom perioda od 11 godina (1999-2009) realizovana druga retrospektivna studija (PATHOS) koja je pokazala povećanu smrtnost kod žena oboljelih od HOBP, kod kojih je životni vijek bio za 9,4% kraći u odnosu na muškarce, u poređenju sa opštom populacijom (483).

Podaci iz ove studije potvrđuju spregu i sadejstvo povećane homozigotnosti, koja može da ukaže na povećan stepen genetičkih opterećenja, formiranje raspona „praga“ za ispoljavanje

bolesti, različitog polimornog djelovanja gena, uz sadejstvo sredinskih uticaja kao kompleksne uzročno-posledične veze za ispoljavanje HOBP.

Otkriće jednog gena koji bi determinisao HOBP nije realno očekivati. Mogućnost djelovanja jednog gena na više osobina, plejotropnost, kao i polimorfizam i izmijenjena fiziološka homeostaza, povećanje genetičkih opterećenja i reakcije organizma na njih uz dejstvo sredinskih faktora, sve više treba istraživati. Na taj način će se rasvijetliti mehanizmi nasljeđivanja nekih od navedenih karakteristika, ukloniti eventualne nesavršenosti različitih modela nasljeđivanja, sve u cilju dobijanja HRO-testa koji će odgovoriti zahtjevima savremenih trendova u cilju moguće prevencije bolesti i rane dijagnoze.

Genetika istraživanja plućnih bolesti je veoma dinamična poslednjih decenija i daje zapažene rezultate. Rezultat je i nova klasifikacija NSCLC karcinoma pluća, izmijenjena histološka i citološka dijagnostika i obavezna genetička analiza za pojedine podtipove karcinoma. Epigenetika teži da utvrdi genetski profil oboljelih sa povećanom predispozicijom za različita oboljenja. Cilj genetičkih i epigenetskih istraživanja je jedinstven: pronaći što bolja rješenja koja će se primijeniti u dijagnostici i liječenju različitih oboljenja, pa i plućnih nezaraznih. Svi podaci o prevalenci, morbiditetu i mortalitetu HOBP nijesu optimistični i podstiču sve veći broj različitih istraživanja na polju etiologije ove bolesti. Izmijenjena homeostaza, plejotropnost i polimorfizam gena sve više i češće se dovode u vezu sa HOBP. Očekivano je da se istraživanja na tom polju intenziviraju, prodube i pomognu u kliničkoj praksi. HRO-test, sudeći i prema rezultatima ovog rada, može mnogo da pomogne u usmjeranju pravca istraživanja. Pokazao je i senzibilnost za različite fenotipove i stadijume bolesti. Zato treba raditi na njegovom daljem usavršavanju i povezivanju sa nekim drugim tehnikama istraživanja, u cilju njegovog stalnog ažuriranja i usmjeravanja ka istom krajnjem cilju – praktično primjenljivim rješenjima u dijagnostici različitih bolesti.

Sublimiranjem nalaza iz ovog istraživanja o HOBP, koji uključuju zastupljenost homozigotno recesivnih karakteristika, distribuciju ABO krvnog sistema, analizu parametara spirometrije, uticaj pušenja ili izloženosti noksama, BMI i komorbiditete, povećava se mogućnost njihovog ukrštanja i uvodi HRO-test u sferu potrebe za stalnim kombinovanjem više različitih segmenata istraživanja, sa istim usmjerenjem.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata našeg istraživanja, može se zaključiti sledeće:

1. Žene oboljele od HOBP su, u prosjeku, značajno mlađe od oboljelih muškaraca.
2. Oboljeli od HOBP imaju značajno veći prosječni broj HRO u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, bez obzira na pušački status.
3. Više od polovine HRO u grupi oboljelih od HOBP pokazale su značajno veću zastupljenosti u odnosu na kontrolnu grupu, bez obzira na pušački status.
4. U odnosu na pušački status, u kontrolnoj grupi pušači imaju znatno više zastupljenih HRO u odnosu na nepušače iz iste grupe.
5. Pušači oboljeli od HOBP i "zdravi" pušači iz kontrolne grupe se značajno razlikuju po zastupljenosti HRO. Ova razlika je nađena u preko 40% karakteristika.
6. Interval varijacije broja HRO se kreće od 3-13 u grupi oboljelih, od 2-8 u kontrolnoj grupi nepušača, odnosno, od 0-9 u kontrolnoj grupi pušača.
7. Prosječan broj HRO je u korelaciji sa težinom bolesti. Najveći prosječan broj HRO imaju bolesnici sa veoma teškim stadijumom bolesti.
8. Krvne grupe sistema ABO pokazuju značajnu razliku u distribuciji kod oboljelih od HOBP u odnosu na osobe iz opšte populacije kojoj sami pripadaju.
9. Krvna grupa AB je češća kod oboljelih od HOBP u odnosu na opštu populaciju, a grupa O značajno rjeđa.
10. Bolesnici sa HOBP koji imaju krvnu grupu B imaju najbolje očuvane spirometrijske parametre u odnosu na ostale bolesnike.
11. Krvne grupe B i O nisu nađene kod ispitanika oboljelih od HOBP sa veoma teškim stadijumom bolesti.
12. Bolesnici sa krvnom grupom A i Rh negativni su značajno češći među bolesnicima sa veoma teškom formom HOBP, tj. IV stadijumom bolesti.
13. Oboljeli od HOBP imaju značajno veću ukupnu ekspoziciju sastojcima duvanskog dima iskazanu u paklo/godinama u odnosu na kontrolnu grupu pušača.
14. Nema značajne razlike u prosječnoj starosti bolesnika u odnosu na stepen uhranjenosti.

15. Nije utvrđena značajna razlika u vrijednostima parametara spirometrije u odnosu na pol bolesnika.
16. Pojava respiracijske insuficijencije nije značajno povezana sa starošću bolesnika.
17. Utvrđena je negativna korelacija između većeg broja paklo/godina i FEV₁, kao i indeksa FEV₁%FVC.
18. Značajno je manja vrijednost indeksa tjelesne mase kod oboljelih od HOBP u odnosu na kontrolnu grupu, bez obzira na pušački status.
19. Nema značajnih razlika u prosječnoj vrijednosti indeksa tjelesne mase između oboljelih sa respiratornom insuficijencijom i onih bez nje.
20. Pothranjenih je najviše u grupi oboljelih, a nema ih u kontrolnoj grupi nepušača.
21. Najviše, skoro jedna trećina gojaznih ispitanika je u kontrolnoj grupi nepušača, a najmanje ih je među oboljelim ispitanicima.
22. Step en uhranjenosti nije pokazao korelaciju sa stadijumom bolesti.
23. Komorbiditet ima značajno veću učestalost kod oboljelih od HOBP. Zastupljen je kod skoro tri četvrtine oboljelih, dva puta više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi.
24. Oboljeli sa prisutnim komorbiditetom imaju značajno duže trajanje HOBP u odnosu na oboljele bez prisutnih komorbiditeta.
25. Značajno je veće prisustvo komorbiditeta među oboljelima koji su bili izloženi noksama na radnom mjestu u odnosu na one koji to nisu.
26. Učestalost komorbiditeta je značajno veća u grupi oboljelih u odnosu na kontrolnu grupu pušača, kao i na kontrolnu grupu nepušača. Nije utvrđena značajna razlika u učestalosti komorbiditeta u kontrolnoj grupi u odnosu na pušački status ispitanika.
27. Kod oboljelih od HOBP, utvrđena je sledeća zastupljenost komorbiditeta: kardiovaskularne bolesti kod svakog drugog oboljelog, značajno više u odnosu na kontrolnu grupu, poremećaj metabolizma masti i šećera kod svakog četvrtog oboljelog, oko pet puta više u odnosu na kontrolnu grupu, karcinom kod svakog šestog oboljelog, značajno više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi, osteoporoza kod svakog osmog oboljelog, dva puta više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi, učestale respiratorne infekcije kod svakog devetog oboljelog, značajno više u odnosu na broj u kontrolnoj grupi pušača, anksioznost i depresija kod 4,7% oboljelih, oko četiri puta više u odnosu na kontrolnu grupu.

28. Dva pridružena oboljenja su zastupljena kod više od trećine oboljelih, što je oko šest puta više u odnosu na kontrolnu grupu pušača i skoro četiri puta više u odnosu na kontrolnu grupu nepušača.
29. Tri ili više pridruženih oboljenja ima 15,3% oboljelih, oko četiri puta više nego u kontrolnoj grupi pušača i oko pet puta više u odnosu na kontrolnu grupu nepušača.
30. Prisustvo tri ili više komorbiditeta je oko tri puta češće kod oboljelih žena u poređenju sa muškarcima.

7. LITERATURA

1. Viegi G, Maio S, Fasola S, Baldacci S. Global burden of chronic respiratory diseases. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2020;33 (4):171–177.
2. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349:1498-1504.
3. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011 Aug 2;155(3):179-91.
4. Nagorni-Obradović Lj, Pešut D. Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća. U: Stankovic I. Urednik. *Savremena saznanja o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća.* Niš: Medicinski fakultet u Nišu. 2012; 57-63.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3(11): e442.
6. Merrick J, MD, Mmed Sci, DM sc, (editor). [https://www.novapublishers.com/adolescent smoking/](https://www.novapublishers.com/adolescent-smoking/). [Online]. Dostupno na web site adresi: [https://www.novapublishers.com/adolescent smoking/](https://www.novapublishers.com/adolescent-smoking/) [Poslednji pristup 01. 03. 2021].
7. Globalno istraživanje pušenja kod mladih - GYTS – IJZC. Dostupno na web site adresi: <https://www.ijzcg.me/me/izvjestaji/pusenje-kod-mladih>. [Poslednji pristup 01. 03. 2021].
8. Ministarstvo zdravlja Crne Gore. Institut za javno zdravlje. Akcioni plan za realizaciju Strategije za kontrolu i prevenciju hroničnih nezaraznih bolesti u Crnoj Gori za period 2016-2017. godine. Podgorica: IJZCG. 2016.
9. Ministarstvo zdravlja. Program za kontrolu i prevenciju hroničnih nezaraznih bolesti u Crnoj Gori za period 2019-2021. godine sa Akcionim planom za period 2019-2021. Podgorica: 2019. Dostupno na web site adresi: <https://www.gov.me/ResourceManager/FileDownload.aspx?rId=367877&rType=2> [Poslednji pristup 02. 03. 2021].
10. Palibrk M. Bolnički morbiditet u Crnoj Gori za period 2010-2017. godine. Podgorica:

IJZCG Centar za razvoj zdravstvenog sistema, 2018.

11. Pejčić T. Definicija hronične opstruktivne bolesti pluća. U: Stankovic I. Urednik. Savremena saznanja o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Niš: Medicinski fakultet Niš. 2012; 1-13.
12. Schermer TR, Smeele IJ, Thoonen BP, Lucas AE, Grootens JG, van Boxem TJ, et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *Eur Respir J*. 2008;32:945-52.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo O, Brugos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968.
14. Mannino DM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Definition and Epidemiology. *Respir Care* 2003; 48: 1185-1193.
15. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunver J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;17:982-994.
16. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis *Eur Respir J* 2006; 28: 523-532.
17. Raheerison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009; 18: 213-221.
18. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
19. GOLD (Global initiative for chronic obstructive lung diseases). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2018, Dostupno na web site adresi: <http://www.goldcopd.org>. [Poslednji pristup 11. 02. 2021].
20. Maselli DJ, Bhatt SP, Anzueto A, Bowler RP, DeMeo DL, Diaz AA, et al. Clinical Epidemiology of COPD: Insights From 10 Years of the COPD Gene Study. *Chest*. 2019;156(2):228-238.
21. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752-763.
22. ACP Clinical Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155:179-191.

23. Nacional Clinical Guideline Centre: Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London National Clinical Guideline Centre 2010. Dostupno na web site adresi: <http://guidance.nice.org.uk/cg/01/Guidance/pdf/english>. [Poslednji pristup 02. 03. 2021].
24. Bošnjak-Petrović V. Urednik. Hronična opstruktivna bolest pluća. Beograd: LibriMedicorum, 2011.
25. Stanković I. Urednik: Savremena saznanja o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Niš: Medicinski fakultet Niš. 2012; 1-133.
26. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP: Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 675-679.
27. Fletcher C, Petro R, Tinker C, Speizer FE. The natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema. Oxford: Oxford University Press. 1976.
28. Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:e15076.
29. Seixas S, Marques PI. Known Mutations at the Cause of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency an Updated Overview of *SERPINA1* Variation Spectrum. *Appl Clin Genet*. 2021; 14:173-194.
30. Mannino DM. COPD Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity. *Chest*. 2002; 121: 121S- 126S.
31. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003; 123:1684–1692.
32. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, Nair H, et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015; 5(2): 020415.
33. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2012; 1:380:806.
34. Burney P, Patel J, Minelli C, Gnatiuc L, Amaral AFS, Kocabas A, et al. Prevalence and Population Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 203 (11):1353-65.

35. WHO. European health for all database (HFA-DB), World Health Organization Regional Office for Europe Updated: Septembar 2020; Dostupno na web site adresi: <http://data.euro.who.int/hfad/> [Poslednji pristup 8. 02. 2021].
36. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013; 22:454-475.
37. WHO. European mortality database - MDB, WHO. 2020. Dostupno na web site adresi: <https://gateway.euro.who.int/en/datasets/european-mortality-database/> [Poslednji pristup 8. 02. 2021].
38. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J.* 2013; 42:559-563.
39. European Lung Foundation 2013. Dostupno na web site adresi: https://www.europeanlung.org/assets/files/publications/lung_health_in_europe_facts_and_figures_web.pdf [Poslednji pristup 10. 02. 2021].
40. Ministarstvo zdravlja RS. Strategija za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti republike Srbije 2006. [Online]. Dostupno na web site adresi: www.zdravlje.gov.rs. [Poslednji pristup 1. 03. 2021].
41. European Lung White Book. Chronic obstructive pulmonary disease. 2013: 34-42.
42. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3(11): e442.
43. Silverman EK. Progress in chronic obstructive pulmonary disease genetics. *Proc Am Thor Soc.* 2006; 3:405-408.
44. Doli R, Petro R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901-911.
45. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195:557-582.
46. Pešut D. Urednik. Pušenje i prevencija pušenja. Beograd: Medicinski fakultet, CIBID, 2006.
47. Collaborators GBDCRD. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary

- disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017; 5:691-706.
48. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182:693-718.
 49. Collaborators USBoD. Mokdad AH. Ballestros K et al. The State of US Health, 1990-2016: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Among US States. *Jama.* 2018; 319:1444-1472.
 50. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvic A, Bakker PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010; 65:480-485.
 51. Svanes C, Sunyer J, Plana E. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65:14-20.
 52. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:977-988.
 53. Gold DR, Wang X, Wypij D. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931-7.
 54. Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Smoking and symptom effects on the curves of lung function growth and decline. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 17-22.
 55. Fletcher C. Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ.* 1977; 1:1645-1648.
 56. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2(4): 258-266.
 57. Lee Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res.* 2012; 91(2): 142-149.
 58. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet.* 2006;367(9518):1216-9.
 59. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease. Why it matters. *Am J Resp Criti Care Med* 2007; 176:1179-1184.

60. National Toxicology Program. The 14th Report *on* Carcinogens. Eleventh Edition. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 2016.
61. Taggart CC, Greene CM, Carroll TP, O'Neill SJ, McElvaney NG. Elastolytic proteases: Inflammation resolution and dysregulation in chronic infective lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(10):1070–1076.
62. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage and its repair in cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015; 763:212-45.
63. DeMeo DL, Campbell EJ, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG et al. IL10 polymorphisms are associated with airflow obstruction in severe α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Bio.* 2008;38(1):114-120.
64. Tzortzaki EG, Dimakou K, Neofytou E, Tsikritsaki K, Samara K, Avgousti M, et al. Oxidative DNA damage and somatic mutations: a link to the molecular pathogenesis of chronic inflammatory airway diseases. *Chest.* 2012;141(5):1243-1250.
65. Vestbo J. Knudsen KM. Rasmussen FV. The value of mucus hypersecretion as a predictor of mortality and hospitalization. An 11-year register based follow-up study of random population sample of 876 man. *Respir Med* 1989;83:207-11.
66. Viegi G, Simoni M, Scognamiglio A. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:1401-1415.
67. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology* 2001; 12:521-531.
68. Syamlal G, Doney B, Mazurek J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevalence Among Adults Who Have Never Smoked, by Industry and Occupation — United States, 2013–2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2019 (68); 13:303-307.
69. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine.* 2000;160(11):1683-1689.
70. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax.* 2003;58(5):388- 93.
71. Franci M, Carrer P, Kotzias D. Working towards healthy air in dwellings in Europe. *Allergy* 2006; 6: 864-868.

72. Bruce N, Perez-Paila R, Albalak R. Indoor air pollution in developmenr countres: a major enviromental and public health challenge. *Bull Word Health Organ* 2010; 78: 1078-1092.
73. Pathak U, Gupta NC, Suri JC. Risk of COPD due to indoor air pollution from biomass cooking fuel: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res.* 2020;30(1):75-88.
74. Li J Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11:3079–3091.
75. Garshick E. Effects of short- and long-term exposures to ambient air pollution on COPD. *Eur Respir J* 2014; 44:558–561.
76. Ackermann-Liebrich U, Kuna-Dibbert B, Probst-Hensch NM, Schindler C, Felber Dietrich D, Stutz EZ, et al. Follow-up of the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA 2) 1991–2003: methods and characterization of participants. *Soz Praventivmed* 2005; 50: 245–263.
77. Prescott E, Lange P, Vestbo J, and the Copenhagen City Heart Study Group. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1109–1114.
78. Viegi G, Prediletto R, Paoletti P. Respiratory effects of occupation exposure in a general population sample in North Italy. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143:510-515.
79. Bakke PS, Hanao R, Gulsvik A. Education level and obstructive lung disease given smoking habits and occupation airborne exposure. A Norwegien community stady. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1080-1088.
80. Grigsby M, Siddharthan T, Chowdhury MA, Siddiquee A, Rubinstein A, Sobrino E, et al. Socioeconomic status and COPD among low- and middle-income countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11:2497-2507.
81. Kocabas A, Ozyilmaz E. The effects of socioeconomic status on health outcomes in patients with COPD. *European Respiratory Journal* Sep 2016; (suppl 60): 48.
82. Watson L, Margetts B, Howarth P, Dorward M, Thompson R, Little P. The association between diet and chronic obstructive pulmonary disease in subjects selected from general practice. *Eur Respir J* 2002; 20:313-318.
83. Bast A. Haenen GRMM. Doelman CJA. Oxidance and antioxidance: state of art. *Am J Med* 1999; 91: 2s-13s.

84. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016; 133: 187–225.
85. Heuer T, Krems C, Moon K, Brombach C, Hoffmann I. Food consumption of adults in Germany: results of the German National Nutrition Survey II based on diet history interviews. *Br J Nutr* 2015; 113: 1603–1614.
86. Romieu I. Nutrition and lung health. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9: 362–374.
87. McKeever TM, Lewis SA, Cassano PA, Ocké M, Burney P, Britton J, Smit HA. Patterns of dietary intake and relation to respiratory disease, forced expiratory volume in 1 s, and decline in 5-y forced expiratory volume. *Am J Clin Nutr*. 2010 Aug; 92(2):408-15.
88. Bendich A, Machalin LJ, Scandurra O, Burton GW, Wayner DDM. The oxidance role of vitamin C. *Adv Free radical Biol Med* 1986; 2:418-444.
89. Joshi P, Kim WJ, Lee S-A. The effect of dietary antioxidant on the COPD risk: the community-based KoGES (Ansan-Anseong) cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2159–2168.
90. Agler AH, Kurth T, Gaziano JM, Buring JE, Cassano A. Randomised vitamin E supplementation and risk of chronic lung disease in the women’s health study. *Thorax* 2011; 66: 320–325.
91. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:787-97.
92. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38:41-70.
93. Boschetto P, Quintavalle S, Miotto D, Lo Cascio N, Zeni E, Mapp CE. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. *J Occup Med Toxicol* 2006; 1: 11.
94. Furlow B. Occupational exposures are important factors in COPD and other lung diseases. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019; 7(10):840.
95. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303(6804):671-675.

96. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):837-49.
97. Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):616-619.
98. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000;117(5 Suppl. 1): S286e91.
99. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117(5 Suppl. 2): S380e5.
100. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *European Respiratory Journal* 2010; 35:1209-1215.
101. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Nagaraja HN, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med.* 2000;132(5):369-372.
102. Thacher JD, Schultz ES, Hallberg J, Hellberg U, Kull I, Thunqvist P, et al. Tobacco smoke exposure in early life and adolescence in relation to lung function. *Eur Respir J* 2018; 51(6): e1702111.
103. Maritz GS, Harding R. Life-long programming implications of exposure to tobacco smoking and nicotine before and soon after birth: evidence for altered lung development. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 875–898.
104. Mullane D, Turner SW, Cox DW, Goldblatt J, Landau LI, le Souef PN. Reduced infant lung function, active smoking, and wheeze in 18-year-old individuals. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 368–73.
105. Guerra S, Stern DA, Zhou M, Sherrill DL, Wright AL, Morgan WJ, et al. Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. *Thorax* 2013; 68: 1021–1028.
106. Wickman M, Kull I, Pershagen G, Nordvall SL. The BAMSE project: presentation of a prospective longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl.15):11–13.
107. Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, Sly PD. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 401–407.

108. Balte P, Karmaus W, Roberts G, Kurukulaaratchy R, Mitchell F, Arshad H. Relationship between birth weight, maternal smoking during pregnancy and childhood and adolescent lung function: a path analysis. *Respir Med* 2016; 121: 13–20.
109. Wang X, Wypij D, Gold DR, Speizer FE, Ware JH, Ferris BG Jr, et al. A longitudinal study of the effects of parental smoking on pulmonary function in children 6-18 years. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1420–1425.
110. Chen X, Abdulhamid I, Woodcroft K. Maternal smoking during pregnancy, polymorphic CYP1A1 and GSTM1, and lung-function measures in urban family children. *Environ Res* 2011; 111: 1215–1221.
111. Hayatbakhsh MR, Sadasivam S, Mamun AA, Najman JM, Williams GM, O'Callaghan MJ. Maternal smoking during and after pregnancy and lung function in early adulthood: a prospective study. *Thorax* 2009; 64: 810–814.
112. Yoo S, Kim HB, Lee SY, Kim BS, Kim JH, Yu J, et al. Effect of active smoking on asthma symptoms, pulmonary function, and BHR in adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 954–961.
113. Guerra S, Stern DA, Zhou M, Sherrill DL, Wright AL, Morgan WJ, et al. Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. *Thorax* 2013; 68: 1021–1028.
114. Xu X, Dockery DW, Ware JH, Speizer FE, Ferris BGI. Effect of cigarette smoking on rate of loss pulmonary function in adults: longitudinal assessment. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146:1345-1348.
115. Tantisuwat A, Thaveeratitham P. Effects of smoking on chest expansion, lung function, and respiratory muscle strength of youths. *J Phys Ther Sci*. 2014;26(2):167–70.
116. Bano R, Ahmad N, Mahagaonkar AM. Study of Pulmonary Functions in Smokers and Non-Smokers in Sugarcane Harvesters in Rural Maharashtra. *Walawalkar International Medical Journal*. 2014; 1:33–38.
117. Boskabady MH, Mahmoodinia M, Boskabady M, Heydari GR. Pulmonary function tests and respiratory symptoms among smokers in the city of mashhad (north east of Iran). *Rev Port Pneumol*. 2011;17(5):199–204.
118. Rawashdeh A, Alnawaiseh N. Effects of Cigarette Smoking and Age on Pulmonary Function Tests in ≥ 40 Years Old Adults in Jordan. *Biomed Pharmacol J*. 2018;11(2): 789-793.
119. Gold DR, Wang X, Wypij D. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931-937.

120. Pešut D, Nagorni-Obradović Lj, Jovanović D, Milenković B, Minić P, Škodrić-Trifunović V, i sar. Značaj genetičkih činilaca u nastanku i toku plućnih bolesti. Medicinska istraživanja Beograd 2014; 48 (2): 17-23.
121. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet. 2005;365(9478):2225-36.
122. Pesut DP, Marinkovic DM. Lung cancer and pulmonary tuberculosis – a comparative population-genetic study. Balk J Med Genet. 2009; 12(2):45-52.
123. Topic A, Stankovic M, Divac-Rankov A, Petrovic-Stanojevic N, Mitic-Milicic M, Nagorni-Obradovic Lj, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency in Serbian adults with lung diseases. Genet Test Mol Biomarkers. 2012; 16(11):1282-1286.
124. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. Human molecular genetics. 2010;19(3):526-534.
125. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. N Engl J Med. 2009; 361(27):2599-608.
126. Elkington PT, Cooke GS. MMP12, lung function and COPD in high-risk populations. N Engl J Med. 2010; 362(13):1241.
127. DeMeo DL, Celedon JC, Lange C, Reilly JJ, Chapman HA, Sylvia JS, et al. Genome-wide linkage of forced mid-expiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170:1294-301.
128. Silverman EK, Mosley JD, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, et al. Genome-wide linkage analysis of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: airflow obstruction and chronic bronchitis phenotypes. Am J Hum Genet. 2002;70(5):1229-39.
129. Wilk JB, DeStefano AL, Arnett DK, Rich SS, Djousse L, Crapo RO, et al. A genome-wide scan of pulmonary function measures in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167:1528-1533.
130. Bosse Y. Updates on the COPD gene list. Int J COPD. 2012; 7:607-31.
131. Silverman EK. Genetics of COPD. Annu Rev Physiol. 2020; 82:413-431.
132. O'Beirne LS, Crystal GR. Genetic Risk for Developing Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2019; 5(3): 154-168.

133. Molino NA, Coyle AJ. Gene–environment interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3(3): 491–497.
134. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica RJA, Botnaru V, Siafakas N. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. *Pulmonol*. 2020. 26(2): 95-100.
135. Agusti A, Celli B, Faner R. What does andotyping mean for treatment in chronic obstructive pulmonary disease? *Lancet*. 2017; 390(10098): 980–987.
136. Kim WJ, Wood AM, Barker AF, Brantly M, Campbell E, Eden E, et al. Association of IREB2 and CHRNA3 polymorphisms with airflow obstruction in severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Res*. 2012; 13:16.
137. Rodriguez F, de la Roza C, Jardi R, Schaper M, Vidal R, Miravittles M. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha1-antitrypsin deficiency and COPD. *Chest*. 2005; 127:1537-1543.
138. Wood AM, Simmonds MJ, Bayley DL, Newby PR, Gough SC, Stockley RA. The TNFalpha gene relates to clinical phenotype in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Res*. 2008; 9:52.
139. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years’ research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:618-631.
140. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet*. 2009; 5:e1000421.
141. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Hersh CP, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet*. 2010; 42: 200–202.
142. Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES, Siedlinski M, Hersh CP, Demeo DL, et al. A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13. *Hum Mol Genet*. 2012; 21:947-57.
143. Cho MH, McDonald ML, Zhou X, Mattheisen M, Castaldi PJ, Hersh CP, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2014; 2:214-25.
144. Hobbs BD, de Jong K, Lamontagne M, Bosse Y, Shrine N, Artigas MS, et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat Genet*. 2017; 49:426-432.

145. Jackson VE, Ntalla I, Sayers I, Morris RW, Whincup P, Casas JP, et al. Exome-wide analysis of rare coding variation identifies novel associations with COPD and airflow limitation in MOCS3. *IFIT3* and *SERPINA12*. *Thorax*. 2016; 71:501-509.
146. Hobbs BD, Parker MM, Chen H, Lao T, Hardin M, Qiao D, et al. Exome Array Analysis Identifies a Common Variant in *IL27* Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194:48-57.
147. Qiao D, Lange C, Beaty TH, Crapo JD, Barnes KC, Bamshad M, et al. Exome Sequencing Analysis in Severe, Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193:1353-63.
148. Jackson VE, Latourelle JC, Wain LV, Smit VA, Grove LM, Bartz MT, et al. Meta-analysis of exome array data identifies six novel genetic loci for lung function. *Wellcome Open Res*. 2018; 3:4.
149. Wain LV, Sayers I, Soler Artigas M, Portelli MA, Zeggini E, Obeidat M, et al. Whole exome re-sequencing implicates *CCDC38* and cilia structure and function in resistance to smoking related airflow obstruction. *PLoS Genet*. 2014; 10: e1004314.
150. Bruse S, Moreau M, Bromberg Y, Jang JH, Wang N, Ha H, et al. Whole exome sequencing identifies novel candidate genes that modify chronic obstructive pulmonary disease susceptibility. *Hum Genom*. 2016; 10:1.
151. Radder JE, Zhang Y, Gregory AD, Yu S, Kelly N, Leader JK, et al. Extreme Trait Whole-Genome Sequencing Identifies *PTPRO* as a Novel Candidate Gene in Emphysema with Severe Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196:159-171.
152. Prokopenko D, Sakornsakolpat P, Fier HL, Qiao D, Parker MM, McDonald MN, et al. Whole-Genome Sequencing in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018; 59:614-622.
153. Cantin AM. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. Implications in Cystic Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 2:150-5.
154. Hall R, Hall IP, Sayers I. Genetic risk factors for the development of pulmonary disease identified by genome-wide association. *Respirology*. 2019;24(3):204-214.
155. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and non-specific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:225-252.
156. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease. Why it matters. *Am J Resp Criti Care Med* 2007;176:1179-1184.

157. Lovasi GS, Diez Roux AV, Hoffman EA, Kawut SM, Jacobs DR Jr, Barr RG. Association of environmental tobacco smoke exposure in childhood with early emphysema in adulthood among nonsmokers: the MESA-lung study. *Am J Epidemiol.* 2010;171:54-62.
158. Lisspers K, Larsson K, Janson C, Ställberg B, Tsiligianni I, Gutzwiller F, et al. (2019). Gender differences among Swedish COPD patients: results from the ARCTIC, a real-world retrospective cohort study. *npj Primary Care Respiratory Medicine.* 2019; 29; 45 - 10.
159. Xu X, Weiss ST, Bijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J.* 1994; 7:1056-61.
160. Barnes PJ. Sex Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Apr 15;193(8):813-4.
161. Koskela J, Kilpeläinen M, Kupiainen H, Mazur W, Sintonen H, Boezen M, et al. Comorbidities are the key nominators of the health related quality of life in mild and moderate COPD. *BMC Pulm Med.* 2014; 14(1):102.
162. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2008; 32: 962–969.
163. He J, Gu D, Whelton PK. Major causes of death in China. *New England journal of medicine* 2006; 354:874–876.
164. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128:2640–2646.
165. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005– 2011.
166. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004; 94:649– 651.
167. Kjoller E, Kober L, Iversen K, Torp-Pedersen C. Trace Study Group. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:71–77.

168. Hozawa A, Billings JL, Shahar E, Ohira T, Rosamond WD, Folsom AR. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Chest* 2006; 130:1642–1649.
169. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128:2099–2107.
170. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007;101:177–185.
171. Marsh S, GuckTP. Anxiety and depression: Easing the burden in COPD patients. *Journal of Family Practice*. 2016; 65(4): 246-56.
172. Tamagawa E, van Eeden SF. Impaired lung function and risk for stroke: role of the systemic inflammation response? *Chest* 2006; 130 (6): 1631–1633.
173. Kohlbrenner D, Clarenbach FC, Thiel S, Roeder M, Kohler M, Sievi AN. A few more steps lead to improvements in endothelial function in severe and very severe COPD. *Respiratory Medicine* 2020; 174: e106246.
174. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33:1165-1185.
175. Moro L, Pedone C, Scarlata S, Malafarina V, Fimognari F, Antonelli-Incalzi R. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology* 2008;59(3):357-364.
176. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2008;135:173.
177. Gjerde B, Bakke PS, Ueland T, Hardie JA, Eagan TM. The prevalence of undiagnosed renal failure in a cohort of COPD patients in western Norway. *Respir Med*. 2012; 106(3): 361–366.
178. Jopa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130: 326-33.
179. Marquis K, Maltais F, Poirier P. Cardiovascular manifestations in patients with COPD. *Rev Mal Respir* 2008;25:663-73.
180. Pai KJ, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and risk of coronary heart disease in man and women. *N Engl J Med* 2004;351(25):2599-610.

181. Pinto-Plata VM, Mullrova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Sorianto JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-8.
182. Monreal M, Munoz-Torrero JF, Naraine Vs, Jimenez D, Solers S, Rabunal R, et al. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Am J Med* 2006; 119:851-858.
183. Moua T, Wood K. COPD and PE: a clinical dilemma. *Int J Chron Obstruc Pulm Dis* 2008; 3:227-8.
184. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity – a common inflammatory phenotype? *Resp Res* 2006; 186:70-77.
185. Kempainen RR, Savik K, Whelan TP, Dunitz JM, Herrington CS, Billings JL. High prevalence of proximal and distal gastroesophageal reflux disease in advance COPD. *Chest* 2007; 131:1666-71.
186. Dubey S, Powell CA. Update in lung cancer. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 177:941-6.
187. Sin DD, Wu I, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992-997.
188. Macnee W. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2007. *Am J Resp Crit Care Med* 2008;177: 820-829.
189. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm Rehabil* 2005; 25:226-232.
190. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Eckel RH, Gordon DJ, Savage PJ, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/national heart, lung and Blood Institute Scientific statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
191. Lintonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, Demolles D, Weiss ST. Lung function in type 2 diabetes: The Normative Aging Study. *Resp Med* 2005;99:1583-90.
192. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting a cellular perspective. *Resp Res* 2001;2:269-72.
193. Eisner MD, Blanoc PD, Yelin EH, Sidney S, Katz PP, Ackerson L, et al. COPD as systematic disease: impact on physical functional limitations. *Am J Med* 2008;121:789-96.

194. Couillard A, Prefaut C. From muscle disease to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Resp J* 2005;26:703-19.
195. Norwood RJ. A Review of etiologies of depression in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2007;2:485-91.
196. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Resp Crit Care* 2013;187(4):347-65.
197. Zvezdin B, Milutinov S, Kojičić M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A post-mortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary diseases. *Chest*. 2009; 136: 376–380.
198. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *International Journal of COPD* 2015; 10: 95–109.
199. Sharma A, Obiagwu C, Sikorskaya E. Bilateral earlobe creases and coronary artery disease. *Cleve Clin J Med*. 2016;83 (11):786–787.
200. Yamamoto F. Molecular genetics of the ABO histo-blood group system. *Vox Sang* 1995; 69: 1-7.
201. BGMUT:NCBI dbRBC. Blood group antigen mutation database. Dostupno na web site adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [Poslednji pristup 7. 01. 2021].
202. Patnaik SK, Helmberg W, Blumenfeld OO. BGMUT: NCBI dbRBC database of allelic variations of genes encoding antigens of blood group systems. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 1023-9.
203. Vidović S, Vasić Z, Vulić I, Paraš S, Šuščević D, Novaković M. Uticaj migracija na distribuciju krvnih grupa ABO RH Sistema na području Republike Srpske. *Glasnik Antropološkog društva Srbije*. 2013; 48: 29-36.
204. Kičić M, Krajinčanić B. *Medicinska genetika. Drugo dopunjeno izdanje Defektološkog fakulteta u Beogradu. Univerzitet u Beogradu* 1994.
205. Garratty G, Glynn SA, McEntire R. ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion* 2004; 44: 703-6.
206. Seltsam A, Hallensleben M, Kollmann A, Blasczyk R. The nature of diversity and diversification at the ABO locus. *Blood* 2003; 102: 3035-42.

207. Bloodbook.com.Racial and ethnic distribution of ABO blood types. Dostupno na web site adresi: <http://www.bloodbook.com/world-abo.html> [Poslednji pristup 1. 02. 2021].
208. Crveni krst Crne Gore. Šta znate o krvi i davalaštvu? Dostupno na web site adresi: <http://ckcg.me/mn/mobilna> [Poslednji pristup 3. 03. 2021].
209. Van der Schoot E, Winkelhorst D, Clausen BF. Noninvasive Fetal Blood Group Typing, Noninvasive Prenatal Testing (NIPT), Academic Press 2018; 125-156.
210. Berberović LJ, Hadžiselimović R. Rječnik genetike. Sarajevo: Svjetlost. 1986.
211. Jaksic B, Grgicevic D, Labar B, Oršanić L. Hematologija i transfuziologija. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada. 1989; 793.
212. Simić S. Krvno-grupni antigeni i moguće asocijacije sa bolestima. Glasnik Antropološkog društva Jugoslavije. 1996; 32:63-68.
213. Todorov V. Promene antropoloških karakteristika u toku starenja. Doktorska disertacija. Beograd. 1998-1999;72-77.
214. Garratty G. Blood groups and disease. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2005; 43 (1): 113-121.
215. Vogel F. Controversy in human genetics. ABO blood groups and disease. Am J Hum Genet. 1970;22(4):464-75.
216. Nayak SK. ABO blood groups in diferent diseases. J Ind Med 1997; 87: 449-52.
217. Basta M, Morton NE, Mulvihill JJ, Radovanović Z, Radojčić C, Marinković D. Inheritance of acute appendicitis: familial aggregation and evidence of polygenic transmission. Am J Hum Genet 1990; 46(2): 377-382.
218. Marinković D, Spremo B, Ilić M. Studies of Human population-genetic variation. I. Comparisons of homozygously recessive traits in attendants of special and regular schools in SR Serbia. Arh. Biol. Nauka 1990; 42(3):11.
219. Čukuranović R, Marinković D, Pavlović S, Vasović Lj, Vlajković S, Bjelaković M, i ostali. Populaciono-genetički aspekti balkanske endemske nefropatije (BEN) u slivu Južne Morave. Acta Medica Medianae 2004; 43(1): 11-18.
220. Marinkovic D, Cvjeticanin S. Studies of human population genetic. The frequencies of ABO blood types and homozygously recessive traits among top sportsmen and young intellectuals. Arh. Biol. Nauka 1991;43:1-2.

221. Cvjeticanin S, Marinkovic D. Genetic variability and frequencies of ABO blood types among different samples of patients from Serbia. *Korean J. Genet* 2005; 27:35–40.
222. Cvjeticanin S, Marinković D. Genetic Variability in the Group of Patients with Congenital Hip Dislocation. *Russ. J. Genet* 2005; 41:936–940.
223. Cvjeticanin S, Terzic M, Nikolic D. Association of rheumatoid arthritis according to the degree of genetic homozygosity and gender: pilot study. *Genetika* 2019; 51(3):1139-1149.
224. Volkova KI, Blinetskaia ZS, Fateev IN. Genetic blood markers of the ABO system in patients with pulmonary tuberculosis in relation to ethnic origin. *Probl-Tuberk* 1991; 10: 55-58
225. Pešut D, Marinković D. Učestalost krvnih grupa ABO sistema u nekim plućnim bolestima. Vrnjačka Banja: Zbornik radova. Prvi kongres genetičara Srbije 8-11. juna. 1994; 53-54.
226. Garratty G. Blood groups and disease: a historical perspective. *Transfus Med Rev* 2000; 14: 291-301.
227. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood* 2010;115: 4635-43.
228. Liumbruno GM, Franchini M. Beyond immunohaematology: the role of the ABO blood group in human diseases. *Blood Transfus* 2013; 11: 491-9.
229. Marjanović M. Populaciono genetička studija dijabetesa u trudnica. Magistarski rad, Beograd. 1991.
230. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1999; 473: 247-66.
231. Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46:3345-50.
232. Franchini M, Lippi G. The intriguing relationship between the ABO blood group, cardiovascular disease, and cancer. *BMC Medicine* 2015; 13: 7.
233. Cserti CM, Dzik WH. The ABO blood group system and Plasmodium falciparum malaria. *Blood* 2007; 110: 2250-8.
234. Villa A, Drago F, Misto R, Morelatti F, Poli F, Sirchia G. ABO genotyping in Italian blood donors. *Haematologica* 1996; 81: 492-6.

235. Beardmore J A, Karimi-Booshehri F. ABO genes are differentially distributed in socio-economic groups in England. *Nature* 1983; 303:522-4.
236. Rose E, CJ Sumner S. Blood Type Biochemistry and Human Disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2016; 8(6): 517–535.
237. Nikolic D, Cvjeticanin S, Petronic I, Jekic B, Brdar R, Damnjanovic T, et al. Degree of genetic homozygosity and distribution of ABO blood types among patients with spina bifida occulta and spina bifida aperta. *Arch Med Sci.* 2010; 6(6):854-9.
238. Marinkovic D, Cvjeticanin S. Anthropogenetic Homozygosity and Adaptive Variability. HRC-Test in Studies of Human Populations. Belgrade, Serbia: Serbian Academy of Sciences and Arts, 2013.
239. Zunic S. Lupus erythematosus cell phenomenon in pediatric bronchoalveolar lavages: possible manifestation of early radioadaptive response in radiation induced alveolitis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2013; 27(2): 389-398.
240. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), 2020. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
241. Hadžiselimović R, Pojskić N. Uvod u humanu imunogenetiku. Institut za genetičko inženjerstvo i biotehnologiju (INGEB), Sarajevo 2005.
242. Mcdonald H, John H. Myths of Human Genetics. Baltimoe: Marilend USA. University of Delaware, 2011.
243. Winchester AM. Suvremena biološka načela. Zagreb: Narodni zavod Matice Hrvatske, 1976.
244. Davenport GC, Davenport CB. Heredity of hair color in man. *American Naturalist* 1909; 43: 193-211.
245. Afanasyeva IS. Savremenyc predstavlenia o pigmetacii človeka. *Vapn. Antrololo* 1989; 82: 13-26
246. Beaumont KA, Shekar SL, Newton RA, James MR, Stow JL, Duffy DL, et al. Receptor function, dominant negative activity and phenotype correlations for MC1R variant alleles. *Human Molecular Genetics* 2007; 16: 2249-60.
247. Gerstenblith MR, Goldstein AM, Fargnoll MC, Peris K, Landi MT. Comprehensive evaluation of allele frequency differences of MC1R variants across populations. *Human Mutation* 2007; 28: 495-505.

248. Sulem P, Gudbjartsson DF, Stacey SN, Helgason A, Rafnar T, Magnusson KP, et al. (25 co-authors). Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nature Genetics* 2007; 39: 1443-1452.
249. Savage SA, Gerstenblith MR, Goldstein AM, Mirabello L, Fargnoli MC, Peris K, et al. Nucleotide diversity and population differentiation of the melanocortin 1 receptor gene, MC1R. *BMC Genetics* 2008; 9: 31.
250. Ivanović B. Morfološke osobine jugoslovenskih naroda. Beograd: Odeljenje za etnologiju Filozofskog fakulteta 1990.
251. Novosel V. Boja očiju, boja kose i forma kose u uzorcima učenika sa područja Crne Gore. Beograd: Glasnik ADJ 1985; 22: 97.
252. Czékus Géza. Boja očiju, boja kose i oblik kose u jednom Subotičkom uzorku. Beograd: Glasnik ADJ 1989; 26: 97-109.
253. Jovanović D. Utvrđivanje genetičke prirode nekih morfofizioloških karakteristika kod čovjeka. Beograd: Biološki fakultet, Diplomski rad 1991.
254. Mihić BD, Bojanić SZ. Kongenitalne minorne malformacije. Beograd: Medicinska knjiga. 1987.
255. Schwarzburg VW. Statistische untersuchungen uber den menschlichen scheidelwirbel und seine vererbung. *Zeitsch. F. Morphol. U. Anthropol* 1927; 26: 195-223.
256. Čiča S. O vrtlogu kose na tjemenu kod školske djece iz Šapca. Novi Sad: Prirodno-matematički fakultet. Diplomski rad 1980.
257. Klar AJS. Excess of counterclockwise scalp hair-whorl rotation in homosexual men. *J Genet* 2004; 170: 2027-2030.
258. Klar AJS. Human handedness and scalp hair-whorl direction develop from a common genetic mechanism. *Genetics* 2003; 165: 269-276.
259. Klar AJS. A 1927 study supports a current genetic model for inheritance of human scalp hair-whorl orientation and hand-use preference traits. *Genetics* 2005; 170: 2027-2030.
260. Klar AJS. Scalp hair-whorl orientation of Japanese individuals is random; hence, the trait's distribution is not genetically determined. *Seminars in Cell and Developmental Biology* 2009; 20: 510-513.
261. Hadziselimovic R, Bozic – Krstic V, Kujundzic H, Milic M. Izvjesni migracijski i izolacioni efekti genetičkog drifta u stanovništvu Jugoslavije. *Sarajevo: God. Biol. inst. Univ.* 1990; 42: 21-28.

262. Selaković D, Gavrilović Ž. Varijacije ivice kose na čelu u školske djece. Beograd: Glasnik ADJ 1985; 22: 121
263. Smith DW, Cohen MM. Widow's peak scalp-hair anomaly and its relation to ocular hypertelorism. *Lancet* 1973; 2: 1127-1128.
264. Šćepanović A, Božić-Krstić V. Anthropogenic examination of schoolchildren in Pljevlja and Kotor. Beograd: Glasnik ADS 2008; 43:106-113.
265. Nusbaum BP, Fuentesfria S. Naturally occurring female hairline patterns. *Dermatol Surg* 2009; 35: 907-913.
266. Hilden K. Über die Form des Ohrläppchens beim Menschen und ihre Abhängigkeit von Erblanglagen. *Hereditas* 1922; 3: 351-357.
267. Quelprud T. Familienforschungen über Merkmale des äusseren Ohres. *Zeitschrift für Induktive Abstammungs- und Vererbungslehre* 1934; 67: 296-299.
268. Powell EF, Whitney DD. Ear lobe inheritance: an unusual three-generation photographic pedigree chart. *Journal of Heredity* 1937; 28: 184-186.
269. Wiener AS. Complications in ear genetics. *Journal of Heredity* 1937; 28: 425-426.
270. Lai LYC, Walsh RJ. Observations on ear lobe types. *Acta Genetica* 1966; 16: 250-257.
271. Berberović Lj, Hadžiselimović R. Istorijski aspekt kretanja relativne frekvencije dva alelogena u ljudskim populacijama. *Genetika*. 1974; 6 (3):289-309.
272. Bukvić S. O mogućnosti uticaja pola na individualni fenotip ušne resice. *Genetika* 1977; 9 (1):95-100.
273. Mohanraju C, Mukherjee DP. Ear lobe attachment in an Andhra village and other parts of India. *Human Heredity* 1973; 23: 288-297.
274. Nora II, Fraser FC. *Medical Genetics: Principles and Practice*. Philadelphia: Lea Fabiger, 1981.
275. El Kollali R. Earlobe morphology: a simple classification of normal earlobes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62: 277-280.
276. Mowlavi AD, Meldrum G, Wilhelmi BJ. Earlobe morphology delineated by two components: the attached cephalic segment and the free caudal segment. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 1075-1076.

277. Gavrilović Ž. Proučavanje sličnosti i razlika u ušnoj školjci između roditelja i njihove djece. Beograd: Glasnik ADJ 1973;10:117.
278. Domazetović M, Gavrilović Ž. O učestalosti Darwinove kvržice kod srednjoškolske omladine. Glasnik ADJ, Beograd. 1974; 11:137.
279. Božić-Krstić V. Frequency of ear lobe types (lobulus auriculus) in the school children of T. Vrbas and Nikšić. Genetika. 1990; 22(1):61.
280. Hildén K. Studien über das Vorkommen der darwischen Ohrspitze in der Bevölkerung Finnlands. Fennia 1929; 52: 3-39.
281. Quelprud T. Zur erblichkeit des darwischen höckerchens. Zeitschrift für Morphologie und Anthropologie 1936; 34: 343-363.
282. Ruiz A. An anthropometric study of the ear in an adult population. Int J Anthropol 1986; 1: 135-143.
283. Singh P, Purkait R. Observations of external ear--an Indian study. Homo 2009; 60: 461-472.
284. Matheny AP, Dolan AB. Changes in eye color during early childhood: sex and genetic differences. Ann Hum Bio 1975; 2: 191-196.
285. Bito LZ, Matheny A, Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Carino OB. Eye color changes past early childhood: the Louisville Twin Study. Arch Ophthalmol 1997; 115: 659-663.
286. Liu F, Wollstein A, Hysi PG, Ankra-Badu GA, Spector TD, Park D, et al. Digital quantification of human eye color highlights genetic association of three new loci. PLOS Genetics 2010; 6: e1000934.
287. Sturm RA, Larsson M. Genetics of human iris colour and patterns. Pigment Cells and Melanoma Research 2009; 22: 544-562.
288. Gavrilović Ž, Božić-Krstić V. Morfofiziološke i biotipološke karakteristike odraslih i starih osoba. Beograd: GDJ 1981;18: 33-80.
289. Guyton AC. Medicinska fiziologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga 1985.
290. Kalmus H. Diagnosis and Genetics of Defective Colour Vision. Oxford: Pergamon Press 1965.
291. Waaler GHM. Über die Erblchkeitsverhältnisse der verschiedenen Arten von angeborener Rotgrünblindheit. Acta ophthal 1927; 5: 309 - 345.

292. Berberović Lj, Hadžiselimović R. Genetika čovjeka (Neki fenotipski sistemi biohemijsko-fiziološke i morfološke individualne varijacije). Sarajevo: Mladi istraživači - Pokret nauku mladima 1978.
293. Hadžiselimović R, Berberović Lj, Sofradžija A. Populacijska genetika viđenja crvenog i zelenog dijela spektra u stanovništvu Bosne i Hercegovine. Godišnjak Biološkog instituta. Univerzitet u Sarajevu. 1980; 33: 87 - 97.
294. Sturtevant AH. A new inherited character in man. USA: Proceedings of the National Academy of Sciences 1940; 26: 100-102.
295. Liu T, Thsu TC. Tongue-folding and tongue-rolling in a sample of the Chinese population. Journal of Heredity 1949; 40: 19-21.
296. Komai T. Notes on lingual gymnastics. Frequency of tongue rollers and pedigrees of tied tongues in Japan. Journal of Heredity 1951;42: 293-297.
297. Matlock P. Identical twins discordant in tongue-rolling. Journal of Heredity 1952; 43: 24.
298. Lee JW. Tongue-folding and tongue-rolling in an American Negro population sample. Journal of Heredity 1955; 46: 289-291.
299. Sturtevant AH. A History of Genetics. New York: Harper and Row 1965.
300. Martin NG. No evidence for a genetic basis of tongue rolling or hand clasping. Journal of Heredity 1975; 66: 179-180.
301. Hadžiselimović R, Berberović Lj, Sofradžija A. Populacijska genetika sposobnosti savijanja jezika u žlijeb u stanovništvu Bosne i Hercegovine. Glasnik ADJ. 1980;17:87-95.
302. Berberović Lj. Matić I. Sposobnost savijanja jezika (tongue rolling) u odnosu na starost ispitanika. Godišnjak Biološkog instituta. Univerzitet u Sarajevu. 1983; 36:21-27.
303. Lutz FE. The inheritance of the manner of clasping the hands. American Naturalist 1908; 42.495: 195-196.
304. Wiener AS. Observations on the manner of clasping the hands and folding the arms. American Naturalist 1932; 66: 365-370.
305. Gavrilović Ž, Božić V. Proučavanje načina sklapanja šaka i prekrštanja ruku kod stanovništva u Vojvodini. Genetika,1972; 4 (1): 59-61.

306. Hadžiselimović R, Berberović Lj, Sofradžija A. Distribucija fenotipova načina sklapanja šaka i prekrštanja ruku u stanovništvu Bosne i Hercegovine. Godišnjak Biološkog instituta. Univerzitet u Sarajevu. 1979; 32: 101–116.
307. Freire-Maia N, Quelce-Salgado A, Freire-Maia A. Hand clasping in different ethnic groups. *Human Biology* 1958; 30: 281-291.
308. Reiss M. The genetics of hand-clasping: A review and a familial study. *Ann Hum Biol* 1999; 26: 39-48.
309. Hadžiselimović R. Bioantropologija-Biodiverzitet recentnog čovjeka. Sarajevo: Univerzitetska knjiga, Institut za genetičko inženjerstvo i biotehnologiju 2005.
310. Knežević D. Varijabilnost i nasledjivanje morfoloških osobina kod stanovništva Prokuplja i okoline. Magistarski rad, Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu, 1984.
311. Glass B, Kistler JC. Distal hyperextensibility of the thumb. *Acta Genetica*. 1953; 4: 192–206.
312. Ahmić A, Hadžiselimović R, Pojskić N, Hadžihalilović J, Hamidović H. Relacije između genetičke distance i nekih mogućih faktora heterogenosti lokalnih ljudskih populacija sjeveroistočne Bosne. *Glasnik ADJ* 2005; 40:127–138.
313. Berberović Lj. Uvod u teorijsku genetiku populacija. Sarajevo: Univerzitet u Sarajevu 1971; 38–50.
314. Hadžiselimović R, Berberović Lj, Sofradžija A. Distribucija fenotipova načina sklapanja šaka i prekrštanja ruku u stanovništvu Bosne i Hercegovine. Godišnjak Biološkog instituta. Univerzitet u Sarajevu. 1979; 32:101-115.
315. Hadžiselimović R. Brdar D. Populaciono genetička analiza distalne ekstenzibilnosti palca u stanovništvu Prijedora. Godišnjak Biološkog instituta. Univerzitet u Sarajevu. 1979; 32:117-123.
316. Rita F. A Worldwide Search for the Dominant Trait. *Hum. Gnet*. 2003.
317. Mrehić E, Dolićanin Z, Eminović I. Populaciono-genetička analiza kompleksa kvalitativnih svojstava kod stanovništva opštine Maglaj (BIH). *Glasnik ADS*. 2015; 50: 71-78.
318. Harris H, Joseph J. Variation in extension of the metacarpophalangeal and interphalangeal joints of the thumb. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 194;31: 547-559.
319. Beckman L, Böök JA, Lander E. An evaluation of some anthropological traits used in paternity tests. *Hereditas* 1960; 46: 543-569.

320. Hadžiselimović R, Lelo S. Bioantropološki praktikum, Sarajevo: Prirodno-matematički fakultet Univerziteta u Sarajevu 1998.
321. Bishop DVM. Handedness and Developmental Disorder, Oxford: Blackwell, 1990.
322. Jordan HE. Hereditary Left-Handedness with a Note on Twinning, *J. Genet.* 1914; 4(1):67–81.
323. Woo TL, Pearson K. Dexterity and Sinistrality of Hand and Eye. *Biometrika* 1927; 19: 165–199.
324. Marell MC. Dominance of eye and hand. *Hum. Mio.* 1957; 29:314-328.
325. Trankell A. Aspects of Genetics in Psychology. *Am. J. Hum. Genet* 1955; 7: 264–276.
326. Annett M. A Model of Inheritance of Handedness and Cerebral Dominance. *Nature* 1964;204: 59–60.
327. Annett M. *Left, Right, Hand and Brain: The Right Shift Theory*, London: Lawrence Erlbaum, 1985.
328. McManus IC. Handedness, Language Dominance and Aphasia: A Genetic Model, *Psychol. Med. Monographs Suppl.* 1985; 8: 1–140.
329. Laland KN, Kumm J, Van Horn JD, Felfman MW. A Gene Culture Model of Human Handedness, *Behav. Genet* 1995; 25, 433-445.
330. Neal MC, Cardon LR. *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht (Netherlands): Kluwer Acad. Publ. 1992.
331. Crow TJ. Handedness, Language Lateralization and Anatomical Asymmetry: Relevance of Protocadherin XY to Hominid Speciation and the Etiology of Psychosis: Point of View, *British J. Psychiatry* 2002; 181: 295–297.
332. Klar AJ. Genetic Models for Handedness, Brain Lateralization, Schizophrenia, and Manic Depression, *Schizophrenia Res* 1999; 39(3): 207–218.
333. Francks C, DeLisi LE, Shaw SH, Fisher SE, Richardson AJ, Stein JF, et al. Parent of Origin Effects on Handedness and Schizophrenia Susceptibility on Chromosome 2p12_q11. *Hum Mol Genet* 2003; 12(24): 3225–3230.
334. Moskowitz DS, Sutton R, Zuroff DC, Young SN. Fetal exposure to androgens, as indicated by digit ratios (2D:4D), increases men's agreeableness with women. *Personality and Individual Differences*, 2015; 75: 97-101.

335. Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios PNAS. Stanford University 2011;108 (39):16289-16294.
336. Paul SN, Kato BS, Cherkas LF, Andrew T, Spector TD. Heritability of the second to fourth digit ratio (2D:4D): A twin study. *Twin Res Hum Genet.* 2006; 9(2):215-219.
337. Smith LM, Cloak CC, Poland RE, Torday J, Ross MG. Prenatal nicotine increases testosterone levels in the fetus and female offspring. *Nicotine Tob Res.* 2003; 5(3):369-374.
338. Stentstrom E, Saad G, Nepomuceno MV, Mendenhall Z. Testosterone and domain-specific risk: Digit ratios (2D:4D and rel2) as predictors of recreational, financial, and social risk-taking behaviors. *Personality and Individual Differences* 2011; 51(4): 412-416.
339. Hadžiselimović R, Berberović Lj, Sofradžija A. Genetička distanca među lokalnim ljudskim populacijama u Bosni i Hercegovini s obzirom na neke fenotipske sisteme biohemijski-fiziološke kvalitativne varijacije. *GDJ.* 1981; 17:87-95.
340. Fox AL. The relationship between chemical constitution and taste. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1932; 18:115–120.
341. Guo SW, Reed DR. The genetics of phenylthiocarbamide perception. *Ann Hum Biol.* 2001; 28(2):111-42.
342. Lugg JWH. Taste-thresholds for phenylthiocarbamide of some population groups II. The thresholds of two uncivilized ethnic groups living in Malaya. London: *Annals of Human Genetics* 1956;57(21):244–253.
343. Lugg JWH. Taste thresholds for phenylthiocarbamide of some population groups. IV. The thresholds of some Australian aboriginal and South Korean subjects. London: *Annals of Human Genetics* 1968; 32:43–51.
344. Harrison GA, Tanner JM, Pilbeam DR, Baker PT. *Human biology – An introduction to human evolution, variation, growth and ecology.* Oxford: Oxford University Press. 1977.
345. Kim U, Jorgenson E, Coon H, Lepper M, Risch N, Drayna D. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science* 2003; 299: 1221-1225.
346. Drayna D, Coon H, Kim UK, Elsner K, Cromer T, Otterud B, et al. Genetic analysis of a complex trait in the Utah Genetic Reference Project: a major locus for PTC taste ability on chromosome 7q and a secondary locus on chromosome 16p. *Human Genetics* 2003; 112: 567-572.

347. Drayna D. Human Taste Genetics. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2005; 6: 217–235.
348. Reed DR, Nanthakumar E, North M, Bell C, Bartoshuk LM, Price RA. Localization of a gene for bitter taste perception to human chromosome 5p15. *American Journal of Human Genetics*. 1999; 64:1478–1480.
349. Wooding S. Phenylthiocarbamide: A 75-year adventure in genetics and natural selection. *Genetics* 2006; 172: 2015-2023.
350. Wooding S, Kim UK, Bamshad MJ, Larsen J, Jorde LB, Drayna D. Natural selection and molecular evolution in PTC, a bitter-taste receptor gene. *Am J Hum Genet* 2004; 74:637-646.
351. Berberović Lj, Hadžiselimović R, Hadžić A. The ability of tasting phenyl-tio-carbamide (PTC) in a group of school children from Banja Luka, Yugoslavia *Bull. Sci. Sect. A*, 1973; 18 (4-6):82.
352. Berberović Lj, Hadžiselimović R, Sofradžija A. Populaciona genetika sposobnosti osjećanja ukusa blagog rastvora feniltiokarbamida (PTC) u stanovništvu Bosne i Hercegovine. *Genetika*. 1979; 1(1):29-39.
353. Hadžiselimović R, Novosel V, Bukvić S, Vrbić N. Distribucija praga nadražaja za ukus gehiltiokarbamida (PTC) u tri uzorka stanovništva Jugoslavije. *Sarajevo: Godišnjak Biološkog instuta*. 1982; 35:71-80.
354. Hadžiselimović R, Mršić K, Rančević G. Genetičke osobnosti nekih jugoslovenskih populacija s obzirom na kompleks od tri kvalitativna svojstva jezika. *Godišnjak Biol. inst.* 1984;37: 37-43.
355. Kayser M, Liu F, Janssens A, Rivadeneira F, Lao O, van Duijn K, et al. Three genomewide association studies and a linkage analysis identify HERC2 as a human iris color gene. *Am J Hum Genet* 2008; 82(2):411-423.
356. Pesut D, Ciobanu L, Bhagyabati S, Nagorni-Obradovic Lj, Raljevic S, Raileanu M, et al. Illness perception in COPD patients. In: Sepiashvili R. Ed. *Advances in Allergy, Asthma&Immunology: From basic science to clinical management*. Bologna: Medimond, International Proceedings, 2010; 79-82.
357. Harris H, Kalmus H. The measurement of taste sensitivity of phenylthiourea (PTC). *Annals of Eugenics* 1950; 5: 24-31.
358. Ishihara S. *Tests for Colour-Blindness*. Tokyo: Kanehara Shuppan Co. Ltd. 1973.

359. Wahlund S. Zusammensetzung von Populationen und Korrelationserscheinungen von Standpunkt der Vererbungslehre aus betrachtet. *Hereditas*. 1928; 11:65-106.
360. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica RJA, Botnaru V, Siafakas N. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. *Pulmonology*. 2020 Mar-Apr;26(2):95-100.
361. Lamonaca P, Prinzi G, Kisialiou A, Cardaci V, Fini M, Russo P. Metabolic Disorder in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: Towards a Personalized Approach Using Marine Drug Derivatives. *Mar Drugs*. 2017;15(3):81.
362. Milasinovic S, Cvjeticanin S, Brdar R, Nikolic D. Morphogenetic variability and genetic loads among patients with different expression of developmental hip dysplasia. *Genetika* 2017; 49: 1035-45.
363. Cvjeticanin S, Marinkovic D. Morphogenetic variability during selection of elite water polo players. *J Sports Sci*. 2009;27(9):941-7.
364. Petricevic B, Cvjeticanin S. Morphogenetic variability and handedness in Montenegro and Serbia. *Genetika*. 2011;47(3):406-11.
365. Cvjeticanin S. Anthropogenetic variability in the groups of homo- and heterosexually oriented individuals. *Genetika*; 2015; 47(2):765-76.
366. Karan R, Cvjeticanin S, Kovacevic-Kostic N, Nikolic D, Velinovic M, Milicevic V, Obrenovic-Kircanski B. Genetic and Environmental Dispositions for Cardiovascular Variability: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2018 Aug 23;7(9):232.
367. Dimitrijevic S, Cvjeticanin S, Pusica A, Jekic B, Filipovic T, Nikolic D. Anthropogenetic Variability in the Group of Individuals with Febrile Seizures: Population-Genetic Study. *Biomed Res Int*. 2018.
368. Dimitrijević S. Utvrđivanje stepena genetičke homozigotnosti i varijabilnosti i učestalost polimorfizama TRPV1 i KCC2 gena kod osoba sa febrilnim napadima.. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2019.
369. Ristić S, Starčević Čizmarević N, Sepčić J, Rudež J, Crnić-Martinović M, Barac-Latas V, et al. 4G/5G polymorphism in promoter region of plasminogen activator inhibitor-1 gene as risk factor in multiple sclerosis. *Medicina*.2004; 40. 271-275.
370. Tripic R, Tripic M. Učestalost defektnog viđenja crvenog i zelenog dijela spektra u uzorku stanovništva iz Podgorice i Nikšića. *Podgorica: Natura Montenegrina*. 2002; 1: 185-194.

371. Savić. M. Analiza nekih homozigotno-recesivnih osobina čovjeka sa posebnim osvrtom na životno doba i zdravstveno stanje. Magistarski rad, Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu, 1993.
372. Hersh CP, Hokanson JE, Lynch DA, et al. Family history is a risk factor for COPD. *Chest* 2011;140: 343–50.
373. Wang J, Zhang C, Zhang Z, Zheng Z, Sun D, Yang Q, et al. A Functional Variant rs6435156C > T in BMP2 is Associated With Increased Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Southern Chinese Population. *EbioMedicine*. 2016; 5:167–174.
374. Chih-Ying OU, Chiung-Zuei Ch, Tzuen-Ren H, Sheng-Hsiang L, Jiu-Yao W. Genetic variants of pulmonary SP-D predict disease outcome of COPD in a Chinese population. *Respirology* 2015;20: 296–303.
375. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial transmission of chronic obstructive pulmonary disease in adoptees: a Swedish nationwide family study. *BMJ Open* 2015; 5: 73-80.
376. Chen H, Horita N, Matsumoto H, Namkoong H, Hara Y, Kobayashi N, Kaneko T. ABO blood group as a risk factor for tuberculosis: A network meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar;104:701-707.
377. Ganguly S, Sarkar P, Chatterjee D, Bandyopadhyay AR. Association of ABO blood group polymorphism and tuberculosis: A study on Bengalee Hindu caste population. West Bengal. India. *Indian J Tuberc*. 2016;63(4):242-244.
378. Loscertales MP, Owens S, O'Donnell J, Bunn J, Bosch-Capblanch X, Brabin BJ. ABO blood group phenotypes and Plasmodium falciparum malaria: unlocking a pivotal mechanism. *Adv Parasitol*. 2007;65:1-50.
379. Rowe JA, Opi DH, Williams TN. Blood groups and malaria: fresh insights into pathogenesis and identification of targets for intervention. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(6):480-487.
380. Dai X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(13):1436-1437.
381. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2020; 4:ciaa1150.
382. Kaper JB, Morris JG, Levin MM. Cholera. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(1):48-86.

383. Blackwell CC, Dundas S, James VS, Mackenzie DA, Braun JM, Alkout AM, et al. Blood group and susceptibility to disease caused by *Escherichia coli* O157. *J Infect Dis.* 2002;185(3):393-6.
384. Björkholm B, Lundin A, Sillén A, Guillemin K, Salama N, Rubio C, et al. Comparison of genetic divergence and fitness between two subclones of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun.* 2001;69(12):7832-7838.
385. Hansen PE, Floderus B, Frederiksen K, Johansen C. Personality traits, health behavior, and risk for cancer: a prospective study of Swedish twin court. *Cancer.* 2005; 103:1082-91.
386. Yamamoto F, Cid E, Yamamoto M, Blancher A. ABO research in the modern era of genomics. *Transfus Med Rev.* 2012; 26:103-18.
387. Fry AE, Griffiths MJ, Auburn S, Diakite M, Forton JT, Green A, et al. Common variation in the ABO glycosyltransferase is associated with susceptibility to severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Hum MolGenet.* 2008; 17:567-76.
388. Risch HA, Lu L, Wang J, Zhang W, Ni Q, Gao YT, et al. ABO blood group and risk of pancreatic cancer: a study in Shanghai and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2013; 177:1326-37.
389. Wang J, García-Bailo B, Nielsen DE, El-Sohemy A. ABO genotype, 'blood-type' diet and cardiometabolic risk factors. *PLoS One.* 2014:e84749.
390. Mroczek B, Sitko Z, Sujewicz A, Wolińska W, Karpeta-Pawlak I, Kurpas D. Blood Group and Incidence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1114:31-39.
391. Bijanzadeh M, Ramachandra NB, Mahesh PA, Savitha MR, Manjunath BS, Jayaraj BS. Lack of association between asthma and ABO blood type. *Lung* 2009; 187(6):389-392.
392. Sadahiro R, Suzuki A, Enokido M, Matsumoto Y, Shibuya N, Kamata M, et al. Relationship between leukocyte telomere length and personality traits in healthy subjects. *Eur Psychiatry.* 2015; 30:291-5.
393. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic obstructive pulmonary disease among adults—United States. 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(46):938-43.
394. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):549-555.

395. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013; ed 1:73/83.
396. Schnell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL, Boyd C. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12: 26-35.
397. Tereshchenko LG, Sotoodehnia N, Sitlani CM, Ashar FN, Kabir M, Biggs ML, et al. Genome-Wide Associations of Global Electrical Heterogeneity ECG Phenotype: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study and CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Heart Assoc*. 2018 Apr 5;7(8):e008160.
398. Castaldi PJ, Boueiz A, Yun J, Estepar RSJ, Ross JC, Washko G, et al. COPD Gene Investigators. *Chest*. 2020;157(5):1147-1157.
399. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645.
400. Wells CE, Baker EH. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM (eds). *COPD and Comorbidity*. European Respiratory Society. Sheffield. 2013. 117- 134.
401. Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, Mystridou P, Karetsi E, Georgoulas P, et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without comorbidities. *COPD*. 2011; 8: 414-420.
402. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Muller K, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest*. 2009; 136: 1039-1046.
403. Lam KBH, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J*. 2010; 35: 317-323.
404. Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, Marubayashi T, Katoh T. Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome and its components in Japanese men. *Intern Med*. 2010; 49: 2093-2099.

405. Hosny H, Abdel-Hafiz H, Moussa H, Soliman A. Metabolic syndrome and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013; 62: 85-89.
406. Akpinar EE, Akpinar S, Ertek S, Sayin E, Gulhan M. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients. *Turbek Toraks*. 2012; 60. 3: 230-237.
407. Diez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, Cabrera FJ, Garcia FL, Montero L, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Intern Emerg Med*. 2014; 9: 419-425.
408. Stanciu S, Marinescu R, Iordache M, Dumitrescu S, Muresan M, Bogdan MA. Are systemic inflammatory profiles different in patients with COPD and metabolic syndrome as compared to those with COPD alone? *Rom J Intern Med*. 2009; 47. 4: 381-386.
409. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Kostadinov D, Minchev D, et al. Metabolic syndrome in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PeerJ*. 2015; 3:e1068.
410. Skrbic D. Metabolički sindrom kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, 2015.
411. Vujić T, Marić G, Nagorni-Obradović Lj, Cvetković S. Metabolički sindrom kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća: učestalost i povezanost sa kliničkim karakteristikama. *Respiratio* 2017; 7 (1-2): 65-71.
412. Park SK, Larson JL. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease. *West J Nurs Res*. 2014; 36 (5): 620-42 23.
413. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax*. 2004; 59:679–681.
414. Turner MC, Chen Y, Krewski D. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 285–90.
415. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the first National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1475–80.

416. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2005; 60:570–575.
417. De Torres JP, Marin JM, Casanova C. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease—incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 913–19.
418. De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the Relationship Between Lung Cancer Risk and Emphysema Detected on Low-Dose CT of the Chest. *Chest*. 2007; 132:1932–1938.
419. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 1286–1293.
420. Barnes P, Celli B. Systemic manifestation and comorbidities of COPD. *European respiratory Journal* 2010; 33:1165-1185.
421. Bošnjak-Petrović V. Sistemske manifestacije hronične opstruktivne bolesti pluća. U: Keser D. Ljuca F. urednici. *Plućne bolesti*. Tuzla: Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, 2013; 101-114.
422. McAlister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with Chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:1208-14.
423. Pifarre R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, Nogues A. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2007; 101:2139-44.
424. Vestbo J, Hogg JC. Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax*. 2006. 61:86–88.
425. Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y, Varshavsky R, Dvoskin B, Leinonen M, et al. Pneumonic vs Nonpneumonic Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. 2002; 122:1264-70.
426. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):549-555.
427. Lopez AD, Shibya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27(2) :397-412.

428. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2008; 32: 962–969.
429. Vanfleteren LE. Does COPD stand for "COMorbidity with Pulmonary Disease"? *The European respiratory journal*. 2015;45(1):14-7.
430. Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria Casanova F, Santus P, Blasi F, et al. Centanni S. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med*. 2006 Oct;100(10):1767-74.
431. Matte DL, Pizzichini MM, Hoepers AT, Diaz AP, Karloh M, Dias M, Pizzichini E. Prevalence of depression in COPD: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Respir Med*. 2016 Aug;117:154-61.
432. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 1286–1293.
433. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik M, Yohannes AM, et al. Anxiety and Depression in COPD. *Chest*. 2008;134:43S–56S.
434. Tse HN, Tseng CZS, Wong KY, Ng LY, Lai TL, Yee KS. Frequent Exacerbator: The Phenotype at Risk of Depressive Symptoms in Geriatric COPD Patients. *Lung*. 2014; 194(4): 665-73.
435. Hynninen KM, Breitve MH, Wiborg AB, Pallesen S, Nordhus NH. Psychological characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review. *J Psychosom Res* 2005; 59: 429–443.
436. Putman-Casdorph H, McCrone S. Chronic obstructive pulmonary disease, anxiety, and depression: state of the science. *Heart Lung* 2009; 38: 34–47.
437. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006; 35: 457–459.
438. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 1209–1221.
439. Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, Napolitano M, Marinelli P, Palange P, et al. INDACO project: a pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013; 8: 28.

440. van Manen JG, Bindels PJ, IJzermans CJ, van der Zee JS, Bottema BJ, Schadé E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol.* 2001 Mar;54(3):287-293.
441. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459–67.
442. Miniati M, Monti S, Pavlickova I, Bottai M. Survival in COPD: Impact of Lung Dysfunction and Comorbidities. *Medicine* 2014; 93(12): 1-9.
443. Incalzi RA, Scarlata S, Pennazza G, Santonico M, Pedone C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2014;25(4):320-8.
444. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic obstructive pulmonary disease. Data and Statistics, dostupno na web site adresi: <https://www.cdc.gov/copd/data.html> Page last reviewed: December 12. 2019.
445. Sieber CC. The elderly patient--who is that? *Der Internist.* 2007;48(11):1190. 2-4.
446. Akpınar EE, Akpınar S, Ertek S, Sayin E, Gulhan M. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients. *Tuberkuloz ve toraks.* 2012;60(3):230-7.
447. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543-1554.
448. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr.* 1996; 16: 33–50.
449. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax.* 2006; 61(11): 935–939.
450. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Paré PD. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(2): 469–473.
451. Rodriguez J, Jiang R, Johnson WC, MacKenzie BA, Smith LJ, Barr RG. The association of pipe and cigar use with cotinine levels, lung function, and airflow obstruction: a cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2010; 152(4): 201–210.
452. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014; 35(1): 17–27.

453. Salama RHM, Elkholy MM, Sadek SH, Mahdy IG. Total antioxidant capacity as a marker in predicting severity of chronic obstructive pulmonary diseases. *Egypt J Bronchol.* 2017; 11(4): 322–326.
454. Sun Y, Milne S, Jaw JE, Jaw J, Chang Y, Feng L, et al. BMI is associated with FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res* 2019; 20: 236- 246.
455. Zhu J, Zhao Z, Wu B, Shi Z, Nie Q, Fu Z, et al. Effect of Body Mass Index on Lung Function in Chinese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2477-2486.
456. Park JY, Chen L, Wadhwa N, Tockman MS. Polymorphisms for microsomal epoxide hydrolase and genetic susceptibility to COPD. *Int J Mol Med.* 2005; 15(3): 443–448.
457. Rodriguez-Pecchi MS, de la Fuente-Aguado J, Montero-Tinnirello, Sanjurjo-Rino AB, Sánchez-Conde P, Fernández-Fernández FJ. Chronic obstructive pulmonary disease: differences between men and women. *Medicine (B Aires).* 2012; 3:207–215 (Article in Spanish)
458. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014; 35(1): 17–27.
459. Singh S, Verma SK, Kumar S, Ahmad MK, Nischal A, Singh SK, Dixit RK. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Immunol.* 2017; 85(2): 130–137.
460. Salama RHM, Elkholy MM, Sadek SH, Mahdy IG. Total antioxidant capacity as a marker in predicting severity of chronic obstructive pulmonary diseases. *Egypt J Bronchol.* 2017; 11(4): 322–326.
461. Singh S, Verma SK, Kumar S, Ahmad MK, Nischal A, Singh SK, Dixit RK. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Immunol.* 2017; 85(2): 130–137.
462. Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Altered oxidant–antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(8): 1104–1109.
463. Mohamed NA, El-Deek SEM, Makhoulf HA, Ahmed Y, El-Metwaly T. Role of hypoxia inducible factor-1 α . vascular endothelial growth factor and total antioxidant capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Med J Cairo Univ.* 2015; 83: 435–441.

464. Emin S, Yordanova K, Dimov D, Ilieva V, Koychev A, Prakova G, Vlaykova T. Total antioxidant capacity of plasma determined as ferrous reducing ability of plasma in patients with COPD. *Trakia J Sci.* 2010; 8(2): 205–213.
465. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma. COPD. and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154(4): 1055–1060.
466. Igishi T, Hitsuda Y, Kato K, Sako T, Burioka N, Yasuda K, et al. Elevated urinary 8-hydroxydeoxyguanosine. a biomarker of oxidative stress. and lack of association with antioxidant vitamins in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2003; 8: 455–460.
467. Young RP, Hopkins RJ. Link between COPD and lung cancer. *Respir Med.* 2010; 104: 758–759.
468. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer.* 2015; 90: 121–127.
469. Loft S, Vistisen K, Ewertz M, Tjønneland A, Overvad K, Poulsen HE. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis.* 1992; 13(12): 2241–2247.
470. Mizoue T, Tokunaga S, Kasai H, Kawai K, Sato M, Kubo T. Body mass index and oxidative DNA damage: a longitudinal study. *Cancer Sci.* 2007; 98: 1254–1258.
471. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;166(6):809-13.
472. Porhomayon J, Papadakos P, Singh A, Nader ND. Alteration in respiratory physiology in obesity for anesthesia-critical care physician. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2011; 3(2): 109-18.
473. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CPR levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17-22.
474. Malić Ž. Faktori rizika za nastanak i razvoj hronične opstruktivne bolesti pluća povezani sa oksidativnim stresom u populaciji Srbije. Doktorska disertacija, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2018.
475. Faber DR, de Groot PG, Visseren F L. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obesity Reviews.* 2009; vol. 10(5): 554–563.
476. Liumbruno GM, Franchini M. Hemostasis, cancer, and ABO blood group: the most recent evidence of association. *J Thromb Thrombolysis.* 2014; vol. 38(2):160–166.

477. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2003; vol. 89(3): 493–498.
478. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension.* 2001; 37(2): 381–385.
479. Boyer L, Chouaïd C, Bastuji–Garin S, Marcos , Margarit L, Le Corvoisier P, et al. Aging–related systemic manifestations in COPD patients and cigarette smokers. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0121539.
480. Gan WQ, Man SF, Postma DS, Camp P, Sin DD. Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta–analysis. *Respir Res.* 2006; 7(1): 52.
481. Hakim IA, Harris R, Garland L, Cordova CA, Mikhael DM, Sherry Chow HH. Gender difference in systemic oxidative stress and antioxidant capacity in current and former heavy smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21(12): 2193–2200.
482. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, Van den Borne BEEM, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009; 34: 209–218.
483. Ställberg B, Janson C, Johansson G, Larsson K, Stratelis G, Telg G, Lisspers KH. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). *Prim Care Respir J.* 2014 Mar;23(1):38-45.

BIOGRAFIJA

Blaženka Đ. Petričević rođena je 1964. godine u Podgorici, gdje je završila osnovnoškolsko i gimnazijsko obrazovanje. Osnovne studije je završila na Biološkom fakultetu u Beogradu, a magistarske studije na odsjeku Genetika, pod mentorstvom prof. dr Dragoslava Marinkovića, sa ocjenom 10.

Kao profesor je radila u osnovnoj i srednjoj školi. Nakon vaspitno-obrazovnog rada u javnim ustanovama obrazovanja, karijeru nastavlja u Zavodu za školstvo, Odsjeku za razvoj i istraživanje obrazovnog sistema, gdje i sada radi kao samostalni savjetnik za istraživanje i razvoj srednjeg opšteg obrazovanja. Usavršavala se na brojnim seminarima i studijskim putovanjima širom Evrope i SAD.

Kao predsjednik ili član predmetnih komisija, koautor je nekoliko predmetnih programa za biologiju. Član je nekoliko komisija za izmjene predmetnih programa. Realizovala je veliki broj seminara za usavršavanje nastavnika. Recenzent je brojnih udžbenika i stručnih radova za časopis *Obrazovanje i vaspitanje*. Autor je *Vodiča za nastavnike kroz međupredmetne oblasti građansko i ekološko vaspitanje i obrazovanje*. Autor je i šest stručnih radova, od kojih su dva objavljena u časopisima indeksiranim u SCI bazi podataka. Autor je i koautor pet udžbenika i isto toliko radnih svesaka, od koji su četiri udžbenička kompleta u upotrebi za učenike gimnazije.

PRILOZI

Prilog 1. SKRAĆENICE

AIB – autoimune bolesti

Anks/Dep – anksioznost ili/i depresija

ATS – American Thoracic Society – Američko torakalno udruženje

BHR – bronhijalna hiperreaktivnost

BMI – Body Mass Index – indeks tjelesne mase

BT – bolest tiroidne žlijezde

BTS – British Thoracic Society – Britansko torakalno udruženje

CFTR – regulator transmembranske provodljivosti cistične fibroze

chr – hromozom

CHRNA3 – Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha3 – holinerški nikotinski receptor alfa3

CHRNA5 – Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha5 -- holinerški nikotinski receptor alfa5

CRP – C reaktivni protein

DM – dijabetes melitus

DNK – dezoksiribonukleinska kiselina

DSM – disfunkcija skeletnih mišića

ERS – European Respiratory Society – Evropsko respiratorno udruženje

FAM13 A – Family With Sequence Similarity 13 Member A

FEV₁ – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

FVC – forsirani vitalni kapacitet

GERB – gastro–ezofagelana refluksna bolest

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća

GSTM1 – Glutathione S–Transferase Mu 1

GSTP1 – Glutathione S–transferaza pi 1

GWAS – Genome–Wide Associations Study – studija asocijacije na nivou gena

HDL – High Density Lipoprotein – holesterol velike gustine

HHIP – Hedgehog Interacting Protein

HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća

HRO – homozigotno–recesivne osobine

HTA – arterijska hipertenzija

IL – interleukin

INDACO – INDagine sulle COmorbidità nella BPCO – opservaciona pilot studija za procjenu komorbiditeta

IREB – protein koji reguliše vezivanje gvožđa

KVB – kardiovaskulane bolesti

MetS – metabolički sindrom

MMP 12 – matriks metaloproteazu 12

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey – Nacionalna anketa o zdravlju i ishrani

NOS – azot–oksid–sintaza

NSCLC – Non–small–cell lung carcinoma – nemikrocelularni karcinoma pluća

OB – očne bolesti glaukom, katarakta

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man – online nasleđivanje kod čovjeka po Mendelu

OS – oštećenje sluha

OSAS – sindrom opstruktivne sleep apneje – poremećaj disanja u spavanju

Ost – osteoporoza

PTC – fenil–tio–karbamid

RI – respiratorne infekcije

RIN3 – Ras And Rab Interactor 3

ROS – radioaktivni radikali kiseonika

SERPINA 1 – Serpin Family A Member 1 – familija serpina A broj 1

SNP – Single Nucleotide Polymorphism – polimorfizam u jednoj bazi unutar DNK sekvence ili polimorfizam jednog nukleotida

SOD3 – Superoxide Dismutase 3 – superoksid dismutaza 3

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TAS2R38 – taste 2 receptor member 38 – Receptor ukusa tip 2 član 38

TGB1 – Transforming Growth Factor Beta 1 – faktor rasta beta 1

TGFB2 – Transforming Growth Factor Beta 2 – faktor rasta beta 2

TNF – α -Tumor Necrosis Factor – faktor tumorske nekroze alfa

UGI – urogenitalne infekcije

VNTRs - polimorfizmi broja uzastopnih ponovaka

α -1ATT – alfa-1 antitripsin

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Блаженка Петричевић

Број индекса Није применљиво; стари програм; израда и одбрана докторске дисертације

Изјављујем

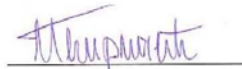
да је докторска дисертација под насловом

Истраживање популационо-генетичке
структуре болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа примјеном теста
хомозиготно-рецесивних особина

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршила ауторска права и користила интелектуалну својину другихлица.

Потпис аутора

У Београду, 23.04 2021.



образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Блаженка Петричевић

Број индекса Није применљиво; стари програм; израда и одбрана докторске дисертације _____

Студијски програм Област Пулмологија и Медицинска генетика

Наслов рада Истраживање популационо-генетичке структуре болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа примјеном теста хомозиготно-рецесивних особина

Ментор Проф. др Драгица Пешут; коментор проф. др Сузана Цвјетићанин

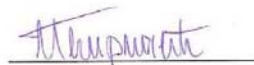
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предала ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 23.04.2021.



образац изјаве о коришћењу

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Истраживање популационо-генетичке структуре болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа примјеном теста хомозиготно-рецесивних особина

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

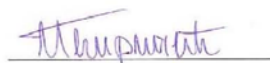
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 23.04. 2021.



1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.