

R A D O V I

KNJIGA LXXX

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 22

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

Tehnički urednik
ENES EKIĆ



SARAJEVO
1984

LJUBOMIR BERBEROVIĆ, NEDELJKO POPOVIĆ, RIFAT HADŽISELIMOVIĆ,
i JOSIP BORO

RASPODJELA NEKIH GRUPNO SPECIFIČNIH SVOJSTAVA U UZORKU OBOLJELIH OD MIŠIĆNE DISTROFIJE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 17. XI 1983. na osnovu recenzija prof.
dra J. Gaona i prof. dra S. Hukovića)

U V O D

Postoji veliki broj istraživanja i radova koji se bave raspodjelom različitih osobina među osobama pogođenim određenim bolestima. Pri tome se upoređuje učestalost pojedinih fenotipskih varijanti u uzorcima zdravih ljudi sa odgovarajućim podacima za grupe oboljelih, a posmatraju se fenotipski sistemi tzv. normalne, nepatološke varijacije, fenotipski sistemi koje odlikuje fiziološka ili morfološka polimorfnost. Iz sprovedenih posmatranja i analiza izvode se zaključci o eventualnoj povezanosti između pojedinih patoloških stanja i modaliteta normalne ljudske varijacije, povezanosti koja je uvijek kvantitativne prirode. Među klasične studije ovoga tipa spadaju radovi o asocijaciji između pripadnosti krvnim grupama ABO-sistema i obolijevanja od izvjesnih bolesti na primjer, od čira na dvanaestopalačnom crijevu (Clarke et al. 1956), ali i od drugih bolesti (Fraser Roberts, 1957), a posebno od različitih vidova raka (Hartmann, Stavem, 1964; Tiška-Rudman, 1977).

U istom smislu su proučavani i mnogi drugi fenotipski sistemi normalne varijacije (da pomenemo, primjera radi, klasični podatak o vezi između sposobnosti osjećanja ukusa PTC i nekih patoloških promjena u funkcijama tireoidne žlijezde — Stern, 1960).

Ovaj rad prikazuje rezultate istraživanja distribucije osnovnih varijanti četiri fenotipska sistema (ABO-krvne grupe, sekrecija ABO-antigena, MN-krvne grupe, osjetljivost na ukus slabog rastvora feniltiokarbamida) u uzorku pacijenata Specijalne bolnice za miopatična i reumatična oboljenja u Fojnici.

MATERIJAL I METODIKA

Polazni podaci su dobijeni pregledom i odgovarajućim pretragama 51 pacijenta pomenute zdravstvene ustanove. Tako formiran uzorak obuhvatao je sve bolesnike

kojima je dijagnosticiran neki oblik progresivne mišićne distrofije, a koji su bili hospitalizirani u vremenu od 1. septembra 1973. do 30. marta 1974. godine. Individualna pripadnost ovih osoba alternativnim varijantama posmatranih fenotipskih sistema normalne promjenljivosti utvrđivana je standardnim metodama, prema zahtjevima specifične determinacije fenotipa. ABO-krvne grupe (osnovni fenotipovi) određivane su Mossovom tehnikom na predmetnom staklu (Štark, 1969). Prisustvo aglutinogena M i N konstatovano je sličnim postupkom (Štark, 1969). Prisustvo antigena ABH-sistema u pljuvački, kao baza za diskriminaciju fenotipova „sekretor” i „nesekretor”, utvrđivano je nešto modifikovanom klasičnom Vinero-vom metodom (Wiener, 1943; Hadžiselimović, 1977). Determinacija fenotipova „taster” i „non-taster” s obzirom na osjetljivost na gorak ukus slabog rastvora feniltiokarbamida (PTC) vršena je pomoću 0,00812 postotnog rastvora ove supstance, tj. petim rastvorom iz serije koju primjenjuje standardizovana procedura (Harris, Kalmus, 1949); ova koncentracija je u ranijim istraživanjima ocijenjena kao pogodna za identifikaciju pomenutih fenotipova u kavkazoidnim populacijama (Kalmus, 1958), što je potvrđeno i nekim posmatranjima našeg stanovništva (Berberović et al., 1973, 1979).

Nađena učestalost alternativnih fenotipova svih praćenih fenotipskih sistema upoređivana je sa analognim podacima za širu populaciju iz odgovarajuće literature (Bošković, 1965; Berberović, 1969a; Berberović, 1969b; Berberović, Hadžiselimović, 1978; Berberović et al., 1979). Statistička signifikantnost konstatovanih razlika testirana je uobičajenim matematičkim metodama (χ^2 test).

REZULTATI RADA

Rezultati rada prikazani su u tabelama 1—4, po proučavanim fenotipskim sistemima.

Tabela 1

RASPODJELA OSNOVNIH KRVNIH GRUPA ABO-SISTEMA U UZROKU OBOLJELIH OD MIŠIĆNE DISTROFIJE I U ŠIROJ POPULACIJI — DISTRIBUTION OF THE BASIC ABO BLOOD GROUPS IN THE SAMPLE OF PATIENTS AND IN THE GENERAL POPULATION

UZORAK — SAMPLE			BROJ SAMPLE SIZE	FENOTIPOVI— PHENOTYPES			
				A	B	AB	O
a	Posmatrani uzorak	Muškarci Males	30	0,5334	0,2000	0,0333	0,2333
b		Žene Females	21	0,4286	0,1905	0,1428	0,2381
c	Our Sample	Ukupno Total	51	0,4902	0,1961	0,0784	0,2353
d	BiH (Bošković, 1965; Berberović, 1969a)		54677	0,4221	0,1434	0,0727	0,3618
χ^2 (df = 3)			$\chi^2_{c,d} = 7,4991; \quad 0,10 > p > 0,05$				

Iz podataka navedenih u tabeli 1 vidi se da nema značajne razlike između posmatranog uzorka i šire populacije (stanovništvo Bosne i Hercegovine) po učestalosti osnovnih krvnih grupa ABO-sistema. Iako se mogu primijetiti neke „morfološke” nepodudarnosti, one nisu statistički signifikantne (χ^2 test). Vrijedi napomenuti da se ni poduzorci muškaraca i žena oboljelih od distrofije u ovom smislu međusobno ne razlikuju.

Tabela 2

RASPODJELA OSNOVNIH KRVNIH GRUPA MN-SISTEMA U UZORKU OBOLJELIH OD MIŠIČNE DISTROFIJE I U ŠIROJ POPULACIJI — DISTRIBUTION OF THE BASIC MN BLOOD GROUPS IN THE SAMPLE OF PATIENTS AND IN THE GENERAL POPULATION

UZORAK — SAMPLE			BROJ SAMPLE SIZE	PROPORCIJA GENOTIPOVA GENOTYPES PROPORTION		
				L ^M L ^M	L ^M L ^N	L ^N L ^N
a	Naš uzorak Our sample	Muškarci Males	30	0,4000	0,4667	0,1333
b		Žene Females	21	0,7143	0,2857	0,0000
c		Ukupno Total	51	0,5294	0,3922	0,0784
d	Bosna i Hercegovina (Berberović, 1969b)		1232	0,2070	0,6461	0,1469

Nalazi prikazani u tabeli 2 pružaju, međutim, sasvim drugačiju sliku: očigledno je da postoji velika diskrepancija između raspodjele frekvencija osnovnih fenotipova (genotipova) MN-sistema u posmatranom uzorku i u opštoj populaciji, što potvrđuju i rezultati χ^2 testa ($\chi^2_{c,d} = 63,3852$; $p < 0,001$). U uzorku oboljelih od mišićne distrofije nalazi se izrazito sniženo učešće fenotipova MN i N (tj. odgovarajućih krvnih grupa MN-sistema). Osobito je upadljiv manjak homozigota $L^N L^N$ kojih u uzorku pacijenata ima gotovo upola manje (7,8%) nego u uzorku šire populacije (gdje ih je 14,7%). Posebno treba primijetiti da u poduzorku žena oboljelih od mišićne distrofije nije nađena ni jedna osoba N-krvne grupe; ovakva situacija ukazuje na kvalitativni karakter uočenog fenomena, mada se radi o srazmjerno malobrojnom uzorku oboljelih. Potpun nedostatak fenotipa N među ženskim pacijentima utoliko je zanimljivija pojava ukoliko se misli na činjenicu da je učestalost obolijevanja žena od progresivne mišićne distrofije znatno niža u odnosu na muškarce.

Pri pokušaju analize i komentarisanja navedenih nalaza, na prvom mjestu se nameće pomisao da bi prisustvo antigena N moglo značiti smanjenu vjerovatnoću obolijevanja od različitih formi progresivne mišićne distrofije. Rezultati posmatranja našeg uzorka opravdavaju takvu pomisao. Grupišući podatke iz tabele 2 tako da se integralno prikazuje frekvencija osoba sa antigenom N (fenotipovi N i MN), vidi se da je takvih osoba osjetno manje među oboljelim, u poređenju sa širom populacijom (tabela 3).

Tabela 3

UČESTALOST OSOBA SA ANTIGENOM N U UZORKU OBOLJELIH OD MIŠIČNE DISTROFIJE I U ŠIROJ POPULACIJI — FREQUENCY OF THE PERSONS WITH ANTIGEN N IN THE SAMPLE OF PATIENTS AND IN THE GENERAL POPULATION

UZORAK SAMPLE	VELIČINA UZORKA SAMPLE SIZE	FREKVENCIJA OSOBA SA ANTIGENOM N FREQUENCY OF PERSONS WITH ANTIGEN	
		(BROJ (No))	PROCENAT
Naš uzorak Our Sample	51	24	47,1%
BiH	1232	978	79,3%

Statistički testovi potvrđuju da je razlika prikazana u tabeli 3 visoko signifikantna ($\chi^2 = 32,68$ za $df = 1$; $p > 0,90$).

Tabela 4

FREKVENCIJA SEKRETORA I NESEKRETORA ABH-ANTIGENA U POSMATRANOM UZORKU I U ŠIROJ POPULACIJI — FREQUENCY OF ANTIGENS ABH SECRETORS AND NONSECRETORS IN THE OBSERVED SAMPLE AND IN THE GENERAL POPULATION

UZORAK — SAMPLE			BROJ SAMPLE SIZE	SEKRE- TORI Secretors	NESEK- RETORI Nonsecre- tors	q_{sc}
a	Posmatrani uzorak	Muškarci Males	30	0,6333	0,3667	0,61
b		Žene Females	21	0,6190	0,3810	0,62
c	Our sample	Ukupno Total	51	0,6275	0,3725	0,61
d	BiH (Berberović, Hadžiselimović, 1978)		3890	0,7668	0,2332	0,48
χ^2 (df = 1)			$\chi^2_{c,d} = 10,8515; \quad p < 0,001$			

Oboljeli od mišićne distrofije značajno se razlikuju od opšte populacije i po učestalosti sekretora (nesekretora) antigena ABH u tjelesnim tečnostima osim krvi (testirano je prisustvo ABH-antigena u pljuvački). U uzorku pacijenata nađeno je statistički signifikantno više nesekretora nego u ukupnom uzorku stanovnika Bosne i Hercegovine. Istini za volju, posmatrana na nivou genskih frekvencija (proporcija recisivnog alela, q_{sc}), ova razlika se pokazuje kao nešto blaža u odnosu na razliku među fenotipskim frekvencijama (tabela 4).

Tabela 5

FREKVENCIJA ALTERNATIVNIH FENOTIPOVA OSJETLJIVOSTI ČULA UKUSA NA SLAB RASTVOR PTC („TASTER” I „NONTASTER”) U UZORKU OBOLJELIH OD MIŠIĆNE DISTROFIJE I U ŠIROJ POPULACIJI — FREQUENCY OF PTC TASTERS AND NONTASTERS IN THE OBSERVED SAMPLE AND IN THE GENERAL POPULATION

UZORAK — SAMPLE			BROJ SAMPLE SIZE	PROPORCIJA FENOTIPA PHENOTYPE PROPORTION	
				TASTER	NONTASTER
a	Posmatrani uzorak	Muškarci Males	30	0,6667	0,3333
b		Žene Females	21	0,7619	0,2381
c	Our sample	Ukupno Total	51	0,7059	0,2941
d	Bosna i Hercegovina (Berberović et al., 1979)		7362	0,6978	0,3022

Između upoređenih uzoraka ne postoji nikakva razlika s obzirom na učestalost alternativnih fenotipova osjetljivosti na gorak ukus slabog (0,00812%) rastvora feniitiokarbamida, što je vidljivo iz podataka iznesenih u tabeli 5. Taj nalaz verifikuju i rezultati χ^2 testa ($\chi^2_{c,d} = 0,0311$; $p > 0,90$ za jedan stepen slobode). Ovaj fenotipski sistem, dakle, sličan je u tom pogledu sa krvnim grupama ABO-sistema.

U dva od četiri praćena fenotipska sistema nadeno je da postoji nepodudarnost u distribuciji osnovnih fenotipova između uzorka oboljelih od mišićne distrofije i uzorka stanovništva Bosne i Hercegovine.

DISKUSIJA I ZAKLJUČCI

Istraživanje je bilo preduzeto s ciljem da se ispita eventualno odstupanje u raspodjeli nekih specifičnih svojstava u grupi pacijenata Specijalne bolnice za miopatična i reumatična oboljenja u Fojnici u poredenju sa reprezentativnim uzorcima šire populacije, tj. stanovništva Bosne i Hercegovine. Ustanovljeno je da se frekvencija krvnih grupa ABO-sistema i fenotipova po osjetljivosti na ukus PTC u posmatranoj grupi pacijenata ne razlikuje od frekvencije u opštoj populaciji. S druge strane, posmatrana grupa oboljelih od mišićne distrofije razlikuje se od šire populacije po učestalosti krvnih grupa MN-sistema i fenotipova sekrecije ABH-antigena. Među oboljelim je nađen izrazito mali broj osoba N i MN-grupe, odnosno više osoba M-grupe, tako da se naslućuje izvjesna asocijacija između odsustva N-antigena i pojave mišićne distrofije. Od posebnog je interesa zapažena činjenica da u poduzorku žena oboljelih od mišićne distrofije nije registrovana niti jedna pripadnica krvne grupe N (odnosno homozigot $L^N L^N$). Izvan svake je sumnje

da bi za dalje, pouzdanije zaključke o ovom fenomenu trebalo sprovesti nova, obimnija istraživanja. Za sada je dovoljno samo primijetiti da je otkrivena očita specifičnost distribucije krvnih grupa MN-sistema u uzorku oboljelih od (različitih oblika) mišićne distrofije. Nađena nepodudarnost u raspodjeli fenotipova sekrecije ABH-antigena takode je zanimljiva sa stanovišta mogućih veza između određenih varijanti normalne varijacije fenotipa i istog oboljenja. Buduća istraživanja bi, svakako, dobila na kvalitetu ukoliko bi se uzorci pacijenata formirali uvažavajući preciznije dijagnoze, odnosno kada bi uzorci bili homogeni s obzirom na dijagnosticirani tip progresivne mišićne distrofije.

S U M M A R Y

DISTRIBUTION OF SOME GROUP-SPECIFIC CHARACTERS IN A SAMPLE OF PERSONS WITH PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY

It has been established that the distribution of basic MN blood groups and secretion (ABH antigens) phenotypes in the sample of progressive muscular dystrophy patients (Special Hospital for Myopathic and Rheumatic Diseases, Fojnica — Bosnia and Herzegovina — Yugoslavia) differs significantly from the general population, showing an excess of M-antigen and nonsecretor phenotypes. No such differences have been found however with regard to the distributions of the basic ABO blood groups and PTC tasting phenotypes.

L I T E R A T U R A

- Berberović, Lj. (1969a): *Teorijske frekvencije alelogena I^A , I^B i I^O u populaciji SR Bosne i Hercegovine*. Acta Medica Jugoslavica, 23 (1—2) : 62—74.
- Berberović, Lj. (1969b): *An excess of $L^M L^N$ heterozygotes in a South European population*. Heredity, 24 (2) : 309—314.
- Berberović, Lj., Hadžiselimović, R. (1978): *Populacijsko-genetička analiza učestalosti alternativnih fenotipova sekrecije ABH antigena u dvanaest uzoraka stanovništva Bosne i Hercegovine*. Glasnik Antrop. dr. Jugoslavije, 15 : 47—59.
- Berberović, Lj., Hadžiselimović, R., Hadžić, A. (1973): *The ability of tasting phenyl-thio-carbamide (PTC) in a group of school children from Banja Luka (Bosnia, Yugoslavia)*. Bulletin Scientifique, Section A, 18 (4—6) : 82—83.
- Berberović, Lj., Hadžiselimović, R., Sofradžija, A. (1979): *Populaciona genetika sposobnosti osjećanja ukusa blagog rastvora feniltiokarbamida (PTC) u stanovništvu Bosne i Hercegovine*. Genetika, 11 (1) : 29—39.
- Bošković, S. (1965): *Rasprostranjenost krvnih grupa ABO-sistema kod stanovništva Bosne i Hercegovine*. Radovi Naučnog dr. BiH, 27 (Odj. Med. nauka 11) : 195—201.
- Clarke, C. A., Wyn Edwards, J., Haddock, D. R. W., Howel—Evans, A. W., McConnell, R. B., Sheppard, P. M. (1956): *ABO blood groups and secretor character in duodenal ulcer population and sibship studies*. British Medical Journal, (2) : 725—731.
- Fraser Roberts, J. A., (1957): *Association between blood groups and disease*. Acta Genetica et Statistica Medica, 6 : 549—560.
- Hadžiselimović, R. (1977): *Genetika sekrecija ABH antigena u stanovništvu SR Bosne i Hercegovine*. Godišnjak Biol. inst. Univerziteta u Sarajevu, 30 : 29—104.

- Harris, H., Kalmus, H. (1949): *The measurement of taste sensitivity to phenylthiourea* (P. T. C.). *Annals of Eugenics*, 15 : 24—36.
- Hartmann, O., Stavem, P. (1964): *ABO blood groups and cancer*. *Lancet*, 1964 (7346) : 1305—1306.
- Kalmus, H. (1958): *Improvements in the classification of the taster genotypes*. *Annals of Human Genetics*, 22 : 222—234.
- Stern, C. (1960): *Principles of Human Genetics* (Second Edition). W. H. Freeman and Company, San Francisco and London.
- Štark, O. (1969): *Kliničke laboratorijske analize*. Medicinska knjiga, Beograd—Zagreb.
- Tiška—Rudman, Lj. (1977): *Onkološke bolesti i ABO krvne grupe*. *Libri Oncologici I* (str. 13—22), Zagreb.
- Wiener, A. S. (1943): *Blood Groups and Blood Transfusion*, C. C. Thomas, Springfield (Ill.).

Biološki institut Univerziteta u Sarajevu, Specijalna bolnica za miopatična oboljenja u Fojnici — Jugoslavija

