

# Učestalost beta talasemije minor i mutacije beta globinskog gena u srednjoj Dalmaciji

---

**Vučak, Jerko**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:664913>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-20**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jerko Vučak**

**UČESTALOST BETA TALASEMIJE MINOR I MUTACIJE BETA  
GLOBINSKOG GENA U SREDNJOJ DALMACIJI**

**Doktorski rad**

**Akadska godina: 2023/2024**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Ernest Bilić**

**U Splitu, prosinac 2023.**

## ZAHVALA

*Zahvaljujem svojim roditeljima za sve što su mi kroz život pružili.*

*Zahvaljujem svojoj supruzi na strpljenju i podršci.*

*Zahvaljujem svom mentoru, prof.dr. Ernestu Biliću na svojoj pomoći i razumijevanju.*

*Zahvaljujem djelatnicima Centralnog laboratorija OB Šibenik, Biokemijskog laboratorija KBC Split, Zavoda za transfuzijsku medicinu KBC Split, Crvenog križa Šibenik, Zavoda za biologiju i humanu genetiku Medicinskog fakulteta u Splitu, dr.sci. Martini Rinčić, kolegi Danielu Turudiću te vozačima Doma zdravlja Šibenik koji su svi bili uvijek na usluzi te uvelike pomogli da se ovo istraživanje provede.*

*Zahvaljujem prof. dr. Jošku Markiću čiji je završni poticaj znatno doprinio dovršenju ovog rada.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

A – adenin

bp – parovi baza (engl. *base pairs*)

C – citozin

CKS – crvena krvna slika

del – delecija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

dup – duplikatura

E – broj eritrocita

EFHb – elektroforeza hemoglobina

G – gvanin

Hb - hemoglobin

HbA – hemoglobin A (adultni hemoglobin)

HbA<sub>2</sub> – hemoglobin A<sub>2</sub>

HBB – hemoglobinska podjedinica beta

HBF – hemoglobin F (fetalni hemoglobin)

het – heterozigot

HGVS – nomenklatura genskih varijanti (engl. *Human Genome Variation Society*)

Htc - hematokrit

ins – umetanje (insertion)

IVS – intron (intervening sequence)

K3-EDTA – 3 kalij etilen diamin tetraoctena kiselina (engl. *Tripotassium Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*)

MCH – srednja količina hemoglobina u eritrocitima (engl. *mean corpuscular hemoglobin*)

MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitima (engl. *mean corpuscular hemoglobin concentration*)

MCV – volumen eritrocita (engl. *mean corpuscular volume*)

PCR – lančana reakcija polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*)

RNA – ribonukleinska kiselina

T – timin

Trc – broj trombocita

TTP – timidin trifosfat

UTR – mRNA domene koje kontroliraju kritične procese regulacije gena nakon transkripcije (engl. *untranslated region*)

$\beta$ LCR – uzvodna regulatorna lokus kontrolna regija (engl. *upstream regulatory locus control region*)

## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD</b> .....	1
1.1.	NASLJEĐIVANJE.....	2
1.1.1.	Struktura molekule DNA.....	4
1.1.2.	Mutacije.....	6
1.2.	HEMOGLOBIN.....	7
1.2.1.	Struktura hemoglobina.....	7
1.2.2.	Uloga hemoglobina u transportu kisika.....	8
1.3.	TALASEMIJE.....	9
1.3.1.	Alfa talasemija.....	10
1.3.2.	Beta talasemija.....	10
1.3.3.	Tipovi beta talasemije.....	10
1.3.4.	Liječenje beta talasemija.....	13
1.3.5.	Genetika beta talasemija.....	14
1.4.	BETA TALASEMIJA MINOR.....	18
1.4.1.	Klinički i laboratorijski fenotip beta talasemije minor.....	18
1.4.2.	Pojavnost beta talasemije minor.....	18
1.5.	HEMOGLOBIN LEPORE SINDROM.....	19
<b>2.</b>	<b>CILJ RADA I HIPOTEZE</b> .....	20
<b>3.</b>	<b>ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	22
3.1.	Ispitanici .....	23
3.2.	Postupci .....	23
3.2.1.	Određivanje MCV.....	23
3.2.2.	Elektroforeza hemoglobina.....	24
3.2.3.	DNA analiza beta globinskog gena.....	24
3.2.4.	Mahidol ocjenska ljestvica.....	29
3.2.5.	Statistička raščlamba .....	30
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b> .....	32
4.1.	Rezultati učestalosti beta talasemije minor u području Srednje Dalmacije u populaciji dobrovoljnih davatelja krvi.....	33
4.2.	Rezultati sekvenciranja beta globinskog gena.....	36
4.3.	Odnos MCV i MCH prema pojedinačnim mutacijama.....	39
4.4.	Određivanje težine kliničke slike uz pomoć Mahidol ocjenske ljestvice.....	42
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	44
5.1.	Učestalost beta talasemije minor u populaciji dobrovoljnih davatelja krvi s područja Šibensko-kninske i Splitsko-dalmatinske županije.....	45
5.2.	Određivanje mutacija u beta globinskom genu.....	46
5.3.	Usporedba mutacija otkrivenih u naših ispitanika s onima u nama susjednim narodima i onima u svijetu.....	48
5.4.	Korelacija kliničke slike i mutacija beta globinskog gena u naših ispitanika.....	51
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b> .....	54

<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	56
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	63
<b>9.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	65
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	67
<b>11.</b>	<b>DODATCI</b> .....	71
11.1.	DODATAK 1. Rezultati probira populacije dobrovoljnih davatelja krvi s područja Šibensko – kninske i Splitsko – dalmatinske županije.....	72
11.2.	DODATAK 2. Rezultati elektroforeze hemoglobina.....	136
11.3.	DODATAK 3. Suglasnost etičkog povjerenstva.....	140

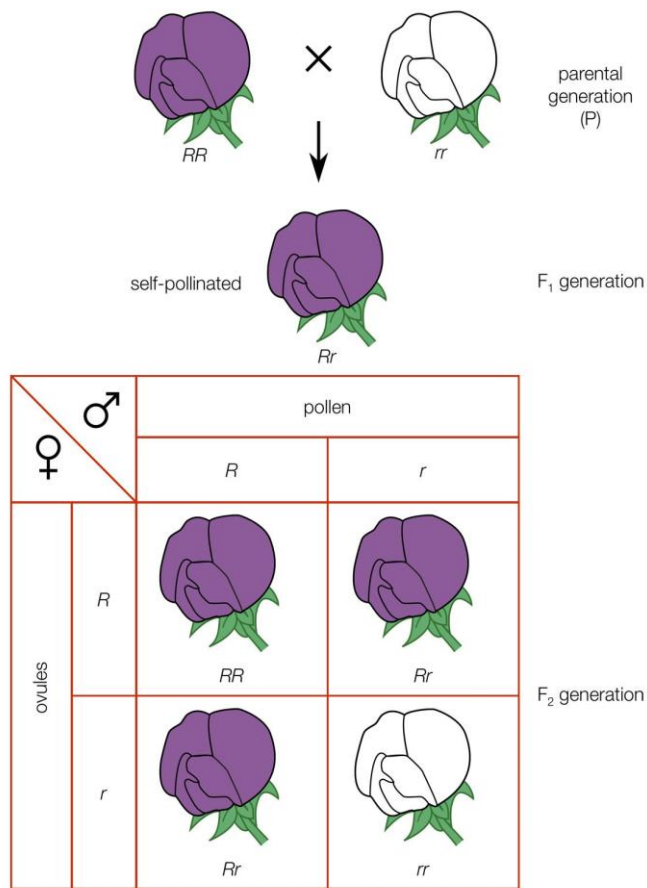
## **1. UVOD**



## 1.1. NASLJEĐIVANJE

Prva istraživanja na području nasljeđivanja je proveo austrijski redovnik Gregor Mendel. On je u 19. stoljeću postavio matematičke temelje nove znanosti – genetike. Eksperimentirao je s biljkama graška (lat. *Pisum sativum*), izdvojio bi one koje se razlikuju u samo jednom svojstvu od drugih te ih križao. Svojstvo koja bi imale sve biljke u prvoj generaciji (F1) potomstva je nazvao dominantnim. Ono svojstvo koje se ne bi ispoljilo u F1 generaciji je nazvao recesivnim. Međusobnim križanjem biljaka F1 generacije ponovno bi se pojavilo recesivno svojstvo u F2 generaciji u omjeru koji je bio vrlo blizu 1:3 (1 recesivno i 3 dominantna svojstva) (Slika 1.). Daljnjim križanjem je ustanovio da sve biljke s recesivnim svojstvom daju isključivo potomstvo s recesivnim svojstvom, a biljke s dominantnim svojstvom daju dvije vrste potomstva: one čiji su potomci imali samo dominantno svojstvo i one čiji su potomci imali miješana svojstva.

Dobivene rezultate Mendel je protumačio uz pomoć tada nove teorije oplodnje stanice. Biljka koja je davala miješano potomstvo morala je imati mogućnost da proizvede spolne stanice koje su imale mogućnost da u sebi nose i dominantno i recesivno svojstvo. Također je morala postojati mogućnost da ta dva svojstva koegzistiraju u stanici te da se razdvoje u spolnoj diobi stanice (1). Čimbenici koji kontroliraju ta svojstva kasnije su nazvani geni.



© 2013 Encyclopædia Britannica, Inc.

### Slika 1. Prvi Mendelov zakon nasljeđivanja

(Preuzeto s <https://www.britannica.com/science/heredity-genetics/Mendelian-genetics>)

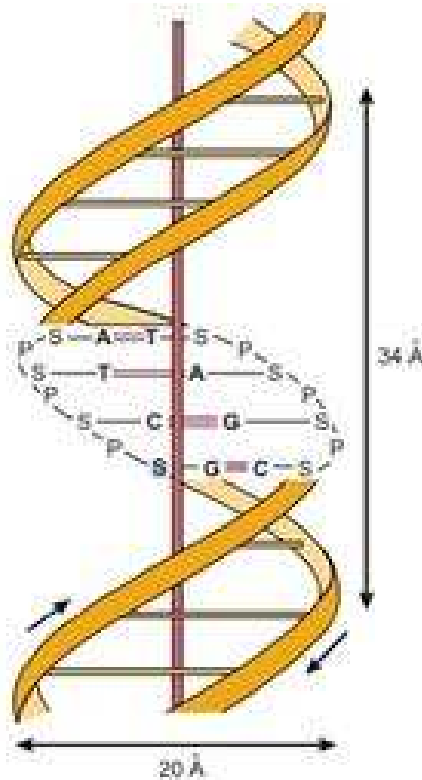
Ubrzo je uočeno da se kromosomi ponašaju isto kao geni u Mendelovim istraživanjima te je pretpostavljeno da su kromosomi nositelji genskog materijala. Također je ustanovljeno da su geni raspoređeni na točno određenim lokusima na kromosomu (2).

Iako je molekula deoksiribonukleinske kiseline (DNA) otkrivena još 1869. godine, tek je 1952. godine, proučavanjem bakteriofaga ustanovljeno da molekula DNA sadrži uputu za sintezu cijelog virusa, odnosno da je u DNA sadržan genski materijal (3).

### 1.1.1. Struktura molekule DNA

1953. godine J. Watson i F. Crick su analizom načina loma rendgenskih zraka na kristalima DNA opisali trodimenzionalnu strukturu DNA (4). Oni su ustanovili da je molekula DNA polimer nukleotida. Nukleotid se sastoji od šećera deoksiriboze, fosfata i jedne od četiriju dušičnih baza (adenin i gvanin kao purinske te timin i citozin kao pirimidinske dušične baze). U lancu DNA nukleotidi su povezani kovalentnom fosfodieterskom vezom između fosfata jednog i šećera drugog nukleotida. Tako šećer i fosfat čine nepromjenjivi kostur lanca DNA, a dušične baze ne grade kostur DNA lanca.

Dva ovakva lanca čine dvostruku uzvojniju molekule DNA u kojoj su antiparalelni i međusobno povezani nekovalentnim, vodikovim vezama preko dušičnih baza (adenin uvijek s timinom preko dvije vodikove veze, a gvanin uvijek s citozinom preko tri vodikove veze). Lanci su komplementarni, što znači da su međusobno vezani na točno određeni način vodikovim vezama, u antiparalelnoj orijentaciji uz odgovarajući slijed nukleotida.



**Slika 2.** Dijagramski prikaz Watson-Crick modela dvostruke uzvojnice DNA u B prostornom obliku. (Preuzeto iz Harper's illustrated biochemistry, 29th edition, 2009. by The McGraw-Hill Companies)

Dvostruka uzvojnica DNA postoji u najmanje 6 prostornih oblika označenih slovima abecede (A-E i Z). B oblik je najčešći u prirodi. To je desnostrana uzvojnica u kojoj jedan okret oko osi sačinjava 10 parova nukleotida. Veličina zavoja je 3,4 nm, a širina dvostruke uzvojnice je 2 nm (Slika 2.).

Dvostruka uzvojnica DNA se može razdvojiti na dvije jednostruke uzvojnice grijanjem ili smanjenjem koncentracije soli te se promjenom uvjeta mogu ponovno spojiti (hibridizirati). Spojit će se samo komplementarne jednostruke uzvojnice (5).

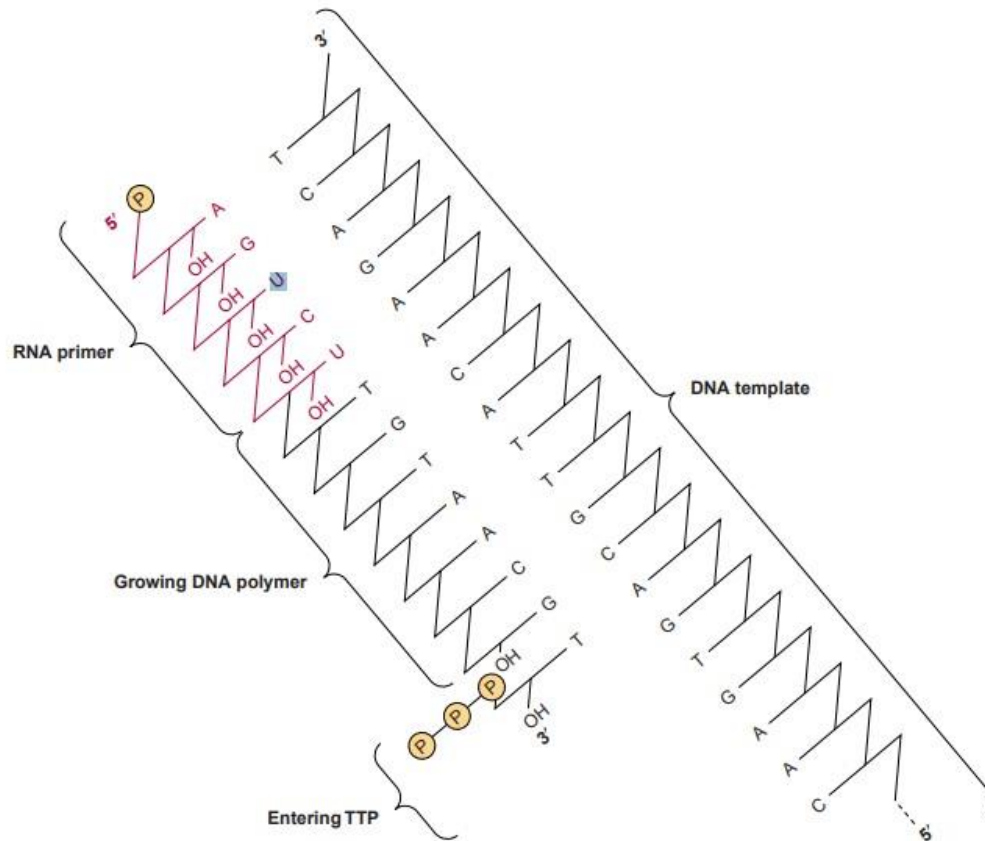
Humani genom je građen od  $3 \times 10^9$  parova baza nukleotida. U njemu se nalaze fizikalne i funkcionalne jedinice nasljeđa koje se prenose s generacije na generaciju – geni. Geni su dijelovi molekule DNA u kojima je kodirana uputa za sintezu funkcionalnih polipeptida. Procjenjuje se da takvih gena u ljudskom genomu ima nešto više od 20 000, što je samo oko 1,2 - 2,9 % čitavog genoma (6,7,8). Kodirajući dijelovi genoma se nazivaju egzoni, nekodirajući dijelovi introni.

Pri duplikaciji DNA prvo se razdvoje dva komplementarna lanca koji zatim čine predložak za sintezu nova dva lanca. Na taj način je očuvan genotip. Sinteza DNA lanca se vrši uz pomoć enzima DNA polimeraze koji služi i za popravak oštećenja DNA.

Zapis na genima se transkribira u RNA (ribonukleinska kiselina) molekule. RNA postoji u obliku više različitih jednolančanih molekula većina kojih je uključena u sintezu proteina. Osim šećera riboze i fosfata sačinjavaju je dušične baze adenin, gvanin, citozin i uracil. Glavne forme RNA uključuju glasničku RNA (mRNA), ribosomsku RNA (rRNA) i transportnu RNA (tRNA) (5).

Kodon je slijed od tri dušične baze u nizu koji šifrira određenu aminokiselinu. Slijed kodona u genu odgovara slijedu aminokiselina u proteinu. Proteini su polimerne molekule građene od aminokiselina.

Za početak DNA sinteze potreban je kratki odsječak RNA, duljine 10 – 200 nukleotida (početnica). Ovaj proces uključuje vezanje 3' – hidroksilne grupe RNA početnice na fosfat prvog ulaznog deoksinuleozid trifosfata (Slika 3). Ovaj proces je kataliziran enzimom DNA polimerazom.



**Slika 3.** Prikaz sinteze DNA potaknute RNA – početnicom (engl. *primer*) uz prikaz funkcije uzorka (engl. *template*) komplementarnog lanca roditeljske DNA.

(Preuzeto iz Harper's illustrated biochemistry, 29th edition, 2009. by The McGraw-Hill Companies)

### 1.1.2. Mutacije

Mutacija je promjena u genskom materijalu (genomu) stanice živog organizma koja je više ili manje stalna te se može prenijeti na potomstvo. Mutacije nastaju kao rezultat pogreške tijekom replikacije DNA ili pod utjecajem štetnih faktora (zračenje, visoko reaktivne kemikalije) iz okoliša. Uglavnom su štetne, ali neke mogu imati blagotvorni učinak u nekom okruženju. Mutacije se mogu javiti bilo gdje na molekuli DNA, a najvažnije su one koje se javljaju unutar gena.

Geni su tipično sastavljeni od regulatorne regije (koja je odgovorna za početak i zaustavljanje transkripcije) i kodirajuće regije (koja je nositelj genskog koda za strukturu funkcionalnog polipeptida). Mutacije u kodirajućoj regiji dovode do promjene slijeda aminokiselina u proteinu (polipeptidu) i

potencijalno reduciraju ili inaktiviraju njegovu funkciju. Mutacije u regulatornoj regiji mogu nepovoljno utjecati na proizvodnju proteina. Osim navedenog, mnoge mutacije su tihe (engl. *silent*) i ne pokazuju očigledan ispad funkcionalnosti.

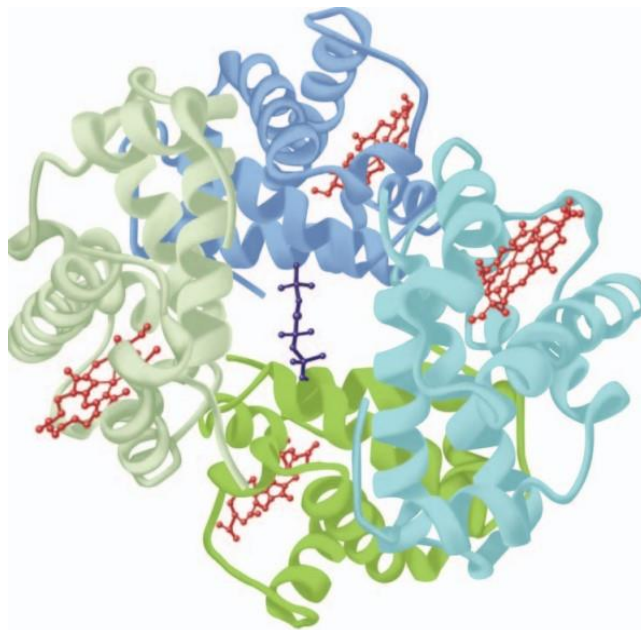
Više je tipova mutacija. Točkaste mutacije su supstitucije jednog para baza pri čemu često dolazi do zamjene kodirane aminokiseline i poremećene funkcije proteina. Neke supstitucije stvaraju stop kodon i preuranjeni prekid transkripcije i proizvodnju krnjeg i nefunkcionalnog proteina. Delecije ili insercije jednog para baza dovode do poremetnje okvira čitanja tako da su sve aminokiseline kodirane iza mutacije promijenjene. Izraz *missense* mutacija se koristi za točkaste mutacije koje dovode do zamjene jedne aminokiseline u proteinu kodiranom od nekog gena. Izraz *nonsense* mutacije se koristi za mutacije koje dovode do stvaranja novog stop kodona (9-11).

## **1.2. HEMOGLOBIN**

### **1.2.1. Struktura hemoglobina**

Hemoglobin je tetramerni protein koji se nalazi u eritrocitima, a služi kao transporter kisika u organizmu. Sastoji se od 4 globinska lanca koji su uvijek u parovima po dva ista i označeni su slovima grčkog alfabeta. Najvažniji hemoglobini su HbA (adultni hemoglobin) koji se sastoji od 2 alfa i 2 beta lanca, zatim HbF (fetalni hemoglobin) koji se sastoji od 2 alfa i 2 gama lance te HbA<sub>2</sub> koji se sastoji od 2 alfa i 2 delta lanca. Hemoglobin u sebi sadrži hem – tetrapirolni prsten koji se sastoji od četiri molekule pirola povezane alfa-metilenskim mostovima. U središtu tetrapirola se nalazi atom željeza (Fe<sup>2+</sup>).

U središtu hemoglobinskog tetramera se nalazi po jedna molekula 2,3 bifosfoglicerata koja potiče učinkovito oslobađanje kisika stabilizirajući kvartarnu strukturu deoksihemoglobina (Slika 4.) (12).



**Slika 4.** Adultni hemoglobin (HbA) u deoksidiranom stanju. Dvije alfa globinske podjedinice su prikazane u tamnijoj plavoj i zelenoj nijansi, a dvije beta podjedinice u svjetlijoj plavoj i svijetlo zelenoj nijansi. Hem je prikazan crveno, a molekula 2,3 –bisfosfoglicerata tamno plavo.  
(Preuzeto iz Protein Data Bank ID no. 1b86.)

Svojstva pojedine molekule hemoglobina posljedica su i njegove sekundarne, tercijarne i kvartarne strukture. Kvartarna struktura omogućava molekuli hemoglobina dodatna svojstva (alosterična svojstva hemoglobina). Pri vezivanju molekule kisika za hem dolazi do pomicanja položaja atoma željeza za 0,04 nm u odnosu na ravninu hema što zatim dovodi do pomicanja jednog para podjedinice alfa/beta za 15° prema drugom paru. Takva prostorna promjena omogućava prelazak molekule hemoglobina iz stanja niskog afiniteta (T) u relaksirano stanje (R), odnosno olakšava vezanje ostalih molekula kisika za još nezauzete molekule hema (12).

### **1.2.2. Uloga hemoglobina u transportu kisika**

Hemoglobin veže četiri molekule O<sub>2</sub> po tetrameru, odnosno jednu molekulu O<sub>2</sub> po hemu. Molekula kisika se veže za hemoglobin lakše ako su druge molekule kisika već vezane (kooperativno vezanje).

Vrijednost  $P_{50}$  označava parcijalni tlak kisika koji saturira 50% ponuđenog hemoglobina. Ova vrijednost se razlikuje kod pojedinih vrsta hemoglobina tako za HbA iznosi 26 mmHg, a za HbF 20 mmHg. To omogućuje fetalnom hemoglobinu da u posteljici primi kisik od adultnog hemoglobina iz majčine krvi. To isto znači da će HbF teže otpuštati kisik u tkivima što ga čini suboptimalnim postpartalno. Zbog toga se nakon poroda proizvodnja gama globinskih lanaca intenzivno zamjenjuje proizvodnjom beta globinskih lanaca što nekoliko tjedana od poroda rezultira potpunom zamjenom HbF sa HbA.

Ugljični dioksid se također transportira vezan za molekulu hemoglobina tako što se veže za aminoterminalne atome dušika na polipeptidnim lancima. Ovako se transportira samo 15% ugljičnog dioksida u venskoj krvi, a ostatak se transportira otopljen u plazmi kao ugljična kiselina te disociran na  $H^+$  i  $HCO_3^-$  (proton i bikarbonat) (12).

### 1.3. TALASEMIJE

Talasemije su nasljedni poremećaji sinteze globinskih lanaca, koji su inače sasvim uredne strukture (13). Radi se o kvantitativnom poremećaju – količinskom nedostatku globina (alfa, beta, gama ili delta). Kako je u talasemijama poremećena proizvodnja jednog od globinskih lanaca, ovaj drugi se u eritrocitu nakuplja u suvišku, dakle nastaje neravnoteža među globinskim lancima. U koštanoj srži je ometena maturacija eritrocita što rezultira nedjelotvornom eritropoezom, a koštana srž je hiperaktivna. U eritrocitima se nakupljaju tetrameri globinskih lanaca koji su u suvišku što skraćuje vijek eritrocita i dovodi do hemolize (14). Tip talasemije obično nosi ime po vrsti globinskog lanca čija je produkcija insuficijentna. U mediteranskih naroda najčešća je beta talasemija (13). Smanjeno stvaranje globinskog lanca varira od blago smanjene do potpunog nedostatka proizvodnje pa se ovisno o tome zahvaćeni geni na alelima označavaju s + kod smanjene proizvodnje ili s 0 kod potpunog nedostatka proizvodnje (npr.  $\beta^+$  i  $\beta^0$ ) (14).

Fenotipovi alfa i beta talasemija se klasificiraju odvojeno. Alfa talasemije se klasificiraju u 4 fenotipa: tihi nosilac, alfa talasemija minor (trait), HbH (bolest hemoglobina H) i bolest Bartovog Hb. I beta talasemije se klasificiraju u 4 fenotipa: tihi nosilac beta talasemije (*silent* -  $\beta^{++}$ ), beta talasemija minor (engl. *trait*), intermedija i major. Beta talasemija minor spada u nositelje beta talasemija mutacije s



normalnim beta globinskim genom na drugom alelu. Ona je klinički asimptomatska. Beta talasemija major je karakterizirana teškom anemijom koja se javlja u ranom djetinjstvu i koja je doživotno ovisna o transfuzijama krvi. U beta talasemiji major nespareni  $\alpha$ -globinski lanci u suvišku se spajaju i formiraju inkluzijska tjelešca koja oštećuju membranu eritrocita uzrokujući intravaskularnu hemolizu, oštećenje i apoptozu eritroidnih prekursora te neučinkovitu eritropoezu. Beta talasemija intermedija se definira kao stanje između beta talasemije minor i major. Većina pacijenata s beta talasemijom intermedijom su homozigoti ili složeni heterozigoti za beta talasemiju. Rijetko i nositelj beta talasemije može biti simptomatski, kao u slučaju sunasljeđivanja segmentalne duplikacije alfa lanca, što povećava neuravnotežen odnos  $\beta$ - i  $\alpha$ -tetramera te dovodi do težeg fenotipa (15).

### **1.3.1. Alfa talasemija**

U alfa talasemijama postoji relativni manjak alfa globinskih lanaca i porast beta i gama globinskih lanaca. Ovi lanci u suvišku formiraju Bartov hemoglobin ( $\gamma_4$ ) u fetalnom životu, te HbH ( $\beta_4$ ) nakon rođenja. Formiranje ovih abnormalnih tetramera dovodi do ekstravaskularne hemolize eritrocita (14).

### **1.3.2. Beta talasemija**

U beta talasemijama se nakupljaju u suvišku alfa globinski lanci koji zatim formiraju alfa globinske tetramere (inkluzije) koji ulaze u interakciju s membranom eritrocita te skraćuju njihov životni vijek. Gama globinski lanac se producira u normalnim količinama što dovodi do povišenja razine HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ). I delta globinski lanac se također normalno producira što dovodi do povišenja razine HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) (14).

### **1.3.3. Tipovi beta talasemije**

Ovisno o tome je li pacijent heterozigot ili homozigot na beta talasemiju te ovisno o tome koliko snažno mutacija smanjuje proizvodnju beta globinskih lanaca, razlikujemo nekoliko tipova (fenotipskih ekspresija) beta talasemije. Mutacije kod kojih dolazi do potpunog prekida proizvodnje beta globinskih lanaca se označavaju kao  $\beta^0$  varijanta, a one kod kojih je proizvodnja beta globinskih lanaca ostala u nekoj mjeri očuvana se označavaju kao  $\beta^+$  varijanta (može biti blaga i *silent* mutacija) (16).

### 1.3.3.1. Tihi nosilac beta talasemije (*silent*)

Pacijenti su uglavnom heterozigoti, a mutacija na zahvaćenom genu je vrlo blaga i predstavlja se kao  $\beta^+$  talasemija (ponegdje se označava kao  $\beta^{++}$  talasemija). Klinički i laboratorijski nalazi su uredni. Proizvodnja beta globinskog lanca je i od strane zahvaćenog alela značajna. Mutacije koje dovode do ovakvog fenotipa su uglavnom vrlo rijetke osim mutacije c.-151C>T (-101 C>T) koja se relativno često nađe u populacijama u mediteranskom bazenu gdje se obično nađe skupa s drugim, težim mutacijama te onda dovodi do razvoja blaže kliničke slike. Naziv mutacije je naveden prema HGVS (engl. *Human Genome Variation Society*) nazivlju, a u zagradama je naveden stariji naziv koji se javlja u literaturi. Ako su na oba alela *silent* mutacije, obično postoji vrlo blagi disbalans u proizvodnji alfa/beta globinskih lanaca bez razvoja kliničke slike i promjena u hematološkim nalazima (17).

### 1.3.3.2. Beta talasemija minor (*trait*)

Mutacije dovode do jačeg smanjenja proizvodnje beta globina nego kod *silent* mutacija, ali je produkcija još uvijek u nekoj mjeri očuvana (također se označava sa  $\beta^+$ ). U laboratorijskom nalazima se nalazi blaga anemija uz poremećene nalaze crvene krvne slike (CKS) te elektroforeze hemoglobina (porast HbA2 praćen porastom HbF ili bez njega). Periferni razmaz pokazuje mikrocitozu, hipokromiju (obično bez anizocitoze), target stanice i nejasne bazofilne punktacije. Proizvodnja beta lanaca od strane zahvaćenog alela varira od različitih stupnjeva smanjenja do potpunog nedostatka proizvodnje (heterozigotnost). Postoji i bialelni oblik beta talasemije minor kad su obe mutacije blage  $\beta^+$  varijante (17).

### 1.3.3.3. Beta talasemija intermedija

Ovaj tip beta talasemije se javlja kod složene (miješane) heterozigotnosti (kombinacija  $\beta^+$  i  $\beta^0$  alela) (17). Anemija je intermedijarna i ne zahtijeva kontinuirane transfuzije krvi u djetinjstvu, ali one mogu postati češće u odrasloj dobi. Klinička slika uključuje bljedilo, žuticu, srčanu bolest, kolelitijazu, hepatosplenomegaliju, umjerene do teške koštane promjene (kraniofacijalne promjene, deformiteti dugih kostiju, osteopenija). Javljaju se ulkusi na nogama, ekstramedularne mase hiperplastične koštane srži i trombotske komplikacije. Plućna hipertenzija je mnogo češća nego u beta talasemiji major.

Komplikacije vezane uz nakupljanje željeza se javljaju kasnije u životu nego kod beta talasemije major (16).

#### **1.3.3.4. Beta talasemija udružena sa strukturnim abnormalnostima beta lanaca**

U ovom tipu beta talasemija nalazimo kombinaciju alela od kojih je jedan alel  $\beta^+$  ili  $\beta^0$ , a na drugom se nalazi mutacija za neku od strukturnih abnormalnosti beta globinskih lanaca (npr. HbE/beta talasemija). Klinička slika kod ovog tipa beta talasemije varira od one kod talasemije intermedije do talasemije major, ovisno o stupnju smanjenja proizvodnje normalnih beta globinskih lanaca.

#### **1.3.3.5. Beta talasemija major (Cooley-eva anemija)**

Ovo je najteži oblik beta talasemije. Pacijenti su najčešće homozigoti na  $\beta^0$  varijantu mutacije iako i kombinacija  $\beta^+/\beta^0$  može dati ovu kliničku sliku ovisno o tome koliko  $\beta^+$  mutacija smanjuje proizvodnju normalnih beta globinskih lanaca.

Klinički manifestna bolest se javlja u dobi 6 – 24 mjeseca. Ovaj oblik beta talasemije se očituje jako izraženom anemijom, bljedilom, usporenim rastom i razvojem, splenomegalijom, deformitetima kostiju. Mogu se javiti proljevi, poteškoće u prehrani, rekurentne vrućice. Anemija je vrlo izražena s vrijednostima Hb ispod 70 g/L. U perifernom razmazu nalazimo jaku hipokromiju i mikrocitozu, značajnu anizocitozu, fragmentirane eritrocite, hipokromne makrocite, polikromaziju, nukleirane eritrocite i povremeno nezrele leukocite. Elektroforeza hemoglo na pokazuje gotovo 100% HbF (14,15). Ova djeca su ovisna o transfuzijama eritrocita. Ukoliko se transfuzije počnu na vrijeme i daju redovito, to će osigurati uredan rast i razvoj do dobi od 10-11 godina. Nakon toga će se početi razvijati ozbiljne komplikacije, prvenstveno uzrokovane nakupljanjem željeza. Te komplikacije obuhvaćaju zaustavljanje rasta i razvoja te izostanak spolnog sazrijevanja. U odrasloj dobi razvijaju se srčane aritmije i dilatacijska kardiomiopatija, fibroza i ciroza jetre te endokrinopatije (dijabetes melitus, insuficijencija štitnjače, paratiroidnih žlijezda, hipofize te rjeđe nadbubrežnih žlijezda). Kako pacijenti moraju uzimati kelacijsku terapiju željeza, razvijaju se komplikacije iste (oštećenje vida i sluha, oštećenje jetre, proteinurija, oštećena renalna filtracija, agranulocitoza). Još su moguće komplikacije bolesti

hipersplenizam, kronični B i C hepatitis, HIV (humani imunodeficijentni virus) infekcija, duboka venska tromboza, kolelitijaza, osteoporoza, hepatocelularni karcinom. (16).

### **1.3.4. Liječenje beta talasemija**

Liječenje beta talasemije se odnosi na liječenje beta talasemije intermedije i beta talasemije major. Ono može biti kauzalno i suportivno.

#### **1.3.4.1. Kauzalno (ciljano) liječenje**

Kauzalno liječenje beta talasemija se provodi kod oboljelih od beta talasemije major. Ono uključuje transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica od HLA kompatibilnog davatelja i gensku terapiju.

Uspjeh transplantacije hematopoetskih matičnih stanica ovisi o prethodno nastalim komplikacijama zbog nakupljanja željeza. Ukoliko se te komplikacije još nisu razvile u vrijeme transplantacije, uspješnost ovog postupka i nestanak simptoma bolesti iznosi oko 90%.

Zadnjih nekoliko godina, kao alternativa transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica se razvila i mogućnost genske terapije beta talasemije major. U osnovi se radi o genski modificiranoj autolognoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica. Pacijentu se prikupe matične stanice te se modificiraju nekom od tehnika genskog uređivanja *ex vivo*. Nakon provedene kemoterapije, pacijentu se njegove preuređene matične stanice vrate. Gensko preuređenje se može provesti tako da dobijemo funkcionalnu proizvodnju beta globina ili se može ugasiti *BCL11A* gen te tako inducirati proizvodnju gama globinskih lanaca koji se onda vežu za alfa lance u suvišku formirajući HbF. Uspjeh ovog postupka u pacijenata s beta talasemijom major iznosi 86% (16).

#### **1.3.4.2. Suportivno liječenje**

Transfuzije eritrocita se kod beta talasemije major obično provode svakih 2 - 4 tjedna. Prije uvođenja ove terapije preporuča se pacijenta cijepiti protiv hepatitisa B, učiniti prošireno tipiziranje antigena na pacijentovim eritrocitima (uključujući Rh, Kell, Kidd i Duffy) te odrediti razinu imunoglobulina u krvi (pacijenti s IgA deficitom zahtijevaju posebne, višestruko isprane eritrocite u transfuziji).

Kelacijska terapija se provodi raznim kelacijskim preparatima (deferoksamin, deferipron, deferasiroks) i njihovim kombinacijama.

Procjena o pravovremenoj splenektomiji je vrlo varijabilna i individualna (kod izrazite splenomegalije i anemije), naročito jer se tako povećava mogućnost razvoja duboke venske tromboze.

I ostala suportivna terapija se koristi za ublažavanje posljedica nastalih komplikacijama bolesti. Svim pacijentima se savjetuje ustezanje od konzumacije alkohola, ne uzimanje preparata koji sadrže željezo i izbjegavanje izlaganja infekcijama. Obiteljima se preporuča gensko savjetovanje (16).

Zbog izrazite heterogenosti kliničke slike beta talasemije te pomoći pri donošenju odluka kliničarima o pravodobnosti uvođenja raznih oblika terapije (transfuzija krvi, splenektomija), pokušava se razraditi sistem za klasificiranje težine ove bolesti. Jedan od takvih pokušaja je i Mahidol ocjenska ljestvica u kojoj se uz pomoć šest parametara (razina hemoglobina, dob prve prezentacije bolesti, dob primanja prve transfuzije krvi, zahtjevi za transfuzijom, veličina slezene i usporenje rasta) pacijente svrsta u 3 odvojene kategorije: blagi, umjereni i teški oblici bolesti (18).

### **1.3.5. Genetika beta talasemija**

Na kromosomu 11 je smješten klaster gena za beta slične lance (epsilon/gama-G/gama-A/delta/beta) (Slika 5.). Veličine je 60 kb. Sam beta globinski gen je veličine oko 1,6 kb. Sadrži 3 egzona i 2 introna.

Na kromosomu 16 su smješteni geni za alfa slične lance (zeta/alfa2/alfa1), dakle, postoje dva gena za proizvodnju alfa lanaca.

Do danas je poznato gotovo 300 nasljednih mutacija koje zahvaćaju beta globinski gen. Većina se nasljeđuje recesivno, jedan mali dio i dominantno.

Velike delecije su kod beta talasemije rijetke. Umjesto toga nalazimo promjene samo jedne baze, male delecije ili insercije 1-2 baze na kritičnim mjestima duž gena. Te se mutacije javljaju i na intronima i na egzonima (Slika 5.) (15,16).

Većina mutacija su rijetke (20 najčešćih alela čini 80% poznatih talasemija) (14).

U istočnom Mediteranu najčešća mutacija je c.93-21G>A (IVS I-110 G>A), a u zapadnom Mediteranu c.118C>T (CD39 (C>T)) (19).

Mutacije beta globinskog gena se mogu podijeliti na one koje pokazuju recesivni uzorak nasljeđivanja (velika većina) i one koje pokazuju dominantni uzorak nasljeđivanja (vrlo rijetke) (17).

### 1.3.5.1. Beta talasemije koje se nasljeđuju recesivno

#### 1.3.5.1.1. Nedelecijski oblici beta talasemije

Ovi defekti su odgovorni za daleko najveći broj alela u beta talasemijama. Uglavnom se radi o supstitucijama jedne baze, malim insercijama i malim delecijama. Dije se na:

##### a) Transkripcijske mutacije

Ovo su točkaste mutacije koje se javljaju u promotoru i 5' UTR regiji (engl. *untranslated region*). Ove mutacije uglavnom dovode do relativno blagog deficita u proizvodnji beta globina i manjeg disbalansa u proizvodnji beta globinskih lanaca te samim time do blagih fenotipova. Neke od ovih mutacija su tihe (*silent*) mutacije.

##### b) Mutacije koje utječu na RNA spajanje (engl. *splicing, processing*)

Ove mutacije utječu na pretvorbu prekursorske RNA u zrele RNA (uklanjanje introna i ponovno spajanje egzona).

Najčešće su supstitucije baza i kratke delecije. Ukoliko se mutacije nalaze na egzon - intron spoju stvaraju fenotip  $\beta^0$  talasemije, a ukoliko je mutacijom zahvaćena konsenzus sekvenca prije ili iza spoja egzona i introna, fenotip može biti blagi do teški.

Egzoni i introni sadrže tzv. skrivena (engl. *cryptic*) mjesta koja su slična konsenzus sekvencama na mjestima spajanja egzona i introna. Mutacija na tim mjestima može postići da ta sličnost bude još veća te dovesti do krivog mRNA spajanja. Fenotip može biti  $\beta^+$  do  $\beta^0$  talasemije kakva je i c.93-21G>A (IVS I-110 G>A) – jedna od najčešćih mutacija u mediteranskoj populaciji (19).

##### c) Mutacije koje uzrokuju abnormalnu posttranskripcijsku modifikaciju

Prekursor globin mRNA molekule mora biti modificiran na oba kraja (5' i 3' kraju) da bi postala funkcionalna. Mutacije koje remete ovaj proces su uglavnom supstitucije i kratke delecije. One značajno smanjuju efikasnost poliadenilacijskog procesa te samo oko 10% beta globinske mRNA ostaje funkcionalno. Tako kod ovih mutacija nastaje fenotip  $\beta^0$  talasemije.

#### **d) Mutacije koje zahvaćaju translaciju beta globinske mRNA**

Kod ovih mutacija razlikujemo mutacije koje zahvaćaju inicijacijski kodon i mutacije koje dovode do nastanka preuranjenih terminacijskih kodona.

U prvoj skupini je mutacijom zahvaćen inicijacijski kod ATG što uvijek daje fenotip  $\beta^0$  talasemije.

Mutacije koje stvaraju preuranjene terminacijske kodone su najčešće mutacije u beta talasemijama i odgovorne za 50% beta talasemija alela.

Prijevremeni terminacijski kodon nastaje ili radi mutacije koja stvara novi terminacijski kodon ili radi pomicanja okvira čitanja zbog delecije ili insercije jedne ili nekoliko baza. Ovaj pomak okvira čitanja dovodi do prijevremenog prekida čitanja nizvodno kad se dosegne idući *nonsense* kodon. Fenotip je također  $\beta^0$  talasemija. Ovdje pripada mutacija c.118C>T (CD 39 (CAG>TAG)), druga najčešća mutacija u mediteranskoj populaciji (17).

#### **1.3.5.1.2. Delecije gena**

Delecije beta globinskog gena su rijetki uzrok beta talasemija. Mogu biti ograničene samo na beta globinski gen, a mogu biti delecije  $\beta$ LCR (engl. *locus control region*) regije (samostalno ili zajedno s beta globinskim genom).

##### **a) Delecije ograničene na beta globinski gen**

Delecije beta globinskog gena variraju u veličini (broju odstranjenih baza), a fenotip je  $\beta^0$  talasemija. Zbog delecije promotora beta globinskog gena i nestanka kompeticije, što omogućava veću interakciju LCR s delta i gama globinskim genima, kod ovih beta talasemija mogu biti visoke vrijednosti HbA<sub>2</sub> i HbF.

##### **b) Uzvodne delecije i ( $\epsilon\gamma\delta\beta$ )<sup>0</sup> talasemija**

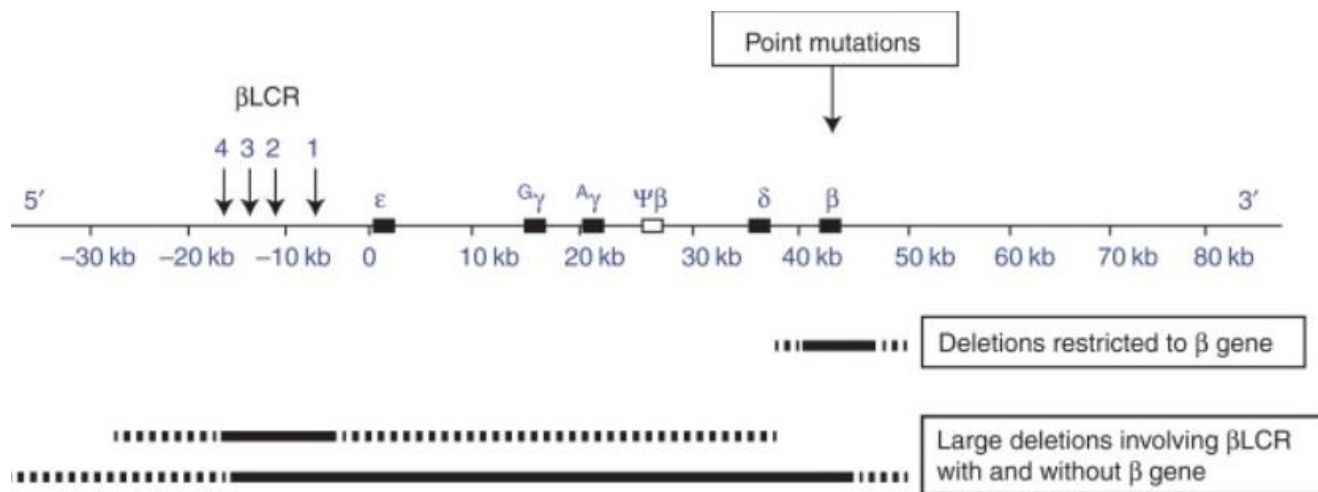
Ova grupa delecija zahvaća uzvodnu kontrolnu regiju (engl. *upstream regulatory locus control region* -  $\beta$ LCR) i dovodi do oslabljene regulacije ekspresije beta globinskog gena kao i svih globinskih gena koji se nalaze na klasteru na 11. kromosomu te nastaje ( $\epsilon\gamma\delta\beta$ )<sup>0</sup>-talasemija. Vrlo su rijetke. Mutacije mogu zahvaćati samu  $\beta$ LCR bez globinskog gena, a mogu zahvaćati i  $\beta$ LCR i globinski gen zajedno.

Heterozigoti imaju sličan fenotip beta talasemiji minor (*trait*), ali razine HbA<sub>2</sub> i HbF su unutar granica normale uz nešto izraženiju hipokromiju i mikrocitozu. Homozigoti ne mogu preživjeti intrauterini razvoj (17).

### 1.3.5.2. Beta talasemije koje se nasljeđuju dominantno

Mutacije koje pokazuju dominantni uzorak nasljeđivanja su vrlo rijetke, te ih obično nalazimo unutar jedne obitelji. Široko su geografski rasprostranjene, te se njihova rasprostranjenost ne podudara s malaričnim regijama. Karakterizirane su sintezom izrazito nestabilnih beta globinskih lanaca koji se ne mogu detektirati u perifernoj krvi. Nalazi se značajna količina slobodnih alfa lanaca s karakterističnim citoplazmatskim inkluzijama. U prekursorima eritrocita se nalaze velike intraeritroblastične inkluzije koje se sastoje od alfa i neispravnih beta lanaca. Tipovi mutacija obuhvaćaju *missense* mutacije, delecije ili insercije čitavog kodona, prematurne terminacije (*nonsense* mutacije) pri čemu nastaje krnji beta globin te produljene ili krnje varijante s abnormalnim karboksi - terminalnim krajevima (17).

Mutacije pomaka okvira čitanja i prematurne terminacije koje se recesivno nasljeđuju imaju prekid čitanja u egzonu 1 i 2, dok se one koje se dominantno nasljeđuju imaju prekid mnogo kasnije, u 3' kraju egzona 2 i egzonu 3 (17).



**Slika 5.** Mutacije koje uzrokuju beta talasemiju. Prikazan je beta globinski genski klaster s uzvodnom lokus kontrolnom regijom βLCR (engl. *locus control region*). Mutacije mogu biti točkste (engl. *point mutations*), delecije beta globinskog gena i velike delecije koje zahvaćaju βLCR s ili bez globinskog gena (17).



## 1.4. BETA TALASEMIJA MINOR

### 1.4.1. Klinički i laboratorijski fenotip beta talasemije minor

Beta talasemija minor u krvnoj i kliničkoj slici može sličiti sideropeničnoj anemiji. Postoje znaci blage anemije: mikrocitoza i nizak MCH (engl. *mean corpuscular hemoglobin*). Broj eritrocita može biti i povišen uz normalnu količinu hemoglobina (14). Nerijetko se ti pacijenti liječe preparatima željeza što je nepotrebno pa i pogrešno (13). Točna dijagnoza se postavlja elektroforezom hemoglobina koja kao tipičan nalaz pokazuje blago povišenje HbA<sub>2</sub> (3-4%) i često povišen HbF (do 15%) (14,15).

### 1.4.2. Pojavnost beta talasemije minor

Pojavnost mutacija gena beta talasemije je veća od 1% u mediteranskom bazenu (Sardinija 10,3%, Turska 2,6%, Alžir 3%, Cipar 15%, Grčka – kopneni dio 7%, Grčka – Rodos 25%, Grčka – Kreta 7%, Italija – sjeverni dio 1,3%, Italija - delta rijeke Po 13%, Sardinija – jug 28,5%, Sicilija 10%, Libanon 4%, Malta 3,5%), Indiji (ovisno o regiji 1% - 15%), Pakistanu (1,5% - 4%), Tajlandu (4,8%), Liberiji 9%, Gani 1,5%, Kini (regija Kanton 2%) (20-23), te je u tim područjima beta talasemija minor česta bolest. Vrlo je rijetka u drugim dijelovima svijeta, osim u populacijama doseljenika iz endemskih područja gdje su rezultati istraživanja pojavnosti ove bolesti slični onima iz matičnih država (23). Mutacije gena za alfa talasemiju su jedan od najčešćih genskih poremećaja pojedinačnog gena u svijetu (24). Česte su u populacijama jugoistočne Azije, Mediterana i Bliskog istoka (25).

Zbog velike učestalosti beta talasemije minor u nekim mediteranskim zemljama je uveden i skrining za buduće bračne parove, pretkonceptijski i tijekom rane trudnoće (26).

U Hrvatskoj nije provedeno sustavno istraživanje učestalosti talasemija, a tako ni vrsta pojedinih mutacija beta globinskog gena kao ni njihova učestalost. Srednja Dalmacija je u prošlosti bila zemljopisno područje sa dosta oboljelih od malarije, te se očekivalo da će incidencija beta talasemije biti veća nego u ostalim, nemalaričnim, dijelovima svijeta. Također, očekivalo se da će otkrivene mutacije biti karakteristične za ovo područje. Unatoč velikoj raznolikosti mutacija beta globinskog gena, svaka rizična populacija ima vlastiti spektar najčešćih mutacija, obično 5 – 10 (27,28).

## 1.5. HEMOGLOBIN LEPURE SINDROM

U tipičnom obliku ovaj sindrom je asimptomatska hemoglobinopatija kojoj je uzrok autosomno recesivna mutacija na 11. kromosomu. Kod ove mutacije dolazi do fuzije 5' kraja delta globinskog gena i 3' kraja beta globinskog gena koja nastaje zbog neusklađenosti homolognog kromosoma tijekom mejoze (29). Rezultat je Lepore varijanta hemoglobina koja se sastoji od 2 normalna alfa globinska lanca i 2 fuzirana delta-beta globinska lanca. Heterozigoti na Lepore hemoglobin se klinički i u hematološkim nalazima ne mogu razlikovati od beta talasemije minor (30). Različita dijagnoza se postavlja elektroforezom hemoglobina koja kod ovog sindroma daje karakterističan nalaz Hb Lepore. Postoje tri varijante Hb Lepore: Hb Lepore Washington, Hb Lepore Baltimore i Hb Lepore Hollandia. Sve varijante daju vrlo sličnu kliničku sliku i laboratorijske nalaze. Homozigotni oblik Lepore sindroma je vrlo rijedak (31).

## **2. CILJ RADA I HIPOTEZE**

**Ciljevi ovog rada su:**

1. utvrditi učestalost beta talasemije minor u području Srednje Dalmacije u populaciji dobrovoljnih davatelja krvi;
2. identificirati mutacije u beta globinskom genu koje su podloga nastanku beta talasemije minor u stanovništvu Srednje Dalmacije;
3. usporediti vrstu i učestalost mutacija pronađenih u Srednjoj Dalmaciji s poznatim podacima o mutacijama i njihovom učestalošću u mediteranskom bazenu i u drugim svjetskim područjima u kojima su rađena slična istraživanja.

**Hipoteze:**

1. U Srednjoj Dalmaciji će se utvrditi slična učestalost beta talasemije minor kao i u ostalih mediteranskih naroda.
2. Očekuje se identifikacija širokog spektra različitih mutacija ili varijanti u genu *HBB* koje su od ranije identificirane, ali i novih koje do sad nisu opisane u literaturi i smatrat će se karakteristične za srednjodalmatinsku populaciju.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje se provelo na 3000 ispitanika, dobrovoljnih davatelja krvi s područja Šibensko – kninske i Splitsko – dalmatinske županije u periodu od 01. rujna 2011. do 31. kolovoza 2014. godine. Od svih sudionika u istraživanju bio je zatražen informirani pismeni pristanak na sudjelovanje u istraživanju. U istraživanje su bili uključeni samo oni ispitanici kojima su i roditelji i djedovi i bake bili s istog područja. Uzorak krvi je uzet prilikom prvog vađenja, tj. prijave za dobrovoljno davalaštvo.

Ispitanicima kojima je postavljena dijagnoza beta talasemije minor u prvom dijelu istraživanja dodano je još 11 ispitanika s već ranije postavljenom dijagnozom beta talasemije, također s područja Šibensko – kninske i Splitsko – dalmatinske županije, te im je svima učinjena analiza beta globinskog gena.

### **3.2. Postupci**

Od svakog ispitanika je uzet uzorak od 2 ml pune krvi te se odredio volumen eritrocita (engl. *mean corpuscular volume*, MCV). Ispitanicima kojima se tom probirnom metodom utvrdila mikrocitoza (MCV jednak ili manji od 78 fL) (32) učinila se elektroforeza hemoglobina u alkalnom mediju na agaroznom gelu iz istog uzorka krvi. Onim ispitanicima kojima se ustanovio postotak hemoglobina A2 veći od 3,7% postavila se dijagnoza beta talasemije minor te se učinila analiza beta globinskog gena. Nalaz HbA2 između 3,3% i 3,7% smatrao se graničnim te se ponovio. U slučajevima ponovljenog graničnog nalaza također je učinjena analiza beta globinskog gena (33).

#### **3.2.1 Određivanje MCV**

Uzorak krvi za određivanje MCV i za elektroforezu hemoglobina se vadio u malu epruvetu s antikoagulansom K3-EDTA (3 kalij etilen diamin tetraoctena kiselina). Uzorci su se mogli čuvati u hladnjaku na +4°C i takvi su mogli trajati najmanje tjedan dana.

Unutar tog perioda određivao se MCV u hematološkom laboratoriju OB Šibenik metodom automatskog hematološkog brojača po načelu volumetrijske impedancije uređajem Cell-dyn 1800. U dalje istraživanje su se uvrštavali ispitanici kojima je MCV bio manji od 78 fL.

### 3.2.2. Elektroforeza hemoglobina

Elektroforeza hemoglobina se radila metodom elektroforetskog odvajanja na celuloznom acetatu (na agaroznom gelu u alkalnom mediju) iz istog uzorka krvi iz kojeg se određivao KKS (kompletna krvna slika) na uređaju Sebia capilaris. Postupak se za sve uzorke radio u Biokemijskom laboratoriju KBC Split. Oni ispitanici kojima je ustanovljen postotak hemoglobina A<sub>2</sub> veći od 3,7% postavila se dijagnoza beta talasemije minor. Ti ispitanici su bili upućeni na analizu beta globinskog gena.

### 3.2.3. DNA analiza beta globinskog gena

DNA je izolirana na uređaju MagnaPure (Roche). Dobivene koncentracije uzoraka DNA bile su 40-100 ng/l i dostatnog volumena za sekvenciranje.

Genomska sekvenca beta globinskog gena je dobivena iz GenBank baze podataka pod imenom HUMHBB, pristupni broj U01317.1; chr 11p15.4.

Referentna sekvenca *HBB* gena:

```
1  ACATTTGCTT CTGACACAAC TGTGTTCACT AGCAACCTCA AACAGACACC ATGGTGCATC
61  TGACTCCTGA GGAGAAGTCT GCCGTTACTG CCCTGTGGGG CAAGGTGAAC GTGGATGAAG
121 TTGGTGGTGA GGCCCTGGGC AGGTTGGTAT CAAGGTTACA AGACAGGTTT AAGGAGACCA
181 ATAGAAACTG GGCATGTGGA GACAGAGAAG ACTCTTGGGT TTCTGATAGG CACTGACTCT
241 CTCTGCCTAT TGGTCTATTT TCCCACCCTT AGGCTGCTGG TGGTCTACCC TTGGACCCAG
301 AGGTTCTTTG AGTCCTTTGG GGATCTGTCC ACTCCTGATG CTGTTATGGG CAACCTAAG
361 GTGAAGGCTC ATGGCAAGAA AGTGCTCGGT GCCTTTAGTG ATGGCCTGGC TCACCTGGAC
421 AACCTCAAGG GCACCTTTGC CACACTGAGT GAGCTGCACT GTGACAAGCT GCACGTGGAT
481 CCTGAGAACT TCAGGGTGAG TCTATGGGAC GCTTGATGTT TTCTTTCCCC TTCTTTTCTA
541 TGGTTAAGTT CATGTCATAG GAAGGGGATA AGTAACAGGG TACAGTTTAG AATGGGAAAC
601 AGACGAATGA TTGCATCAGT GTGGAAGTCT CAGGATCGTT TTAGTTTCTT TTATTTGCTG
661 TTCATAACAA TTGTTTTCTT TGTTTAATT CTGCTTTCT TTTTTTTTCT TCTCCGCAAT
721 TTTTACTATT ATACTTAATG CCTTAACATT GTGTATAACA AAAGGAAATA TCTCTGAGAT
781 ACATTAAGTA ACTTAAAAAA AACTTTTACA CAGTCTGCCT AGTACATTAC TATTTGGAAT
841 ATATGTGTGC TTATTTGCAT ATTCATAATC TCCCTACTTT ATTTTCTTTT ATTTTAAATT
901 GATACATAAT CATTATACAT ATTTATGGGT TAAAGTGTA TGTTTTAAATA TGTGTACACA
961 TATTGACCAA ATCAGGGTAA TTTTGCATTT GTAATTTTAA AAAATGCTTT CTCTTTTAA
1021 TATACTTTTT TGTTTATCTT ATTTCTAATA CTTTCCCTAA TCTCTTTCTT TCAGGGCAAT
1081 AATGATACAA TGTATCATGC CTCTTTGCAC CATTCTAAAG AATAACAGTG ATAATTTCTG
1141 GGTAAAGGCA ATAGCAATAT CTCTGCATAT AAATATTTCT GCATATAAAT TGTAAGTATG
1201 GTAAGAGGTT TCATATTGCT AATAGCAGCT ACAATCCAGC TACCATTCTG CTTTTATTTT
1261 ATGGTTGGGA TAAGGCTGGA TTATTCTGAG TCCAAGCTAG GCCCTTTTGC TAATCATGTT
1321 CATACTCTT ATCTTCCTCC CACAGCTCCT GGGCAACGTG CTGGTCTGTG TGCTGGCCCA
1381 TCACTTTGGC AAAGAATTCA CCCACCAGT GCAGGCTGCC TATCAGAAAG TGGTGGCTGG
1441 TGTGGCTAAT GCCCTGGCCC ACAAGTATCA CTAAGCTCGC TTTCTTGCTG TCCAATTTCT
1501 ATTAAAGGTT CCTTTGTTCC CTAAGTCCAA CTAATAAACT GGGGGATATT ATGAAGGGCC
1561 TTGAGCATCT GGATTCTGCC TAATAAAAAA CATTATTTT CATTGC
```

Početnice za navedenu genomsku sekvencu koja pokriva cijeli beta globinski gen su bile dizajnirane korištenjem Primer-BLAST alata. (Tablica 1.i 2.)

**Tablica 1.** Početnice *HBB* gena (sekvence početnica)

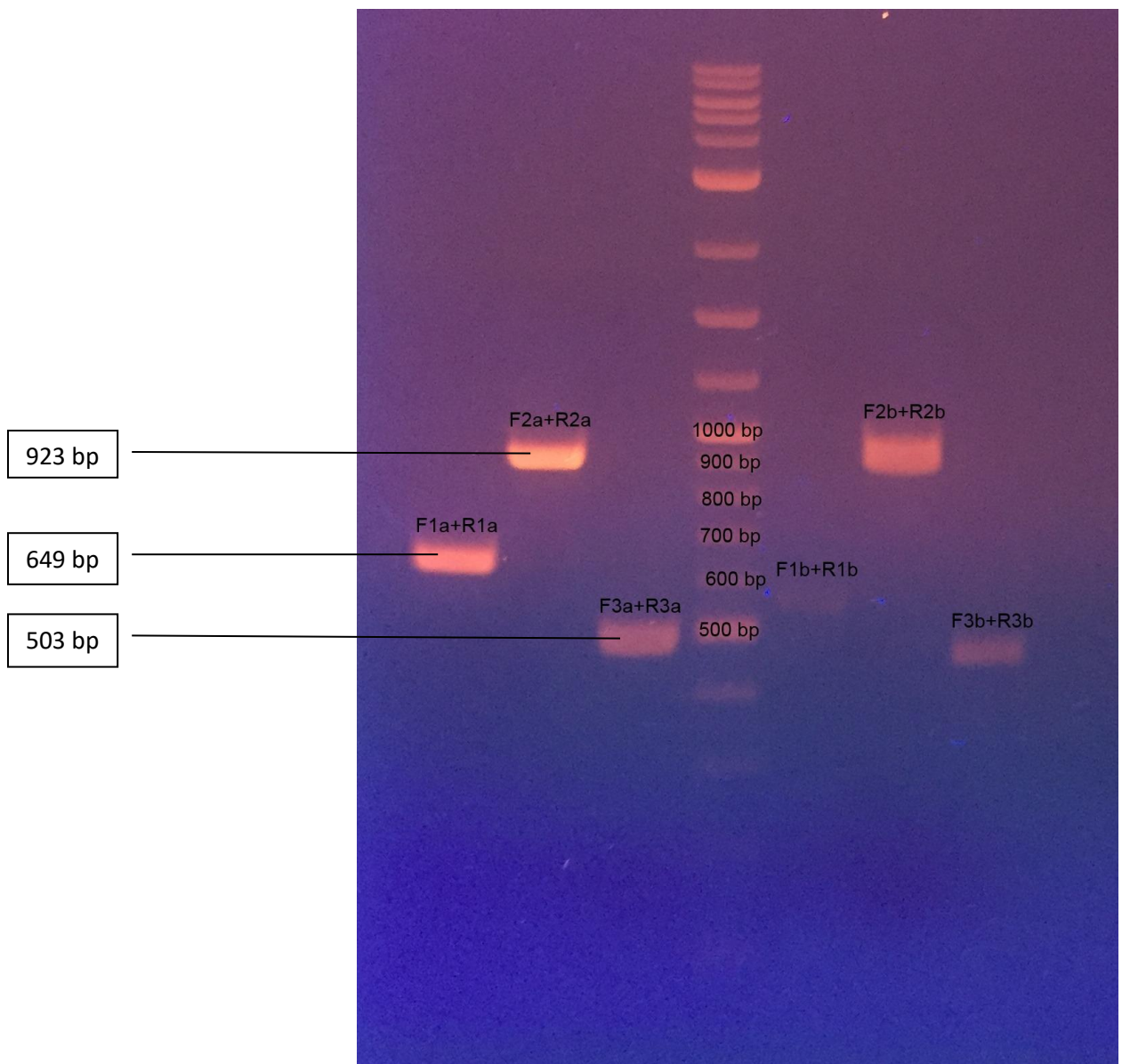
		Tm	veličina produkta
<i>HBB</i> -F1a	TTCTGGGTAAAGGCAATAGCAA		
<i>HBB</i> -R1a	AGGGGCTGTTGCCAATGTGC	65	649 bp
<i>HBB</i> -F2a	GATCTGTCCACTCCTGATGC		
<i>HBB</i> -R2a	GGTAGCTGGATTGTAGCTGC	66	923 bp
<i>HBB</i> -F3a	CCAATCTACTCCCAGGAGCAG		
<i>HBB</i> -R3a	TGAGGTTGTCCAGGTGAG	65	503 bp

**Tablica 2.** In-Silico PCR (engl. *polymerase chain reaction*) koordinate koje pokrivaju ampliconi određene su prema veći poznatim koordinatama iz UCSC (*University of California, Santa Cruz*)

	chr	start	stop
F1a+R1a	chr11	5225288	5225936
F2a+R2a	chr11	5225828	5226750
F3a+R3a	chr11	5226645	5227147

Genski specifična PCR analiza je učinjena uz Q5 High-Fidelity PCR Kit (New England Biolabs) prema uputama proizvođača (Slika 6. i 7.).





**Slika 6.** Slika gela amplikona prikazuje produkte amplifikacije od 503 bp (*base pair*), 649 bp, 923 bp

G A G C C A T A G C A T A T G A G C T C T T A C T C A G T T C A T T T A T A T G C A G A A A T A T T T A T A T G C A G A A A T A T T G C T A T T G C C T T A A C C C A G A A A T T A T C A C T G T T A T T C T T T A G A A T G G T G C A A A



G A G G C A T G A T A C A T T G T A T C A T T A T T G C C C T G A A A G A A A G A G A T T A G G G A A A G T A T T A G A A A T A G A T A A A C A A A A A A G T A T A T T A A A A G A A G A A A G C A T T T T T T A A A A T T A C A A A T G C A A A



A T T A C C C T G A T T T G G T C A A T A T G T G T A C A C A T T A A A A C A T T A C A C T T T A A C C C A T A A A T A T G T A T A A T G A T T A T G T A T C A A T T A A A A T A A A A G A A A A T A A A G T A G G G A G A T T A G A A T A T G C



A A A T A A G C A C A C A T A T A T T C C A A A T A G T A A T G T A C T A G G C A G A C T G T G A A A G T T T T T T T T A A G T T A C T T A A T G T A T C T C A G A G A T A T T T C C T T T T G T T A T A C A C A A T G T T A A G G C A T T A A G T A T



A A T A G T A A A A A T T G C G G A G A A G A A A A A A A A G A A A G C A A G A A T T A A A C A A A A G A A A A C A A T T G T T A T G A C A G C A A A T A A A A G A A A C T A A A A C G A T C C T G A G A C T T C C A C A C T G A T G C A A T C A T T



C G T C T G T T T C C C A T T C T A A A C T G T A C C C T G T T A C T T T C T C C C C T T C C T A T G A C A T G A A C T T A A C C A T A G A A A A G A A G G G A A A G A A A A C A T C A A G G G T C C C A T A G A C T C A C C C T G A A G T T C T C A G



G A T C C A C G T G C A G C T T G T C A C A G T G C A G T C A C T C A G T G T G G C A A A G G T G C C C T T G A G G T T G T C C A G G T G A G C C A G C C A T C A C T A A A G G C A C C G A G C A C T T T C T T G C C A T G A G C T T C A C C T T

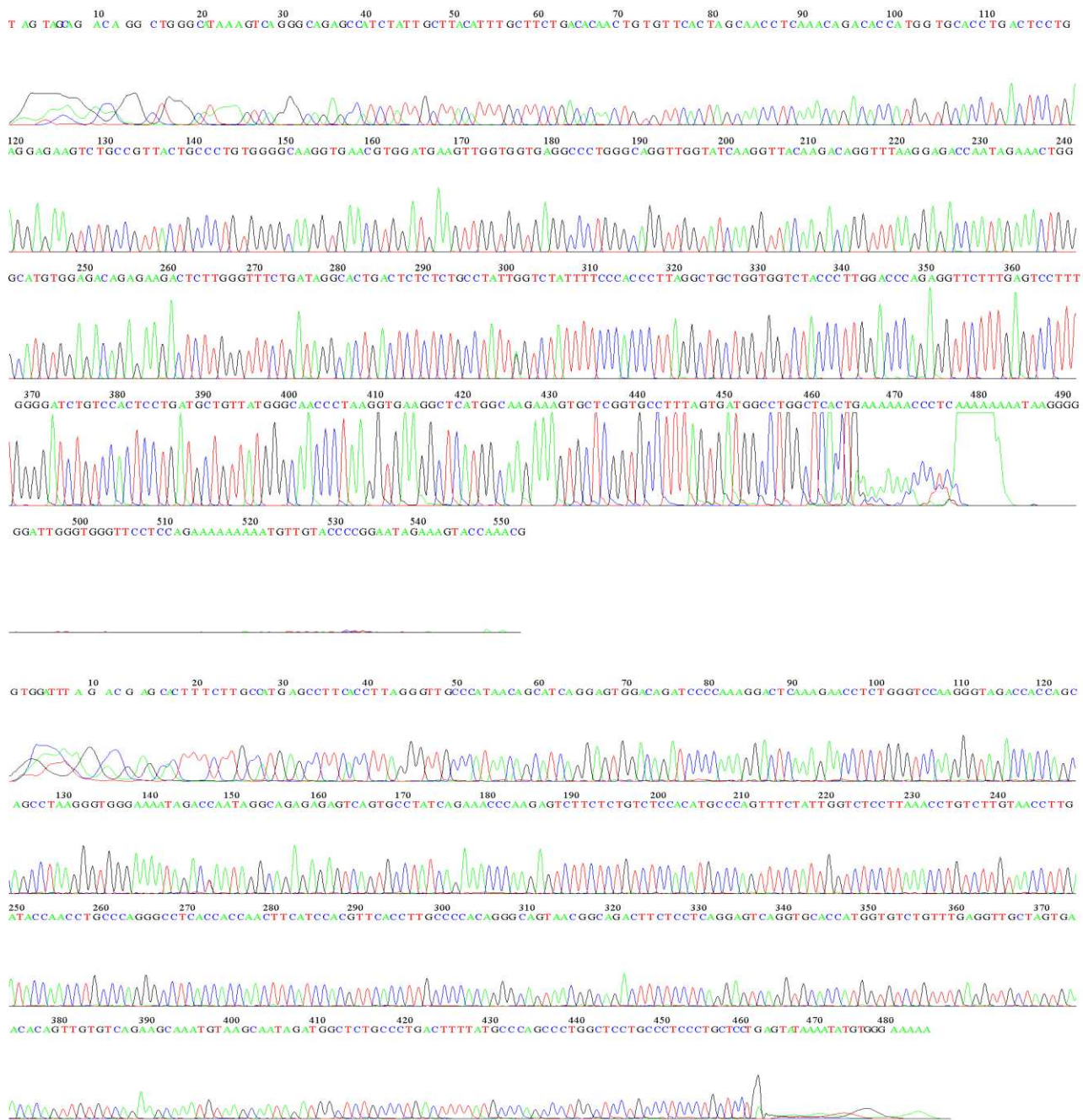


A G G T T G C C A T A A C A G C A T C A G G A T G A G G G A T C C A A A A A A T C C C A A A A T T C C A A T A T T A C C C T A A A C C C C C C T T T T A T T C T A T C A T T A



Slika 7. Primjer sekvence PCR produkta *HBB* gena dobivenog za jednog pacijenta

Direktno DNA sekvenciranje amplificiranog PCR produkta je urađeno u Macrogene Europe, Nizozemska. Na slici 8. je prikazan rezultat sekvencioniranja za jednog ispitanika.



Slika 8. Primjer sekvenciranja *HBB* gena za jednog pacijenta

### 3.2.4. Mahidol ocjenska ljestvica

Mahidol ocjenska ljestvica koju smo koristili za određivanje težine kliničke slike se izračunava tako da se svakom od šest kriterija dodijele bodovi 0, 0,5, 1 i 2. Pacijenti s ukupnim zbrojem bodova 0 – 3,5 su klasificirani kao blaga klinička slika, oni s ukupnim brojem bodova 4 – 7 kao umjerena klinička slika, a oni s ukupnim zbrojem bodova 7,5 – 10 kao teška klinička slika (Tablica 3.) (18).

**Tablica 3.** Mahidol ocjenska ljestvica korištena kod naših ispitanika

	Ukupni zbroj bodova	Bodovi			
		0	0,5	1	2
<b>Klinički kriteriji</b>					
Hemoglobin (g/L)		>7,5		6–7,5	<6
Dob prve transfuzije krvi (godine)		>10		5–10	<5
Potreba za transfuzijama krvi		nikad/rijetko		Povremeno	Redovno
Veličina slezene (cm)		<3		3–10	>10 ili splenektomiran
Dob prve prezentacije bolesti (u godinama)		>10	3–10	<3	
Rast i razvoj (percentile)		>25.	3.–25.	<3.	
<b>Kategorije težine bolesti</b>					
Blaga		0–3,5			
Umjerena		4–7			
Teška		7,5–10			

### 3.2.5. Statistička raščlamba

Analiziran je skup veličine 3000 kompletnih krvnih slika (KKS) dobrovoljnih davatelja krvi te 11 ispitanika s prethodno dokazanom beta talasemijom. Analizirani su podatci broja eritrocita ( $\times 10^{12}/L$ ), razine hemoglobina (g/L), hematokrita (%), prosječnog volumena eritrocita (fL), prosječnog hemoglobina u eritrocitu (pg), prosječne koncentracije hemoglobina u eritrocitu (g/L), razine trombocita ( $\times 10^9/L$ ). Podaci dobiveni prebrojavanjem su sumarizirani kao brojevi i postotci. Podatci dobiveni mjerenjem sumarizirani su kao aritmetička sredina, standardna devijacija, medijan i interkvartilni raspon (IQR). Mjereni podatci analizirani su uporabom parametrijskih ili neparametrijskih testova, ovisno o raspodjeli podataka. Svi primijenjeni testovi su dvosmjerni, a p vrijednosti  $\leq 0,05$  smatrane su statistički značajnima. Mann-Whitney U test je odabran zbog neravnomjerne raspodjele podataka među skupinama.

#### Izračun Hardy-Weinbergovog principa

Fekvencije genotipa  $A^2$ ,  $2Aa$  i  $a^2$  prema Hardy-Weinbergovom principu se neće promijeniti ako frekvencije alela ostanu konstantne iz generacije u generaciju (u ravnoteži su).

Formula je izražena kao:

$$A^2 + 2Aa + a^2 = 1$$

Hardy-Weinbergova jednadžba za opći slučaj:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Učestalosti genotipa i učestalosti alela su u ravnoteži ako su zadovoljene sljedeće pretpostavke Hardy-Weinbergovog načela:

- Ne postoji prirodna selekcija
- Parovi su nasumični, sve se jedinke jednako razmnožavaju, svi potomci prežive
- Ne postoji značajna stopa mutacije.
- Nema migracije.
- Nije bilo genskog pomaka.

Primijenivši pravilo Hardy-Weinbergova jednadžbe te prema dostupnom uzorku u populaciji dobrovoljnih darivatelja krvi Šibensko - kninske i Splitsko - dalmatinske županije frekvencija alela divljeg tipa iznosi 96,84%, dok je frekvencija mutiranog alela 3,16%. Frekvencija nositelja mutiranog alela iznosi 6,12%.

## **4. REZULTATI**



#### 4.1. Rezultati učestalosti beta talasemije minor u području Srednje Dalmacije u populaciji dobrovoljnih davatelja krvi

Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 3000 dobrovoljnih davatelja krvi s područja Šibensko – kninske i Splitsko – dalmatinske županije u vremenskom periodu od 01. rujna 2011. do 31. kolovoza 2014. god. Od toga je bilo 2093 ispitanika muškog spola (69,77%) i 907 ženskog spola (30,23%). Muško - ženski omjer je 2,31:1. Svima je određen KKS prilikom prvog vađenja, tj. prijave za dobrovoljno davalaštvo (DODATAK 1). Srednja vrijednost MCV za sve ispitanike je 85,2, kod muških ispitanika je srednja vrijednost MCV bila 85,3, a kod ženskih ispitanika je srednja vrijednost MCV bila 85. Svi rezultati su prikazani u tablicama 4., 5. i 6.

**Tablica 4.** Rezultati deskriptivne statistike za sve ispitanike po vrijednostima KKS (N=3000)

Varijabla	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Medijan	Niža ¼ kvartile	Viša ¼ kvartile
Broj eritrocita	4,94	3,89	5,92	4,73	5,17
Hemoglobin	147,99	96	423,69	140	156
Hematokrit	0,419	0,31	0,55	0,4	0,44
MCV	85,18	64,4	100,6	81,7	88,6
MCH	29,96	19,9	78,9	28,9	31
MCHC	351,94	146	962,2	339	363,98
Trombociti	223,99	84	584	186	263

**Tablica 5.** Rezultati deskriptivne statistike za ispitanike muškog spola po vrijednostima KKS (N=2093)

Varijabla	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Medijan	Niža ¼ kvartile	Viša ¼ kvartile
Broj eritrocita	5,00	3,89	5,92	4,81	5,21
Hemoglobin	149,89	96	423,69	142,85	157
Hematokrit	0,43	0,30	0,54	0,41	0,45
MCV	85,27	66,8	100,6	81,7	88,7
MCH	29,97	20	78,9	28,9	31
MCHC	351,82	293,26	962,19	339	363,98
Trombociti	223,79	93	584	185	263



**Tablica 6.** Rezultati deskriptivne statistike za ispitanike ženskog spola po vrijednostima KKS (N=907)

Varijabla	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Medijan	Niža ¼ kvartile	Viša ¼ kvartile
Broj eritrocita	4,78	3,89	5,89	4,58	4,98
Hemoglobin	143,64	98,70	343,22	135	151,93
Hematokrit	0,41	0,32	0,53	0,38	0,43
MCV	85,00	64,4	100,4	81,4	88,5
MCH	29,95	19,9	78,9	28,9	31
MCHC	352,22	146	962,2	339	363,98
Trombociti	224,47	84	584	186	265

Rezultati Mann-Whitney U testova su prikazani u tablici 7.

**Tablica 7.** Rezultat Mann-Whitney U testa između ispitanika muškog i ženskog spola za vrijednosti KKS

Varijabla	P vrijednost	Z skor
Broj eritrocita	<0.001	-15,9510916
Hemoglobin	<0.001	-13,3622456
Hematokrit	<0.001	-13,4667724
MCV	0,174960425	-1,3564392
MCH	0,933229738	0,0837820929
MCHC	0,692420586	0,395572642
Trombociti	0,91070814	0,112145464

Ispitanici muškog spola su imali više vrijednosti broja eritrocita, razine hemoglobina i razine hematokrita u odnosu na ispitanice ženskog spola.

MCV manji ili jednak 78 fL je uočen kod 145 ispitanika (4,83%). Od toga je bilo 92 muškog spola (63%) i 53 ženskog spola (37%). Njima je iz istog uzorka krvi učinjena elektroforeza hemoglobina. (DODATAK 2.).

**Tablica 8.** Rezultati patoloških nalaza elektroforeze hemoglobina (N=9)

R.br. Ispitanika	HbA (%)	HbA2 (%)	HbF (%)	Hb Lepore (%)
1	95,9	3,3	0,8	
2	94,5	5,5	0	
3	90,6	6,1	3,3	
4	91	4,8	4,2	
5	83	3,2	13,8	
6	94,4	5,3	0,3	
7	84,1	2,6	3,6	9,7
8	85,6	2,2	3,3	8,9
9	83,3	2,3	4,3	10,1

Patološki nalaz elektroforeze hemoglobina je uočen kod devet ispitanika. Nalaz HbA2 veći od 3,7% je pronađen u četiri ispitanika. Granični nalaz HbA2 (3,3% – 3,7%) je utvrđen u jednog ispitanika te je on uključen u daljnje istraživanje, a kasnije su mu na genetskoj analizi nađene mutacije na beta globinskom genu. Jednom ispitaniku (pod rednim brojem 5) je nalaz elektroforeze hemoglobina bio patološki (HbA 83%, HbA2 3,2%, HbF 13,8%), međutim, on je odbio sudjelovati u daljnjem istraživanju. U tri ispitanika je pronađena varijanta Hb Lepore (Tablica 8.).

Ukupno je u ispitivanoj populaciji dobrovoljnih davatelja krvi u 0,16 % (5/3000) ispitanika postavljena dijagnoza beta talasemije minor. Postotak ispitanika s varijantom Hb Lepore je iznosio 0,1% (3/3000).

Dva ispitanika s postavljenom dijagnozom beta talasemije minor nisu pristala na daljnju gensku analizu, a tri ispitanika su pristala na daljnju gensku analizu.

Tim ispitanicima je pridodano još 11 pacijenata sa prethodno postavljenom dijagnozom beta talasemije te im je svima učinjena genska analiza beta globinskog gena. U pridodanoj skupini bilo je sedam ispitanika ženskog i četiri muškog spola (muško - ženski omjer je 0,57:1). Rezultati deskriptivne statistike za ispitanike s  $\beta$ -talasemijom su prikazani u tablici 9.

**Tablica 9.** Rezultati deskriptivne statistike za ispitanike s  $\beta$ -talasemijom po vrijednostima KKS (N=14):

Varijabla	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Medijan	Niža ¼ kvartile	Viša ¼ kvartile
Broj eritrocita	5,62	4,84	6,36	5,25	5,995
Hemoglobin	118,42	93	134	109	131
Hematokrit	0,361	0,289	0,42	0,3295	0,391
MCV	64,82	52,9	83,3	58,9	69,2
MCH	21,22	16,5	27,3	19,15	22,75
MCHC	327,33	312	343	322	335,5
Trombociti	5,62	4,84	6,36	5,25	5,995

Skupina ispitanika s beta talasemijom je imala 14 ispitanika, tri dobrovoljna davatelja krvi i još 11 pacijenata s prethodno postavljenom dijagnozom beta talasemije minor. Udio muških i ženskih ispitanika je bio 7:7 (50:50%). Srednja vrijednost MCV u ovoj skupini je bila 64,8 (Tablica 9.).

**Tablica 10.** Rezultat Mann-Whitney U testa između ispitanika za vrijednosti kompletne krvne slike između ispitanika s beta talasemijom i zdravih ispitanika.

Varijabla	P vrijednost	Z skor
Broj eritrocita	<0.001	4,4388928
Hemoglobin	<0.001	-5,52121696
Hematokrit	<0.001	-4,4117848
MCV	<0.001	-5,60187572
MCH	<0.001	-5,91303561
MCHC	<0.001	-4,79429027

Ispitanici s beta talasemijom imali su više vrijednosti broja eritrocita, ali niže razine hemoglobina, hematokrita, prosječnog volumena eritrocita, prosječnog hemoglobina u eritrocitu, i prosječne koncentracije hemoglobina u eritrocitu u odnosu na zdrave ispitanike (Tablica 10.).

#### 4.2. Rezultati sekvenciranja beta globinskog gena

Analiza beta globinskog gena je učinjena skupini ispitanika s beta talasemijom. Rezultati sekvenciranja sa specifičnim varijantama gena prikazani su u tablici 11. Klasificirane su prema smjernicama

temeljenim na ACMG (engl. *American College of Medical Genetics and Genomics*) /ACGS (engl. *Association for Molecular Pathology*) -2020v4.01 (34).

Ove smjernice čine okvir za klasificiranje varijanti kao „patogene“, „vjerojatno patogene“, „nejasnog značenja“, „vjerojatno benigne“ i „benigne“ koristeći niz kriterija s razinama dokaza definiranim kao vrlo snažne, snažne, umjerene ili podržavajuće.

**Tablica 11.** Klasifikacija varijanti *HBB* gena prema ACMG/ACGS -2020v4.01

Varijanta <i>HBB</i> gena prema HGVS nazivlju	Klasifikacija varijante				
	Patogena	Vjerojatno patogena	Nejasnog značenja	Vjerojatno benigna	Benigna
c.92+2T>C	+				
c.315+74T>G					+
c.315+16G>C					+
c.316-185C>T					+
c.9T>C					+
<b>c.316-135dupT</b>				+	
c.93-21G>A		+			
<b>c.316-133A&gt;G</b>				+	
<b>c.316-342delA</b>				+	
<b>c.316-312delT</b>				+	
<b>c.316-209delT</b>				+	
c.-31C>T				+	
c.316-106C>G		+			
c.315+81C>T					+
<b>c.93-54G&gt;A</b>				+	
<b>c.316-68_316-67insCGG</b>				+	
c.92+1G>A	+				
c.238G>A		+			
c.170delG		+			
c.164T>C			+		

*Novel* varijante su podebljane.

Dvije varijante koje smo pronašli u naših ispitanika su klasificirane kao patogene: c.92+2T>C (IVS I-2 T>C) i c.92+1G>A (IVS I-1 G>A), a četiri kao vjerojatno patogene: c.93-21G>A (IVS I-110 G>A), c.316-106C>G (IVS II-745 C>G), c.238G>A (D79N), c.170delG (350delG) (35-40) u dosadašnjoj literaturi poznate kao "mutacije" u genu *HBB*, dok su ostale varijante klasificirane u ostale 3 kategorije

(nejasnog značenja, vjerojatno benigne i benigne), u dosadašnjoj literaturi poznate pod nazivom "polimorfizmi" u genu *HBB*.

**Tablica 12.** Prikaz svih ispitanika s pripadajućim varijantama u genu *HBB* prema HGVS nazivlju u korelaciji s fenotipom određenim prema Mahidol ocjenskoj ljestvici

Ispitanik R.br.	1	2	3	4	5
<b>Varijanta</b>	c.92+2T>C	c.315+74T>G	c.315+74T>G	c.315+16G>C	c.315+74T>G
<b>HBB</b>	c.315+74T>G	c.315+16G>C	c.93-21G>A	c.316-185C>T	c.315+16G>C
<b>gena</b>	c.315+16G>C c.316-185C>T c.9T>C <b>c.316-135dupT</b>	c.316-185C>T	c.315+16G>C c.316-185C>T c.9T>C <b>c.316-133A&gt;G</b>	c.9T>C <b>c.316-342delA</b> <b>c.316-312delT</b> <b>c.316-209delT</b>	c.316-185C>T c.9T>C
<b>Klinički fenotip</b>	Beta talasemija minor	Beta talasemija minor	Beta talasemija minor	Beta talasemija minor	Beta talasemija minor

**Tablica 12.** (nastavak)

Ispitanik R.br.	6	7	8	9
<b>Varijanta</b>	c.-31C>T	<b>c.93-54G&gt;A</b>	c.92+1G>A	c.92+1G>A
<b>HBB</b>	c.316-106C>G	<b>c.315+81C&gt;T</b>	c.315+16G>C	c.315+16G>C
<b>gena</b>	c.315+81C>T c.315+16G>C c.316-185C>T c.9T>C	<b>c.316-68_316-67insCGG</b>	c.316-185C>T c.9T>C	c.316-185C>T
<b>Klinički fenotip</b>	Beta talasemija minor	Beta talasemija minor	Beta talasemija minor	Beta talasemija minor

**Tablica 12.** (nastavak)

Ispitanik R.br.	10	11	12	13	14
<b>Varijanta</b>	c.-31C>T	c.92+2T>C	c.238G>A	c.315+81C>T	c.315+74T>G
<b>HBB</b>	c.316-106C>G	c.315+74T>G	c.315+16G>C	c.164T>C	c.93-21G>A
<b>gena</b>	c.315+81C>T	c.316-185C>T	c.316-185C>T c.9T>C c.170delG		c.315+16G>C c.316-185C>T c.9T>C
<b>Klinički fenotip</b>	Beta talasemija minor	Beta talasemija minor	Beta talasemija intermedija	Beta talasemija intermedija	Beta talasemija intermedija

*Novel* varijante su podebljane.

Sekvencioniranjem beta globinskog gena u naših ispitanika pronađeno je 20 različitih varijanti. Većina nađenih varijanti, njih 13, su bile otprije poznate varijante u *HBB* genu locirane na kromosomu 11, a sedam njih je novootkrivenih u našem istraživanju (podebljane) (Tablica 11.).

Najčešće varijante koje smo pronašli su bile c.315+16G>C (IVS II-16 G>C) (10/14, 71,43%) i c.316-185C>T (IVS II-666 C>T) (11/14, 78,57%) te od nedavno pronađena varijanta c.9T>C (CD 2 CAT>CAC [His>His]) u 8/14 (57,14%) naših ispitanika (41). Ove varijante su klasificirane kao benigne.

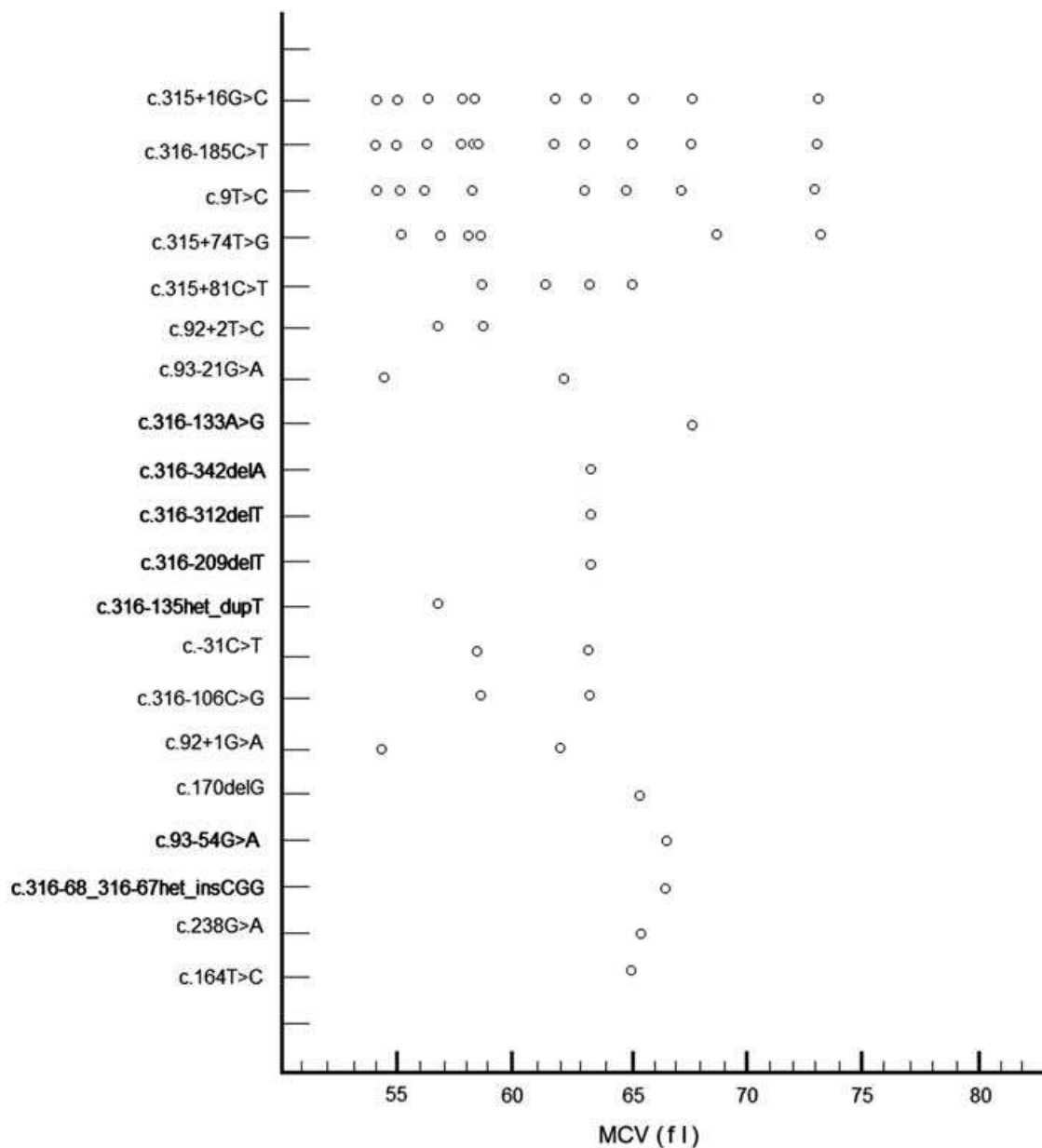
Nađena je i značajna učestalost (6/14 ispitanika, 42,86%) varijante c.315+74T>G (IVS II-74 T>G). Ova varijanta je također klasificirana kao benigna.

Otkriveno je 7 *novel* varijanti u 4 od 14 (28,57%) ispitanika (c.316-135dupT, c.316-133A>G, c.93-54G>A, c.316-68\_316-67insCGG, c.316-342delA, c.316-312delT, c.316-209delT) što je i prikazano podebljano u tablicama 11. i 12. Sve *novel* varijante su klasificirane kao vjerojatno benigne. Kod svih ispitanika kod kojih su nađene nove varijante iste su bile kombinirane s drugim, otprije poznatim ili *novel* varijantama (Tablica 12.). Ostale nađene varijante u naših ispitanika su bile rijetke ( $\leq 3$ ).

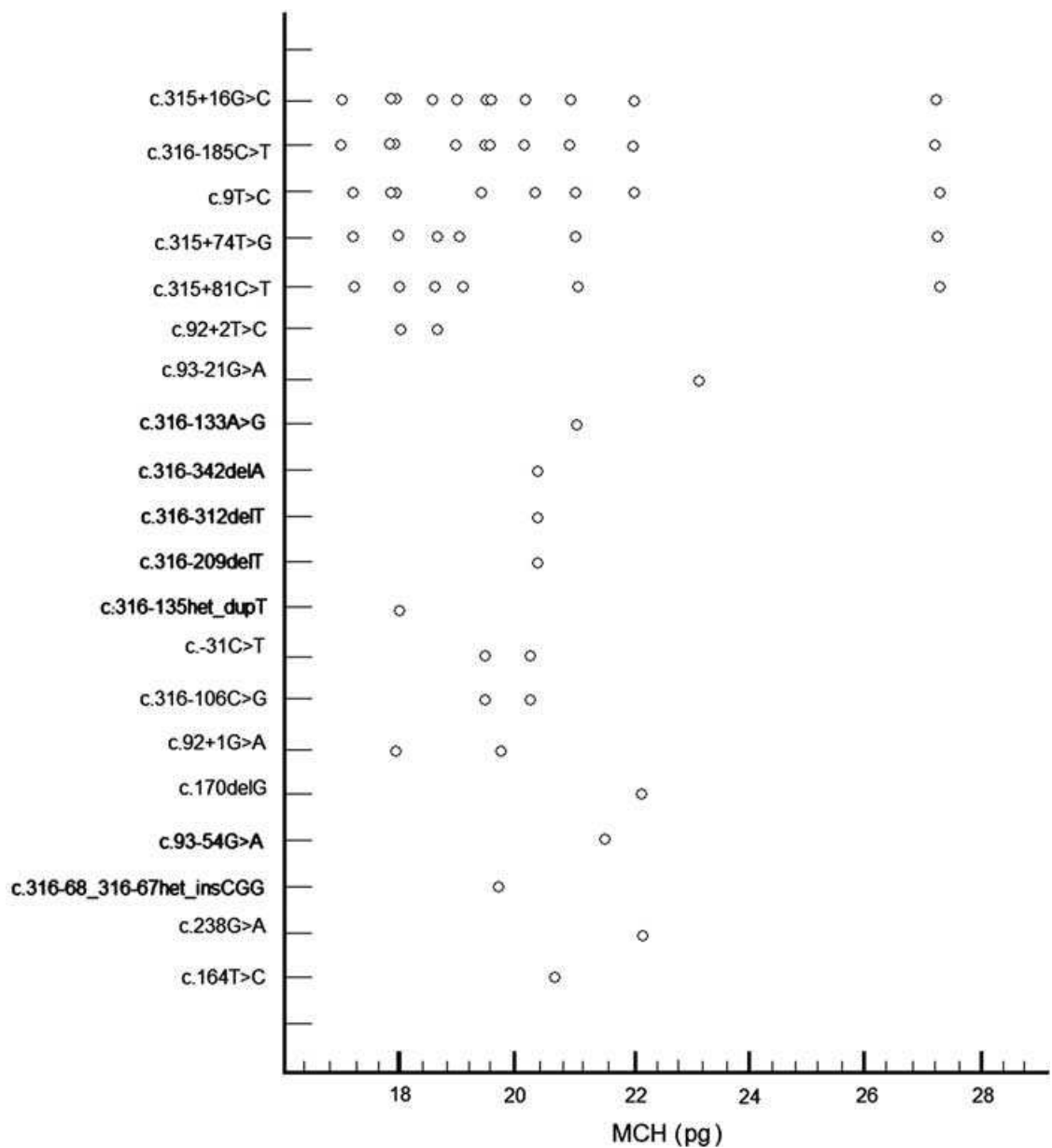
### **4.3. Odnos MCV i MCH prema pojedinačnim mutacijama**

Odredili smo i odnos MCV i MCH i pronađenih mutacija kod naših ispitanika i to smo grafički prikazali (Slika 9. i 10.).

**Slika 9.** Odnos mutacija beta globinskog gena prema vrijednostima MCV (engl. *mean corpuscular volumen*) u ispitivanoj skupini gdje nije uočena fenotipsko-geneotipska korelacija.



**Slika 10.** Odnos mutacija beta globinskog gena prema vrijednostima MCH (engl. *mean corpuscular hemoglobin*) u ispitivanoj skupini gdje nije uočena fenotipsko-geneotipska korelacija.





#### 4.4. Određivanje težine kliničke slike uz pomoć Mahidol ocjenske ljestvice

Također smo svim ispitanicima usporedili težinu kliničke slike beta talasemije s mutacijama koje smo pronašli koristeći Mahidol ocjensku ljestvicu za talasemije. Svi naši ispitanici su imali rezultat od 0 do 5 uključujući i *novel* mutacije što znači da su imali blažu fenotipsku ekspresiju (tablica 13.).

**Tablica 13.** Mahidol ocjenska ljestvica s karakteristikama pojedinog pacijenta i bodovanjem

<b>Pacijent</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Spol	Ž	M	Ž	Ž	Ž	M	Ž
Dob pri prezenaciji talasemije (mjeseci)	6	8	10	6	48	17	4
Normalni razvoj (težina pct)	>75	<25	25-50	50	75	>75	<25
Normalni razvoj (visina pct)	50-75	<25	25-50	50	75	>75	<25
Razina hemoglobina (g/dL)	93	114	108	130	114	107	114
Dob primanja prve transfuzije krvi (mjeseci)	0	0	0	0	0	0	0
Potreba za transfuzijama krvi	0	0	0	0	0	0	0
Veličina slezene (cm)	< 3	< 3	< 3	< 3	<3	< 3	< 3
Splenektomija	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne
<b>Kriteriji bodovanja</b>							
Razina hemoglobina	0	0	0	0	0	0	0
Dob primanja prve transfuzije (god.)	0	0	0	0	0	0	0
Potreba za transfuzijama krvi	0	0	0	0	0	0	0
Veličina slezene (cm)	0	0	0	0	0	0	0
Dob pri prezenaciji talasemije (mjeseci)	1	1	1	1	0,5	1	1
Rast i razvoj	0	0,5	0	0	0	0	0,5
<b>Ukupni broj bodova</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>

**Tablica 13. (nastavak)** Mahidol ocjenska ljestvica s karakteristikama pojedinog pacijenta i bodovanjem

<b>Pacijent</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>
Spol	M	M	M	M	M	Ž	Ž
Dob pri prezenaciji talasemije (mjeseci)	4	296	12	540	576	10	10
Normalni razvoj (težina pct)	50	50-75	50-75	50-75	50-75	25-50	25-50
Normalni razvoj (visina pct)	50	50-75	50-75	50-75	50-75	25-50	25-50
Razina hemoglobina (g/dL)	140	101	131	132	99	117	124
Dob primanja prve transfuzije krvi (mjeseci)	0	0	0	0	2	0	0
Potreba za transfuzijama krvi	0	0	0	0	povremeno	0	0
Veličina slezene (cm)	< 3	< 3	< 3	< 3	>3	< 3	< 3
Splenektomija	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne
<b>Kriteriji bodovanja</b>							
Razina hemoglobina	0	0	0	0	0	0	0
Dob primanja prve transfuzije (god.)	0	0	0	0	2	0	0
Potreba za transfuzijama krvi	0	0	0	0	1	0	0
Veličina slezene (cm)	0	0	0	0	1	0	0
Dob pri prezenaciji talasemije (mjeseci)	0,5	1	0	0	1	2	2
Rast i razvoj	0	0	0	0	0	0	0
<b>Ukupni broj bodova</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

## **5. RASPRAVA**

Ovim istraživanjem se pokušalo razjasniti kolika je učestalost beta talasemije minor u Srednjoj Dalmaciji te genskom analizom ustanoviti najčešće mutacije beta globinskog gena koje se javljaju u populaciji koja naseljava to područje Hrvatske. Također smo željeli usporediti mutacije u naših ispitanika s mutacijama koje se najčešće javljaju u susjednim zemljama i u svijetu. U istraživanje je uključeno 3000 ispitanika, dobrovoljnih davatelja krvi, koji žive na području Šibensko-kninske i Splitsko-dalmatinske županije te još 11 pacijenata koji boluju od beta talasemije s istog područja, a koji su pridodani izdvojenim dobrovoljnim davateljima krvi kako bi im bila učinjena genska analiza beta globinskog gena. Moguće najvažniji rezultat ovog istraživanja je 7 novootkrivenih (*novel*) varijanti beta globinskog gena koje su u ovom istraživanju prvi put opisane i za sada su unikatne za srednjodalmatinsku populaciju.

### **5.1. Učestalost beta talasemije minor u populaciji dobrovoljnih davatelja krvi s područja Šibensko-kninske i Splitsko-dalmatinske županije**

Učestalost beta talasemije minor od 0,16% dobivena našim istraživanjem bila je manja od očekivane u odnosu na ranije istraživanje u kojem je nađena učestalost od 0,8% (42). Moguće je da je rezultat ove studije bliži stvarnoj učestalosti u općoj populaciji, jer se susrećemo s relativno malim brojem pacijenata s beta talasemijom u svakodnevnom radu u ambulantama opće prakse i primarnim pedijatrijskim ambulantama. Također je, s obzirom da smo u studiji istražili populaciju dobrovoljnih davatelja krvi koja je primarno vrlo zdrava, moguće da je dio pacijenata (naročito onih s blagom kliničkom slikom) promakao ovom istraživanju, iako treba naglasiti da su ispitanicima uzeti uzorci krvi prilikom prvog vađenja krvi. Naime, prema smjernicama Hrvatskog crvenog križa, dobrovoljni darivatelji krvi mogu biti samo oni starosti od 18 do 65 godina (iznimno 70 ako je riječ o dobrom zdravstvenom stanju pojedinca), tjelesne mase veće od 55 kilograma/proporcionalne visini, tjelesne temperature do 37 stupnjeva uz obavezno odobrenje liječnika (43). Uz već nabrojane kriterije koji označavaju osobu dobrog općeg zdravstvenog stanja bez poteškoća u svakodnevnom životu, 10% potencijalnih darivatelja krvi se privremeno ili trajno odbijaju kao kandidati za darivanje, među ostalim, upravo zbog niskih razina hemoglobina. Iako su u ovom radu analizirani dobrovoljni davatelji prilikom prvog vađenja krvi, razumno je očekivati ipak nešto veći broj fenotipski blagih, neotkrivenih slučajeva talasemija u proučavanoj populaciji, a koji se zbog anemije i nisu prijavili na dobrovoljno davalatstvo.

Sličan broj ispitanika kojima je ustanovljena varijanta Hb Lepore kao i onih s beta talasemijom minor nas je iznenadila. S obzirom na izostanak bilo kakvih simptoma bolesti, kad naših ispitanika s Hb Lepore se radilo o heterozigotima. Našim ispitanicima nismo određivali varijantu Hb Lepore (Hb Lepore Washington, Hb Lepore Baltimore i Hb Lepore Hollandia) jer je to bilo izvan okvira ovog istraživanja.

## 5.2. Određivanje mutacija u beta globinskom genu

Sekvencirali smo beta globinski gen u 14 ispitanika (3 dobrovoljna davatelja i 11 pacijenata s otprije postavljenom dijagnozom beta talasemije) i pronašli 20 različitih varijanti. Od toga je bilo 7 varijanti koje do tada nisu opisane u literaturi (*novel* varijante). To su: c.316-135dupT, c.316-133A>G, c.93-54G>A, c.316-68\_316-67insCGG, c.316-342delA, c.316-312delT, c.316-209delT. Sve novootkrivene varijante su klasificirane kao vjerojatno benigne te su povezane s blagim kliničkim fenotipom (beta talasemija minor). Osim navedenih, još je nađeno 13 različitih varijanti u beta globinskom genu. To su bile: c.92+2T>C, c.315+74T>G, c.315+16G>C, c.316-185C>T, c.9T>C, c.93-21G>A, c.-31C>T, c.316-106C>G, c.315+81C>T, c.92+1G>A, c.238G>A, c.170delG, c.164T>C. Od toga su dvije varijante koje smo pronašli u naših ispitanika su klasificirane kao patogene: c.92+2T>C (IVS I-2 T>C) i c.92+1G>A (IVS I-1 G>A), a četiri kao vjerojatno patogene: c.93-21G>A (IVS I-110 G>A), c.316-106C>G (IVS II-745 C>G), c.238G>A (D79N), c.170delG (350delG) koje posljedično utječu na sintezu beta globinskog lanca. Patogene i vjerojatno patogene varijante u genu *HBB*, u dosadašnjoj literaturi nazivane „mutacije“, uzrok su razvoja kliničkog fenotipa beta talasemije. Klinička slika vezana uz ove varijante kod naših ispitanika je bila beta talasemija minor ili intermedija. Jedna varijanta, c.164T>C (V54D), je klasificirana kao varijanta nejasnog značenja, a ostale varijante su klasificirane kao benigne ili vjerojatno benigne.

Patogena varijanta c.92+2T>C (IVS I-2 T>C): Ova promjena sekvence utječe na mjesto spajanja donora u intronu 1 *HBB* gena. Pretpostavlja se da dovodi do prekida RNA prekrajanja (engl. *splicing*). Varijante koje dovode do poremećaja u donorskom ili akceptorskom mjestu prekrajanja tipično dovode do gubitka funkcije proteina (36), a varijante *HBB* gena koje dovode do gubitka funkcije proteina su patogene (17). Ova varijanta nije prisutna u populacijskim bazama podataka (ExAC *no frequency*). Prekid na ovom mjestu prekrajanja je uočen u osoba s beta talasemijom (37-40). ClinVar sadrži prijavu ove varijante (*Variation ID*: 36334). Algoritmi razvijeni da predvide utjecaj promjene sekvence na mjestu RNA prekrajanja navode da ova varijante može poremetiti konsenzusno mjesto spajanja. Zato je ova varijanta

klasificirana kao patogena. Ova mutacija se inače rijetko pojavljuje u literaturi. Pronašli smo je kod 2 naša ispitanika i bila je povezana s fenotipom beta talasemije minor ( $\beta^0/\beta^N$ ) (44,49).

Patogena varijanta c.92+1G>A (IVS I-1 G>A): Kao i kod prethodne varijante i ovdje promjena sekvence utječe na mjesto spajanja donora u intronu 1 *HBB* gena. Pretpostavlja se da dovodi do prekida RNA prekrajanja. Ova varijanta je prisutna u populacijskim bazama podataka (rs33971440, gnomAD 0.02%). Prekid na ovom mjestu prekrajanja je uočen u osoba s *HBB*-povezanim stanjima (36, 38, 39). ClinVar sadrži prijavu ove varijante (*Variation ID*: 15436). Algoritmi razvijeni da predvide utjecaj promjene sekvence na mjestu RNA prekrajanja navode da ova varijante može poremetiti konsenzusno mjesto spajanja. Zato je ova varijanta klasificirana kao patogena. Ova varijanta se relativno često nalazi u populacijama istočnog Mediterana, a mi smo je pronašli kod 2 naša ispitanika i bila je povezana s fenotipom beta talasemije minor ( $\beta^0/\beta^N$ ) (45).

Vjerojatno patogena varijanta c.93-21G>A: radi se o supstituciji jedne baze koja dovodi do  $\beta^0$  fenotipa. To je najčešća mutacija koja uzrokuje fenotip beta talasemije u istočnom Mediteranu (19). U našem istraživanju smo je našli u dva naša ispitanika, kod jednoga je dovela do razvoja kliničke slike beta talasemije minor, a kod drugoga beta talasemije intermedije (46).

Vjerojatno patogena varijanta c.316-106C>G: radi se o supstituciji jedne baze u 3' regulatornoj regiji beta globinskog gena koja dovodi do  $\beta^0$  fenotipa. Ovu mutaciju, inače čestu u mediteranskom bazenu, smo našli u 2 naša ispitanika, oba s kliničkim fenotipom beta talasemije minor (47).

Vjerojatno patogena varijanta c.238G>A: radi se o supstituciji jedne baze, *missense* mutaciji koja zahvaća rekombinantnu regiju beta globinskog gena. Dovodi do  $\beta^+$  fenotipa. Ovu mutaciju smo našli u jednog ispitanika kod kojeg je bila u kombinaciji s još jednom vjerojatno patogenom varijantom (c.170delG) te je imao kliničku sliku beta talasemije intermedije ( $\beta^+/\beta^0$ ) (48).

Vjerojatno patogena varijanta c.170delG: radi se o kratkoj deleciji u pomaku okvira čitanja koja dovodi do  $\beta^0$  fenotipa (35). Pronašli smo je u jednog našeg ispitanika kod kojeg je bila u kombinaciji s još jednom vjerojatno patogenom varijantom (c.238G>A) te je imao kliničku sliku beta talasemije intermedije ( $\beta^+/\beta^0$ )

Kod *novel* varijanti c.316-68\_316-67insCGG i c.316-135dupT se radi o inserciji, kod varijanti c.316-133A>G, c.93-54G>A o supstituciji jedne baze, a kod varijanti c.316-342delA, c.316-312delT, c.316-209delT o kratkoj deleciji (35).

U ostalim pronađenim varijantama (benignim, vjerojatno benignim i nejasnog značenja) se radi o supstituciji jedne baze (35).

U svakog našeg ispitanika je nađeno više varijanti od kojih se većina može smatrati polimorfizmima.

### **5.3. Usporedba mutacija otkrivenih u naših ispitanika s onima u nama susjednim narodima i onima u svijetu**

U Dalmaciji živi oko 20% stanovništva Hrvatske, a od toga oko 2/3 žive u Šibensko-kninskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji. Ovo je područje, kao i okolna područja u regiji, u prošlosti bilo endemski malarično te se pojavnost beta talasemije vezuje s tim. Malarija i danas predstavlja jednu od najznačajnijih parazitarnih bolesti u svijetu. Smatra se endemskom u 108 zemalja svijeta, primarno tropskog i subtropskog podneblja u kojem je više od 3 milijarde ljudi izloženo riziku uboda zaraženih komaraca i razvoju akutne faze bolesti. Uzimajući u obzir koliko značenje malarija ima u modernom svijetu s incidencijom od 59,4 zaražena na 1000 stanovnika i čak 568 000 smrtnih ishoda godišnje (50), možemo samo zamisliti koliki je utjecaj imala nekada. Sve do 1964., kada je proglašena službena eradikacija malarije u Hrvatskoj, malarija je predstavljala velik zdravstveni problem na našem području. Osim tople mediteranske klime nepovoljan epidemiološki faktor za širenje malarije na našim područjima predstavljali su i moreplovci (51). Prvi poznati zapisi o izbijanju epidemija malarije u Istri i neretvanskom području datiraju još iz 16. stoljeća (52). Dakle, sa relativnom sigurnošću možemo govoriti o barem 400 godina značajne izloženosti populacije hrvatske Dalmacije malariji. Akutna faza infekcije ima najpogubnije posljedice za najmlađu populaciju to jest djecu u dobi do 5 godina. Stavimo li u kontekst kako je zaraza plazmodijom tijekom 400 godina odnosila djecu prije doseganja reproduktivne dobi i ostvarivanja potomstva, a samim time i mogućnosti prenošenja genskog materijala, možemo zaključiti kako je genska mutacija koja pruža svojevrsnu zaštitu od razvoja teške kliničke slike malarije pružala nedvojbenu prednost u preživljavanju. Istraživanja provedena na endemičnim područjima pokazuju kako pacijenti u kojih akutna zaraza plazmodijom koegzistira s talasemijom rezultira značajno manjom parazitarnom i blažim simptomima anemije (53). Zadnje nepotpuno istraživanje pojavnosti beta talasemije na području Balkana je provedeno prije 10 godina s oskudnim podacima iz Hrvatske (54). Napravljena je usporedba 9 najčešćih mutacija na *HBB* genu koje obuhvaćaju >50% beta talasemija iz Europe, Azije i Sjeverne Afrike c.118C>T (CD 39 (CAG>TAG)), c.93-21G>A (IVS I-110 G>A), c.316-106C>G (IVS II-745 C>G), c.92+6T>C (IVS I-6 T>C), c.315+1G>A (IVS II-1 G>A), c.92+1G>A (IVS I-1 G>A), c.20delA (CD 6-A), c.92+5G>C (IVS I-5

G>C), c.25\_26delAA (CD 8 (-AA)) s mutacijama nađenim u ovom istraživanju (55-59). Više od 50% navedenih mutacija su također nađene u balkanskim zemljama (Srbija, Albanija, Rumunjska, Grčka i Sjeverna Makedonija) te zemljama mediteranskog bazena (55). Nismo očekivali velika odstupanja u mutacijama od onih u prethodno navedenim zemljama. Usprkos tome, samo 2 od 9 najčešćih mutacija iz zemalja mediteranskog bazena su nađene u ovom istraživanju c.316-106C>G (IVS II-745 C>G) i c.93-21G>A (IVS I-110 G->A) (27,27%). Ove 2 mutacije su nađene u 31,82% naših ispitanika što je značajno manje od očekivanog. Za usporedbu, već u susjednoj Srbiji ove dvije mutacije (c.316-106C>G (20%) i c.93-21G>A (14,6%)) uzrokuju 34,6% talasemija (60). Također, zanimljivo je promatrati i gensku podlogu bolesti u istočnomediteranskim zemljama. Iako se za skupnu stopu incidencije beta talasemije u zemljama Mediterana uzima 15,9 slučajeva na 100 000 stanovnika, raspored oboljelih nikako nije geografski jednoličan. Zemlje istočnih obala Sredozemnog mora broje znatno veću incidenciju od 31,4 oboljela na 100 000 stanovnika (61). U istraživanju provedenom u Turskoj, promatrali su genske mutacije u populaciji od 795 nasumično odabranih pacijenata koji boluju od beta talasemije. U uzorcima sakupljenim iz područja šest regija Turske pronašli su ukupno 31 mutaciju. Među njima, najveću učestalost imala je mutacija c.93-21G>A (IVS I-110 G>A) s udjelom od 39,3%, prisutna, iako u značajno manjem postotku, i u našoj populaciji. Druga najznačajnija mutacija bila je c.92+6T>C (IVS I-6 T>C) (10,1%) koju ne nalazimo u našem istraživanju, a slijedile su mutacije c.25\_26delAA (CD 8 (-AA)) (5,5%), c.92+1G>A (IVS I-1 G>A) (5,0%), c.316-106C>G (IVS II-745 C>G) (5,0%), c.315+1G>A (IVS II-1 G>A) (4,7%), c.118C>T (CD 39 (CAG>TAG)) (3,8%), c.-80T>A (-30 T>A) (3,1%), c.17\_18del (FSC-5 (-CT)) (2,2%) (62). Očekivano, relativno podudarne rezultate nalazimo i u geografski bliskoj Grčkoj. Nakon pregledavanja 4489 kromosoma, zabilježene su ukupno 33 mutacije. Sukladno prethodno izlistanim podacima, najzastupljenija mutacija u populaciji grčkih pacijenata bila je ponovno c.93-21G>A (IVS I-110 G>A) (42,1%). Zatim slijede c.118C>T (CD 39 (CAG>TAG)) (17,0%), c.92+1G>A (IVS I-1 G>A) (13,2%), c.92+6T>C (IVS I-6 T>C) (7,2%), c.316-106C>G (IVS II-745 C>G) (6,9%), c.25\_26delAA (CD 8 (-AA)) (0,6%) i c.27dup (FSC-8/9 (+G)) (0,3%) (63). Iznimku od ove raspodjele pojavnosti talasemije na Mediteranu čini populacija Sicilije s relativno visokom incidencijom talasemije za pripadajuće geografsko područje. Genska istraživanja provedena na 99 kromosoma pacijenata oboljelih od beta talasemije pokazala su kako tri uobičajene mutacije sadržavaju 90% učestalosti mutacija, a među njih ubrajamo: c.118C>T (CD 39 (CAG>TAG)), c.93-21G>A (IVS I-110 G>A) te c.92+6T>C (IVS I-6 T>C) (64).



Dakle, naši ispitanici tek su se parcijalno podudarali s populacijama proučavanim u nama bliskim zemljama (u Bosni i Hercegovini nije provedeno istraživanje mutacija u beta talasemiji te se usporedbe s tom populacijom nisu mogle provesti). U ovom istraživanju nisu pronađene mutacije *HBB* gena: c.118C>T (CD 39 (CAG>TAG)), c.92+6T>C (IVS I-6 T>C), c.315+1G>A (IVS II-1 G>A), c.20delA (CD 6-A), c.92+5G>C (IVS I-5 G>C) i c.25\_26delAA (CD 8 (-AA)) inače visoko prevalentne u područjima najveće incidencije beta talasemije na Mediteranu. (55).

Nadalje, dokazano je kako je geografska udaljenost dobar prediktor sličnosti (odnosno različitosti) mutacija među populacijama s beta talasemijom te je geografska blizina udružena s većom genskom sličnošću (55). Stoga nas može iznenaditi kako u geografski bliskoj Srbiji nalazimo u populaciji s beta talasemijom vrlo raširenu mutaciju c.118C>T (CD 39 (CAG>TAG)) (i to u čak 16,2% populacije zahvaćene talasemijom), a nije zabilježena niti kod jednog našeg ispitanika. S druge strane, varijanta Hb Lepore koja je i najčešći uzrok talasemije u Srbiji (prisutna u 25% populacije oboljelih od talasemije) u ovoj studiji bila je dijagnosticirana u 3 slučaja heterozigota s blažim kliničkim simptomima, što čini prevalenciju od 0,1% u populaciji. Svi ovi rezultati pokazuju relativno razmjernu zastupljenost jednog dijela inače visokofrekventnih mutacija (na primjer c.93-21G>A (IVS I-110 G>A) i potpunu odsutnost drugog dijela visokofrekventnih mutacija što nas može navesti na pomisao kako je miješanje naroda na području Srednje Dalmacije bilo vrlo selektivno. To jest, sadašnji genski bazen populacije nije stvoren kao rezultat cjelovitog miješanja mediteranskih naroda već izoliranih prodiranja pojedinih skupina na naše geografsko područje. Imajući na umu i vrlo složenu geopolitičku povijest ovog kraja s ratnim prodiranjima kako lokalnog interesa tako i europskih sukoba, na prvu iznenađujući rezultati pronalaze novi smisao. Dakako, koristilo bi kad bi se slična istraživanja provela u susjednim i geografski bliskim zemljama (Bosna i Hercegovina, Slovenija, Crna Gora, Kosovo) te bi tada mogli imati bolji pregled mutacija u beta talasemiji u našem susjedstvu.

Mutacije *HBB* gena c.315+81C>T (IVS II-81 C>T) i c.315+16G>C (IVS II-16 G>C) su do sada opisane samo u zdravih nositelja na istoku Indije te u pacijenata u Bangladešu, Egiptu i Palestini. Neki autori smatraju ove mutacije neutralnima (41, 65-70). Mutacija c.9T>C (CD 2 CAT>CAC [His>His]) je do sada opisana samo u Indiji kao jedan *case report* kod pacijenta mediteranskog porijekla (64). U ovom istraživanju ukupan broj ispitanika s ovim mutacijama je visok, uključuje 10 od 14 ispitanika u kojih se ne nalazi očigledno Indijsko ili Bangladeško porijeklo (41).

Mutacija c.315+74T>G (IVS II-74 T>G) je široko rasprostranjena u svijetu te je nalazimo u zdravih nositelja u Bangladešu te u pacijenata s beta talasemijom u Iranu, Indiji, Palestini te širom Mediterana. Nađena je i u naših 6/14 ispitanika (42,86%).

Sličnost mutacija u naših ispitanika i regija Balkana se da lako objasniti geografskom blizinom i moguće sličnim podrijetlom, ali sličnost s populacijom Indije i ostalih geografski udaljenih zemalja ostaje nejasna. Mogućnost slučajnih podudarnosti mutacija vrlo je malo vjerojatna jer svaki zajednički alel beta talasemije pokazuje visok stupanj sličnosti haplotipa kao znak jasnog unicentričnog podrijetla (55). Stoga mogućnost određenog stupnja indo – europske migracije u prošlosti ostaje vjerojatna. Kako među romskom populacijom u Hrvatskoj uopće nema beta talasemije, ova se pojava ne može objasniti miješanjem gena ove dvije populacije. Još jedna mogućnost, postojanje male dubrovačke kolonije u Goi u Indiji tijekom srednjeg vijeka, također nije uvjerljiva.

Zajedničke mutacije nađene u naših ispitanika i u onih na Bliskom Istoku mogu se objasniti ograničenim vezama koje su u prošlosti postojale između dvije regije jer je mutacija c.315+16G>C (IVS II-16 G>C) u Egiptu i Palestini vrlo rijetka (<1%) (50,53).

Sličnost među mutacijama između iranske i hrvatske (srednjodalmatinske) populacije bi mogla biti rezultat davnog zajedničkog podrijetla (c.93-21 G>A (IVS I-110 G>A), c.315+74T>G (IVS II-74 T>G) i c.316-185C>T (IVS II-666 C>T)) (71,66,72,73). Kako je prevalencija beta talasemije među hrvatskom populacijom općenito niska i kako, za razliku od iranske populacije, izostaju slučajevi beta talasemije major, ta sličnost među mutacijama je mala (72).

Niska prevalencija beta talasemije u našoj populaciji, kao i specifične mutacije u beta globinskom genu naših ispitanika, podržavaju koncept značajnog migracijskog utjecaja iz sjevernijih područja Europe na područje današnje Hrvatske tijekom ranog srednjeg vijeka. Daljnja genska istraživanja beta globinskog gena u regijama koje odjeljuju Hrvatsku od udaljenijih država bi mogla ponuditi neke jasnije odgovore.

#### **5.4 Korelacija kliničke slike i mutacija beta globinskog gena u naših ispitanika**

Našim ispitanicima smo odredili i stupanj težine kliničke slike. To smo učinili koristeći Mahidol ocjensku ljestvicu. U navedenoj ljestvici promatramo šest neovisnih parametara: razine hemoglobina, dob prve prezentacije bolesti, dob primanja prve transfuzije krvi, zahtjeve za transfuzijom, veličinu slezene i usporenje rasta. Svaki od navedenih parametara pridružen je određenom broju bodova koji zajedno daju brojčanu procjenu težine kliničke manifestacije bolesti. Smatramo kako pacijenti boluju od

teškog oblika bolesti ako postignu 7,5 bodova ili više. Umjerenoj prezentaciji bolesti pridružujemo rezultat od 7 do 4 boda, a blagoj prezentaciji bolesti rezultate od 3,5 boda na niže (18). Prema ovom stupnjevanju svi naši ispitanici su pripadali grupi s blažom kliničkom slikom pa tako i oni kod kojih su nađene nove mutacije. Broj varijanti u pojedinog ispitanika nije utjecao na fenotipsku ekspresiju. U ovom istraživanju nije učinjena alelska distribucija varijanti, ali s obzirom na kliničku sliku smatramo da su svi naši pacijenti s fenotipom beta talasemije minor heterozigoti ( $\beta^+/\beta^N$  ili  $\beta^0/\beta^N$ ).

Kod jednog od tri pacijenta s beta talasemijom intermedijom su nađene po dvije mutacije koje su klasificirane kao vjerojatno patogene (c.238G>A, c.170delG) te se vjerojatno radi o heterozigotu  $\beta^+/\beta^0$ . U drugog pacijenta s beta talasemijom intermedijom je nađena jedna mutacija nejasnog značenja (c.164T>C) i jedna mutacija koja je klasificirana kao benigna (c.315+81C>T), a kod trećeg je nađena jedna vjerojatno patogena varijanta (c.93-21G>A) i četiri benigne varijante (c.315+74T>G, c.315+16G>C, c.316-185C>T, c.9T>C). Kod ovih pacijenata se ova genotip – fenotip korelacija ne može objasniti do sad opisanim mehanizmima. Treba naglasiti da je genotip-fenotip korelacija talasemije intermedije vrlo kompleksna te nekad isti genotip može davati različite fenotipske varijacije zbog utjecaja različitih modulatora (engl. *modifiers*) koji mogu i ne moraju biti vezani uz beta globinski gen. Tako, na primjer, neki polimorfizmi u gama globinskom genu utječu na razinu HbF, a tako i na kliničku sliku beta talasemije. Također je istovremeno naslijeđena alfa talasemija poznati modulator kliničke slike beta talasemije. Takvo istraživanje potencijalnih modulatora nismo proveli kod naših ispitanika (74).

Većini naših ispitanika (izuzevši dobrovoljne davatelje krvi) je dijagnoza postavljena rano u novorođenačkoj i predškolskoj dobi zbog uočenih nižih vrijednosti MCV i MCH, što može djelomično objasniti nisku razinu Mahidol indeksa (75). Rano postavljena dijagnoza je potakla rano uspostavljene suportivne mjere i gensko savjetovanje roditelja (58). Pacijentima se savjetovala adekvatna nadoknada kalcija, ustezanje od alkohola bez drugih dijetalnih preporuka. Savjetovala se povremena kontrola razine folata u serumu, praćenje glomerularne i tubularne funkcije bubrega i ultrazvuk žučnjaka radi traženja mogućeg razvoja kolelitijaze. Poticana je fizička aktivnost (76,77,78). Neki autori ističu da ove blage forme beta talasemije koje se javljaju kasnije u djetinjstvu su one prezentirane s blagom genotip - fenotip korelacijom (41). Podaci iz ovog istraživanja ne potvrđuju ovo mišljenje jer je većina naših ispitanika imala jasnu kliničku prezentaciju u ranom djetinjstvu i tijekom praćenja nisu pokazivali kliničke znakove progresije beta talasemije u teži oblik. Usprkos tome, susjedne regije i zemlje bi mogle imati drugačiju genotip - fenotip korelaciju i druge zdravstvene tegobe.

Nedostaci ove studije su što nismo odredili genotipove roditelja naših ispitanika te nismo mogli odrediti jesu li naši ispitanici homozigoti ili heterozigoti za pojedine varijante beta globinskog gena. Uzorak od 14 ispitanika s beta talasemijom kojima je rađeno sekvenciranje beta globinskog gena je relativno malen te bi daljnja istraživanja u ovoj populaciji bila dobrodošla. Također se populacija dobrovoljnih davatelja krvi ne može smatrati općom populacijom što treba uzeti u obzir pri interpretiranju dobivenih rezultata.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Glavni rezultat ovog istraživanja je pronalazak sedam novih genskih varijanti na beta globinskom genu koje do sad nisu opisane u literaturi. Svih sedam varijanti u naših ispitanika su izazivale blagu kliničku sliku beta talasemije.
2. U istraživanju je osim novih varijanti nađeno još 13 varijanti beta globinskog gena koje su do sada opisane u drugim populacijama širom svijeta. Neke od tih mutacija su do sada bila karakteristične za geografski vrlo udaljena područja od našeg (Indija, Bangladeš, Iran) što je otvorilo nova pitanja o eventualnoj povijesnoj povezanosti našeg istraživanog područja (Srednje Dalmacije) i ovih udaljenih područja.
3. Učestalost beta talasemije minor u našoj istraživanoj populaciji osoba koje su se prijavile za dobrovoljno davanje krvi na području Šibensko – kninske i Splitsko – dalmatinske županije je pokazala vrlo nisku prevalenciju beta talasemije minor (0,16%).
4. U istraživanju na našoj populaciji dobrovoljnih davatelja krvi na području Šibensko – kninske i Splitsko – dalmatinske županije se pronašlo i sličan postotak varijante hemoglobin Lepore (0,1%) što nismo očekivali.
5. Sve identificirane mutacije u istraživanoj populaciji s područja Srednje Dalmacije (i novootkrivene i do sada poznate) su imala blagu fenotipsku ekspresiju.
6. Ovo istraživanje se uklapa u do sada učinjena istraživanja genskih mutacija na beta globinskom genu u susjednim zemljama i regiji te može biti poticaj za daljnja istraživanja u zemljama i područjima u našem geografskom susjedstvu kako bi se dobila šira slika različitosti i rasprostranjenosti beta globinskih mutacija na ovom području što bi dovelo do novih zaključaka.

## **7. LITERATURA**

1. Griffiths AJF, Dobzhansky T, Robinson A. "heredity". Encyclopedia Britannica; 2023 [citirano 25. listopada 2023.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/heredity-genetics>
2. Sutton WS. The chromosomes in heredity. *Biological Bulletin*, 1903. 4:231-251.
3. Hershey AD, Chase M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J Gen Physiol*. 1952;36(1):39-56.
4. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acid. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737-8.
5. Weil PA. *Nucleic Acid Structure & Function*. U: Murray RK, urednik. Harper's illustrated biochemistry, 29th edition, 2009. by The McGraw-Hill Companies: 302-351.
6. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860–921.
7. Salzberg SL. Open questions: How many genes do we have? *BMC Biol*. 2018;16(1):94.
8. The ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012;489:57–74.
9. Griffiths, AJF. Mutation. Encyclopedia Britannica; 2023 [citirano 5. studenog 2023.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/mutation-genetics>
10. Zhou X, Iversen ES Jr, Parmigiani G. Classification of Missense Mutations of Disease Genes. *J Am Stat Assoc*. 2005;100(469):51-60.
11. Keeling KM, Du M, Bedwell DM. Therapies of Nonsense-Associated Diseases. U: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. [citirano 26. listopada 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6183/>
12. Kennelly PJ, Rodwell VW. *Proteins: Myoglobin & Hemoglobin*. U: Murray RK, urednik. Harper's illustrated biochemistry, 29th edition, 2009. by The McGraw-Hill Companies: 43-50.
13. Bilić E. Bolesti krvi, krvotvornih organa i solidni tumori dječje dobi. U: Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija*. 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 648-689.
14. Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin disorders. U: Behrnab RE, Kliegman RM, Jenson HB, urednici. *Nelson Textbook od pediatrics* 17. izdanje. Philadelphia: Saunders; 2004. str. 1623-1634.
15. Hassan S, Bahar R, Johan MF, et al. Next-Generation Sequencing (NGS) and Third-Generation Sequencing (TGS) for the Diagnosis of Thalassemia. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(3):373.



16. Langer AL. Beta-Thalassemia. U: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., urednici. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. [citirano 26. listopada 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/>
17. Thein SL. The molecular basis of  $\beta$ -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(5):a011700.
18. Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, et al. A scoring system for the classification of  $\beta$ -thalassemia/HbE disease severity. *Am J Hematol.* 2008;83:482–484.
19. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med.* 2010 Feb;12(2):61-76.
20. Cao A, Congiu R, Sollaino MC, Desogus MF, Demartis FR, Loi D, Cau M et al. Thalassaemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase screening in 13- to 14-year-old students of the Sardinian population: preliminary findings. *Community genetics* 2008;11(3):121-8.
21. Keskin A, Türk T, Polat A, Koyuncu H, Saracoglu B. Premarital Screening of Beta-Thalassemia Trait in the Province of Denizli, Turkey. *Acta Haematol* 2000;104:31-33.
22. Weatherall DJ, Clegg JB. Distribution and population genetics of the thalassaemias. In: *Thalassemia Syndromes*. 4. izdanje. London, England: Blackwell Scientific Publications; 2001: str. 237-284.
23. Kiss TL, Ali MA, Levine M, Lafferty JD. An algorithm to aid in the investigation of thalassemia trait in multicultural populations. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(9):1320-3.
24. Chui DHK.  $\alpha$ -Thalassemia: Hb H Disease and Hb Barts Hydrops Fetalis. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2005;1054: 25-32.
25. Harewood J, Azevedo AM. Alpha Thalassemia. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [citirano 30. listopada 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441826/>
26. Bolaman Z, Enli Y, Köseoğlu M, Koyuncu H, Aslan D. Prevalence of Beta Thalassemia Trait in Denizli. *Turk J Haematol.* 2001;18(2):85-8.
27. Guidelines for investigation of the alpha and beta thalassaemia traits. The Thalassaemia Working Party of the BCSH General Haematology Task Force. *J Clin Pathol.* 1994;47(4):289-95.
28. Rao E, Kumar CS, Misha SM, Kumar R. Global distribution of  $\beta$ -thalassemia mutations: An update. *Gene.* 2024;896:148022. Epub 2023/11/23.
29. Aziz MA, Khan WA, Das SA, Banu B. Homozygous Hemoglobin Lepore: A Rare Condition Seen in a Bangladeshi Family. *Mymensingh Med J.* 2021;30(4):1172-1176.
30. Gerald PS, Diamond LK. A New Hereditary Hemoglobinopathy (the Lepore Trait) and Its Interaction with Thalassemia Trait. *Blood* 1958;13(9): 835–844.

31. Ropero P, González FA, Sánchez J, Anguita E, Asenjo S, Del Arco A, Murga MJ et al.: Identification of the Hb Lepore phenotype by HPLC; *Haematologica* 1999;84(12):1081-1084.
32. Bolaman Z, Enli Y, Köseoğlu M, Koyuncu H, Aslan D. Prevalence of Beta Thalassemia Trait in Denizli. *Turk J Haematol.* 2001;18(2):85-8.
33. The Thalassaemia Working Party of the BCSH General Haematology Task Force. Guidelines for investigation of the alpha and beta thalassaemia traits. *J Clin Pathol* 1994;47:289-295.
34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. Epub 2015/3/5.
35. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Aguilera MA, Meyer R, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics.* 2019; 35(11):1978-1980.
36. Baralle D, Baralle M. Splicing in action: assessing disease causing sequence changes. *J Med Genet.* 2005;42(10):737-48.
37. Oner R, Altay C, Gurgey A, Aksoy M, Kiliç Y, Stoming TA et al. Beta-thalassemia in Turkey. *Hemoglobin.* 1990;14(1):1-13.
38. Kluge ML, Hoyer JD, Swanson KC, Oliveira JL.  $\beta$ -Thalassemia major resulting from compound heterozygosity for *HBB*: c.92+2T>C [formerly known as IVS-I-2 (T>C)] and a novel  $\beta(0)$ -thalassemia frameshift mutation: *HBB*: c.209delG; p.Gly70Valfs\*20. *Hemoglobin.* 2014;38(4):292-4. Epub 2014/7/2.
39. Carrocini GCS, Venancio LPR, Pessoa VLR, Lobo CLC, Bonini-Domingos CR. Mutational Profile of Homozygous  $\beta$ -Thalassemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Hemoglobin.* 2017;41(1):12-15. Epub 2017/4/3.
40. Jalilian M, Azizi Jalilian F, Ahmadi L, Amini R, Esfehiani H, Sosanian M et al. The Frequency of *HBB* Mutations Among  $\beta$ -Thalassemia Patients in Hamadan Province, Iran. *Hemoglobin.* 2017;41(1):61-64. Epub 2017/4/10.
41. Sahoo SS, Biswal S, Dixit M. Distinctive mutation spectrum of the *HBB* gene in an urban eastern Indian population. *Hemoglobin.* 2014;38(1):33-8. Epub 2013/10/7.
42. Efremov GD. Hemoglobinopathies in Yugoslavia: an update. *Hemoglobin.* 1992;16(6):531-44.
43. Hrvatski crveni križ. Dobrovoljni davatelji krvi [Internet]; Zagreb: Hrvatski crveni križ; 2023. [citirano 30. listopada 2023.]. Dostupno na: <https://www.hck.hr/kako-pomoci/darujte-krv/dobrovoljni-davatelji-krvi/166>

44. National Library of Medicine. National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services [Internet]; Bethesda, MD [citirano 10. studenog 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000030003/>
45. National Library of Medicine. National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services [Internet]; Bethesda, MD [citirano 10. studenog 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000016694.28/>
46. National Library of Medicine. National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services [Internet]; Bethesda, MD [citirano 10. studenog 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000030008.1/>
47. National Library of Medicine. National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services [Internet]; Bethesda, MD [citirano 10. studenog 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000029978/>
48. National Library of Medicine. National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services [Internet]; Bethesda, MD [citirano 10. studenog 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000016341/>
49. Gonzalez-Redondo JM, Stoming TA, Kutlar F, Kutlar A, McKie VC, McKie KM, et al. Severe Hb S-beta zero-thalassaemia with a T---C substitution in the donor splice site of the first intron of the beta-globin gene. *Br J Haematol.* 1989;71(1):113-7.
50. World health organisation. The global health observatory. Malaria [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO Library and Digital Information Networks; 2023. [citirano 1. studenog 2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/malaria#:~:text=Malaria%20case%20incidence%20reduced%20from,897%20000%20to%20568%20000>
51. Mulić R, Aljinović L, Gizdić Z, Petri NM. Malarija u Hrvatskoj: nekad, danas i sutra [Malaria in Croatia: in the past, today and tomorrow]. *Lijec Vjesn.* 2000;122(3-4):51-5.
52. Gregurić Gracner G, Vučević Bajt V. History of eradication of malaria in Croatia. *Orvostort Kozl.* 2002;47(1-4):145-55.
53. Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rungsithirunrat K, Pongjantharasatien K, Na-Bangchang K. Coexistence of Malaria and Thalassemia in Malaria Endemic Areas of Thailand. *Korean J Parasitol.* 2015;53(3):265-70. Epub 2015/6/30.
54. Aydınok Y. Hemoglobinopathies in Balkan countries. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi [Internet]. Antalya; 2013. [citirano 4. studenog 2023.]. Dostupno na: <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/703/hemoglobinopathies-in-balkan-countries-yesim-aydinok.pdf>
55. Cherry L, Calo C, Talmaci R, et al.  $\beta$ -thalassemia haplotypes in Romania in the context of genetic mixing in the Mediterranean area. *Hemoglobin.* 2016;40:85–96.

56. Moumni I, Zorai A, Mahjoub S, et al. A new d chain variant, HbA2-tunis [d46(CD5)Gly !Glu; HBD: c.140G>A], observed in a Tunisian family in association with a compound heterozygosity for Hb C [b6(A3)Glu !Lys; *HBB*: c.19G>A] b0-Thalassemia [IVS-I-1 (b143, G>A); *HBB* c.92+1G>A]. *Hemoglobin*. 2014;38:88–90.
57. Rujito L, Basalamah M, Mulatsih S, et al. Molecular scanning of  $\beta$ -thalassemia in the Southern Region of Central Java, Indonesia; a step towards a local prevention program. *Hemoglobin*. 2015; 39:330–333.
58. Vinciguerra M, Passarello C, Leto F, et al. Coinheritance of a rare nucleotide substitution on the  $\beta$ -globin gene and other known mutations in the globin clusters: management in genetic counseling. *Hemoglobin*. 2016;40:231–235.
59. Uludağ A, Uysal A, Uludağ A, et al. Prevalence and mutations of  $\beta$ -thalassemia trait and abnormal hemoglobins in premarital screening in Çanakkale province, Turkey. *Balkan J Med Genet*. 2016;19(1):29-34.
60. Radmilovic M, Zukic B, Stankovic B, Karan-Djurasevic T, Stojiljkovic M, Spasovski V, et al. Thalassemia syndromes in Serbia: an update. *Hemoglobin*. 2010;34(5):477-85.
61. Bellis G, Parant A. Beta-thalassemia in Mediterranean countries. Findings and outlook. *Investigaciones Geográficas*. 2022;77:129-138.
62. Tadmouri GO, Tüzmen Ş, Özçelik H, Özer A, Baig SM, Senga EB, et al. Molecular and population genetic analyses of  $\beta$ -Thalassemia in Turkey. *American journal of hematology*. 1998;57(3):215-20.
63. Boussiou M, Karababa P, Sinopoulou K, Tsaftaridis P, Plata E, Loutradi-Anagnostou A. The molecular heterogeneity of  $\beta$ -thalassemia in Greece. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2008;40(3):317-9.
64. Marzo RD, Dowling CE, Wong C, Maggio A, Kazazian Jr HH. The spectrum of  $\beta$ -thalassaemia mutations in Sicily. *British journal of haematology*. 1988;69(3):393-7.
65. El-Shanshory M, Hagag A, Shebl S, et al. Spectrum of Beta globin gene mutations in Egyptian children with  $\beta$ -thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6:e2014071.
66. Sultana GNN, Begum R, Akhter H, et al. The complete spectrum of Beta ( $\beta$ ) thalassemia mutations in Bangladeshi population. *Austin Biomark Diagn*. 2016;3:1024.
67. Kulkarni GD, Kulkarni SS, Kadakol GS, et al. Molecular basis of  $\beta$ -thalassemia in Karnataka, India. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16:138–141.
68. Sirdah MM, Sievertsen J, Al-Yazji MS, et al. The spectrum of  $\beta$ -thalassemia mutations in Gaza Strip, Palestine. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50:247–251.

69. Akhavan-Niaki H, Banihashemi A, Azizi M. Beta globin frameworks in thalassemia major patients from north Iran. *Iran J Pediatr.* 2012;22:297–302.
70. Hanafi S, Hassan R, Bahar R, et al. Multiplex amplification refractory mutation system (MARMS) for the detection of  $\beta$ -globin gene mutations among the transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia Malay patients in Kelantan, North-east of Peninsular Malaysia. *Am J Blood Res.* 2014;4:33–40.
71. Atweh GF, Forget BG. Identification of a beta-thalassemia mutation associated with a novel haplotype of RFLPs. *Am J Hum Genet.* 1986;38:855–859.
72. Maryami F, Azarkeivan A, Fallah MS, et al. A large cohort study of genotype and phenotype correlations of beta-thalassaemia in Iranian population. *Int J Hematol Onco Stem Cell Res.* 2015;9:198–202.
73. Akhavan-Niaki H, Seresti SS, Asghari B, et al. IVSII-666 of human beta-globin gene: a polymorphic marker linked to codon 8(-AA)mutation. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2011;15:573–576.
74. Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;39:3-15. Epub 2016/10/26.
75. Rund D, Filon D, Strauss N, et al. Mean corpuscular volume of heterozygotes for beta-thalassemia correlates with the severity of mutations. *Blood.* 1992;79:238–243.
76. Gallanelo R, Origa R. Beta-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;21:11.
77. Uzun E, Balcı YI, Yüksel S, et al. Glomerular and tubular functions in children with different forms of beta thalassaemia. *Ren Fail.* 2015;37:1414–1418.
78. Turudic D, Batinic D, Golubic AT, et al. Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. *Eur J Pediatr.* 2016;175:1959–1965.

## **8. SAŽETAK**

Talasemije su nasljedni kvantitativni poremećaji sinteze globina. Ovisno koja je vrsta globinskih lanaca u deficitu razlikujemo alfa i beta talasemije. Gen za sintezu beta globinskog lanca je kodiran na 11. kromosomu. Do sada je otkriveno više od 300 mutacija na beta globinskom genu koje su odgovorne za različite kliničke prezentacije beta talasemije. Beta talasemija minor obično nema kliničke znakove bolesti već se očituje biljezima u crvenoj krvnoj slici (sniženi MCV i MCH). Do sada je slabo poznata prevalencija beta talasemije minor u Hrvatskoj. U ovom smo radu proveli istraživanje prevalencije beta talasemije minor u populaciji dobrovoljnih davatelja krvi s područja Srednje Dalmacije. Početna skupina ispitanika je brojala 3000 dobrovoljnih davatelja krvi iz Šibensko – kninske i Splitsko – dalmatinske županije kojima je iz uzorka krvi učinjena kompletna krvna slika. Svima koji su imali MCV manji od 78 fL (145 ispitanika) je učinjena elektroforeza hemoglobina te je svima kojima je HbA2 bio veći od 3,7% je postavljena dijagnoza beta talasemije minor. Takvih ispitanika je bilo 5 (0,16%). Kod 3 ispitanika (0,1%) je nađena varijanta hemoglobin Lepore. U drugom dijelu istraživanja je kod 14 ispitanika s beta talasemijom sa istog područja Srednje Dalmacije učinjena genska analiza beta globinskog gena. Ovim istraživanjem je nađeno 20 varijanti beta globinskog gena, od kojih 7 do sada nisu opisane u literaturi. Nađene mutacije u naših ispitanika su uspoređene s do sada opisanim mutacijama u susjednim zemljama, mediteranskom bazenu te drugdje u svijetu. Neke od mutacija su se poklapale s onima u susjednim zemljama, a neke su iznenađujuće bile identične mutacijama u geografski vrlo udaljenim područjima (Indija, Bangladeš, Iran). Sve mutacije nađene u ovom istraživanju su imale blagu kliničku sliku beta talasemije. U zaključku, ovo istraživanje je donijelo prve spoznaje o genskoj podlozi beta talasemije u jednoj hrvatskoj populaciji i može predstavljati poticaj za daljnja istraživanja ove bolesti u Hrvatskoj i zemljama u regiji.

## **9. SUMMARY**



The thalassemias are hereditary quantitative disorders of globin synthesis. Depending on the type of globin chains in deficiency we distinguish alpha and beta thalassemias. The gene responsible for the synthesis of beta-globin chain is coded on the 11th chromosome. So far, over 200 beta-globin gene mutations responsible for different clinical presentations of beta thalassemia have been discovered. Beta thalassemia minor doesn't usually include clinical signs of an illness but manifests in red blood cell count (lower MCV and MCH). So far we haven't been well informed of the prevalence of beta thalassemia minor in Croatia. In this scientific paper we conducted the research of beta thalassemia minor among blood donor population from Central Dalmatia. The initial group of research subjects consisted of 3,000 blood donors from Šibenik-Knin and Split-Dalmatia counties who had a comprehensive blood test done with their blood samples. Every subject whose MCV was under 78 fL (145 subjects) had hemoglobin electrophoresis and every subject with HbA2 over 3.7% was diagnosed with beta thalassemia minor. There were 5 subjects (0.16% subjects) in total with this diagnosis. Three subjects (0.1%) had Hb Lepore variant. During the second part of research 14 subjects diagnosed with beta thalassemia, inhabiting the same area of Central Dalmatia, had beta-globin gene analysis. This research discovered 20 variations in beta-globin gene, of which 7 haven't yet been described in literature. Mutations found in our subjects were compared to previously described mutations in neighbouring countries, the Mediterranean Basin and other countries in the world. Some of the mutations matched the mutations in neighbouring countries, but some were surprisingly identical to the mutations in remote areas (India, Bangladesh, Iran). All of the mutations discovered in this research had a mild clinical picture of beta thalassemia. In conclusion, this research led to the first insight into the genetic background of beta thalassemia among a part of Croatian population and could encourage further research of this illness in Croatia and other countries from this region.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNİ PODATCI**

**Ime i prezime:** Jerko Vučak

**Datum i mjesto rođenja:** 27.6.1974., Šibenik

## **IZOBRAZBA**

Osnovnu školu i srednju Medicinsku školu – smjer Sanitarni laborant sam završio u Šibeniku

1992. – 1998. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2002. – Poslijediplomski znanstveni doktorski studij "Temeljne i kliničke medicinske znanosti", smjer Klinička medicina pri Medicinskom fakultetu u Splitu

2012. - obranjena tema doktorskog rada: Učestalost beta talasemije minor i mutacije beta globinskog gena u Srednjoj Dalmaciji

2005. – 2009. Specijalizacija iz pedijatrije obavljena u OB Šibenik te u KBC Zagreb, specijalistički ispit položen pred ispitnom komisijom u KBC Zagreb.

2006. EPLS tečaj naprednog održavanja života djece i novorođenčadi

2009. EPLS-GIC instruktorski tečaj naprednog održavanja života djece

2011. Tečaj UZV abdomena i torakalnih organa u dječjoj dobi (Klinika za dječje bolesti Zagreb)

2017. Poslijediplomski tečaj 1. kategorije – Ultrazvučna dijagnostika sustava za kretanje u djece i adolescenata

## **Popis objavljenih radova:**

1. Vucak J, Turudic D, Milosevic D, Bilic M, Salek Z, Rincic M, Bilic E. Genotype-phenotype Correlation of  $\beta$ -Thalassemia in Croatian Patients: A Specific HBB Gene Mutations. J Pediatr Hematol Oncol. 2018 Mar;40(2):e77-e82.
2. Vucak J, Matijevic J, Pivac I, Markic J. Adherence to Vitamin D Supplementation during Infancy—A Single Pediatric Primary Practice Retrospective Study. Pediatric Reports [Internet]. 2023 Nov 2;15(4):660–7.

3. Lori Umek, Jerko Vučak: Zastupljenost dojenja u prehrani djece danas i prije 20 godina (podaci iz dviju šibenskih pedijatrijskih ordinacija PZZ); Zbornik radova XXVII. sastanak pedijatara Dalmacije, svibanj 2016.
4. Neira Puizina-Ivić, Dubravka Vuković, Jerko Vučak: Atopijski dermatitis; Irena Bralić I sur.: Racionalna dijagnostika i liječenje u pedijatriji; Medicinska naklada, 2019.
5. Daniel Turudić, Jerko Vučak, Danko Milošević, Marko Bilić, Zrinko Šalek, Ernest Bilić: Genotip-fenotip korelacija u pacijenata s beta-talasemijom: obilježja mutacija gena *HBB* u naših ispitanika; Paediatr.Croat.2018;62(SUPPL 2):93-274
6. Turudić D., Vučak J., Bušić I., Bilić E. Analysis of mathematical indices used to differentiate between  $\beta$ -thalassemia and iron deficiency anemia in croatian children; Liječnički vjesnik 2020; godište 142; suplement 4; 14–20
7. Jerko Vučak, Lori Umek: Enteralna prehrana u primarnoj pedijatrijskoj praksi; Zbornik radova Veleučilišta u Šibeniku 2019., god. 13., posebno izdanje: 143-148
8. Gaćina N, Vučak J. Važnost dijetoterapije u liječenju fenilketonurije: prikaz slučaja. Zbornik radova Veleučilišta u Šibeniku [Internet]. 2022 [pristupljeno 21.10.2023.];16(3-4):145-152.  
<https://doi.org/10.51650/ezrvs.16.3-4.7>

#### **Poster:**

1. Jerko Vučak, Daniel Turudić, Danko Milošević, Marko Bilić, Zrinko Šalek, Ernest Bilić: Genotip-fenotip korelacija u pacijenata s beta-talasemijom: obilježja mutacija gena *HBB* u naših ispitanika - 13. kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem
2. Turudic Daniel, Vučak Jerko, Bušić I., Bilić E. Analysis of mathematical indices used to differentiate between  $\beta$ -thalassemia and iron deficiency anemia in croatian children – Hrvatski hematološki kongres 2020.
3. Jerko Vučak, Lana Omerza, Irena Senečić Čala, Jurica Vuković, Maja Hrabak Paar, Tomislav Luetić, Duška Tješić-Drinković. Duodenal duplication presenting as recurrent pancreatitis. ESPHGAN, 55<sup>th</sup> annual meeting, Volume 76, Supplement 1, June 2023. DOI 10.1097/MPG.0000000000003823
4. Jerko Vučak, Lana Omerza, Irena Senečić Čala, Jurica Vuković, Maja Hrabak Paar, Tomislav Luetić, Duška Tješić-Drinković Duplikatura duodenuma – uzrok recidivirajućih pankreatitisa u dvogodišnjeg dječaka – prikaz slučaja. Liječ vjesn, Knjiga sažetaka 2023; godište 145; suplement 5; 158–193.

## **Predavanja:**

2019. Domaći tečajevi prve kategorije: Novi izazovi u prevenciji bolesti dječje dobi: Racionalna dijagnostika i liječenje – pozvani predavač

2017. Stručni sastanak Ogranka Split Hrvatskog pedijatrijskog društva

2016. Domaći simpozij: XXVII Sastanak pedijatara Dalmacije

od 2012. do danas redovno održavam predavanja na tečajevima za trudnice pri Patronažnoj službi Doma zdravlja Šibenik

2023. 15. kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva u Rovinju – prezentacija postera

Sudionik sam brojnih domaćih i međunarodnih tečajeva, seminara i edukacija svih kategorija.

## **MATERINSKI JEZIK**

Hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

Engleski jezik

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

Član sam više stručnih društava: Hrvatska liječnička komora, Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko pedijatrijsko društvo (član upravnog odbora), Hrvatsko društvo za preventivnu i socijalnu pedijatriju, Hrvatsko društvo za reanimatologiju.

U slobodno vrijeme sam član Društva za očuvanje šibenske baštine „Juraj Dalmatinac“ čiji sam i jedan od osnivača. Od 12. godine se bavim karateom i nositelj sam crnog pojasa 2. dan.

Oženjen sam i otac dvoje djece.

## **11. DODATCI**

**11.1. DODATAK 1. Rezultati probira populacije dobrovoljnih davatelja krvi s područja Šibensko – kninske i Splitsko – dalmatinske županije**

R.br.	MCV (fL)	MCH (pg)	spol	E (10 <sup>12</sup> /L)	Hb (g/L)	Hct (L/L)	MCHC (g/L)	Trc (10 <sup>9</sup> /L)
1	79,3	27,9	Ž	4,02	119	0,32	373	215
2	84,0	29,8	M	5,40	161	0,45	355	305
3	89,7	31,3	Ž	4,89	153	0,43	349	192
4	95,1	34,2	M	4,59	157	0,43	359	257
5	87,5	31,2	M	4,90	153	0,42	357	200
6	85,0	31,2	M	5,09	159	0,43	367	189
7	87,9	31,9	Ž	4,79	153	0,42	363	255
8	85,3	29,9	M	5,15	154	0,43	351	189
9	91,4	32,5	M	5,23	170	0,47	356	178
10	86,8	29,8	Ž	4,47	133	0,38	343	223
11	90,5	31,5	M	4,54	143	0,41	349	200
12	91,8	31,5	Ž	4,89	154	0,44	343	209
13	86,2	30,5	M	5,02	153	0,43	353	200
14	89,6	31,6	M	5,31	168	0,47	353	260
15	88,4	30,6	M	5,19	159	0,45	346	362
16	87,5	30,6	Ž	5,27	161	0,46	349	153
17	89,6	31,6	M	4,75	150	0,42	352	200
18	95,9	33,2	Ž	4,52	150	0,43	346	248
19	89,5	31,5	M	4,85	153	0,43	353	203
20	87,6	30,7	Ž	4,33	133	0,37	351	233
21	89,8	31,5	Ž	4,64	146	0,41	350	204
22	87,7	30,9	M	5,12	158	0,44	352	249
23	88,8	31,3	M	4,85	152	0,43	353	167
24	96,4	33,4	M	4,34	145	0,41	347	179
25	90,1	32,1	Ž	5,08	163	0,45	356	248
26	95,9	33,5	M	4,57	153	0,43	349	152
27	86,9	30,0	M	4,90	147	0,42	345	312
28	90,5	31,9	M	5,26	168	0,47	353	289
29	88,1	30,7	M	4,85	149	0,42	349	252
30	88,5	31,3	Ž	4,79	150	0,42	354	230
31	84,7	30,2	M	5,46	165	0,46	357	265
32	88,3	30,7	M	4,99	153	0,44	347	261
33	90,4	31,4	Ž	4,59	144	0,41	347	277
34	90,1	31,6	Ž	4,65	147	0,41	351	320
35	91,0	32,6	M	5,06	165	0,46	359	228
36	93,9	32,1	M	4,47	143	0,41	342	181
37	90,5	30,1	Ž	5,37	162	0,48	333	364
38	85,8	29,1	M	5,21	152	0,44	341	250
39	88,2	29,6	M	5,21	154	0,45	335	209
40	90,1	30,7	Ž	4,80	148	0,43	341	239
41	88,5	29,6	Ž	5,21	154	0,46	335	196

42	90,4	29,6	M	4,76	141	0,43	328	199
43	86,3	29,4	M	5,00	147	0,43	341	288
44	84,7	28,0	Ž	5,46	153	0,46	330	269
45	91,3	32,0	M	5,09	163	0,46	351	165
46	90,9	31,5	M	4,86	153	0,44	346	206
47	93,3	32,0	Ž	4,65	149	0,43	343	203
48	85,7	29,0	M	5,51	160	0,47	339	238
49	96,7	31,7	M	5,00	159	0,48	328	294
50	86,8	29,0	M	5,65	164	0,49	334	146
51	79,8	26,6	M	5,49	146	0,43	333	229
52	96,3	33,0	Ž	4,03	133	0,38	343	244
53	91,1	30,8	Ž	4,80	148	0,43	339	215
54	92,7	31,4	Ž	4,68	147	0,43	339	305
55	86,9	29,8	M	5,23	156	0,45	344	308
56	87,8	30,0	M	5,20	156	0,45	341	318
57	89,3	30,8	Ž	4,87	150	0,43	345	307
58	91,1	31,5	M	4,85	153	0,44	346	176
59	90,4	30,8	M	5,10	157	0,46	341	195
60	92,6	32,2	Ž	4,84	156	0,44	348	314
61	86,1	30,5	Ž	4,86	148	0,41	354	213
62	86,9	29,8	M	5,24	156	0,45	343	185
63	86,9	30,0	M	5,10	153	0,44	345	209
64	89,3	30,9	Ž	4,75	147	0,42	347	203
65	88,9	30,3	M	4,99	151	0,44	340	259
66	90,1	30,7	M	5,22	160	0,47	340	201
67	88,5	30,1	M	5,08	153	0,45	340	254
68	85,5	28,7	Ž	4,98	143	0,42	336	328
69	89,4	31,8	M	5,37	171	0,48	356	339
70	87,6	30,1	M	4,68	141	0,41	344	231
71	84,9	29,6	M	5,00	148	0,42	349	256
72	93,6	32,0	Ž	4,93	158	0,46	343	224
73	87,5	30,2	M	5,26	159	0,46	346	270
74	88,0	29,7	Ž	4,65	138	0,40	337	144
75	83,5	28,4	M	5,52	157	0,46	341	210
76	88,6	31,2	M	5,26	164	0,46	352	226
77	88,5	30,8	M	5,09	157	0,45	349	263
78	89,9	30,7	M	5,22	160	0,46	341	148
79	92,9	32,6	Ž	4,81	157	0,44	351	220
80	86,8	30,6	M	5,27	161	0,45	352	157
81	89,9	31,1	M	5,53	172	0,49	346	340
82	94,2	32,8	M	4,81	158	0,45	349	192
83	91,1	31,0	M	5,38	167	0,49	341	193
84	89,3	31,4	Ž	4,88	153	0,43	351	202
85	93,1	32,3	Ž	5,11	165	0,47	347	405
86	78,6	27,2	M	5,37	146	0,42	346	261
87	88,8	31,2	M	5,20	162	0,46	351	177
88	86,1	30,0	M	5,27	158	0,45	348	158
89	80,5	27,5	M	5,38	148	0,43	342	269



90	90,3	31,3 M	4,99	156	0,45	346	270
91	87,9	30,9 Ž	4,88	151	0,42	352	185
92	86,9	30,1 M	4,89	147	0,42	346	189
93	86,3	29,1 M	4,85	141	0,41	337	256
94	87,8	29,3 M	4,64	136	0,40	334	239
95	91,3	30,0 Ž	4,94	148	0,45	328	313
96	87,8	29,3 M	4,81	141	0,42	334	171
97	86,6	30,2 Ž	4,74	143	0,41	349	219
98	89,9	30,1 M	5,01	151	0,45	336	147
99	85,5	29,6 M	4,94	146	0,42	346	167
100	93,7	31,6 M	4,65	147	0,43	337	182
101	86,2	29,0 Ž	4,96	144	0,42	336	143
102	89,2	31,0 M	5,06	157	0,45	348	238
103	89,8	30,5 M	5,38	164	0,48	340	310
104	86,7	29,6 M	5,37	159	0,46	341	163
105	91,3	31,0 M	5,07	157	0,46	339	325
106	93,1	31,9 Ž	4,83	154	0,45	342	197
107	86,8	29,0 M	5,11	148	0,44	333	256
108	93,0	31,2 Ž	4,91	153	0,45	335	264
109	85,4	28,9 Ž	5,39	156	0,46	339	282
110	90,1	30,6 M	5,06	155	0,45	340	236
111	88,2	29,7 M	5,35	159	0,47	337	230
112	87,7	30,1 M	5,05	152	0,44	343	187
113	99,8	32,6 Ž	4,14	135	0,41	327	258
114	86,6	29,2 M	5,04	147	0,43	337	255
115	89,1	30,3 Ž	4,69	142	0,41	340	268
116	88,7	29,8 M	5,07	151	0,45	336	218
117	88,4	30,0 M	5,00	150	0,44	339	250
118	89,7	30,9 M	5,05	156	0,45	344	212
119	81,6	27,2 M	4,96	135	0,40	333	316
120	91,1	31,6 Ž	4,43	140	0,40	347	169
121	93,4	31,7 M	4,83	153	0,45	339	214
122	93,3	31,4 M	5,12	161	0,47	337	323
123	90,2	30,1 Ž	4,91	148	0,44	334	209
124	87,5	28,7 M	4,63	133	0,40	328	254
125	82,1	27,9 Ž	4,98	139	0,40	340	197
126	83,0	28,2 M	5,32	150	0,44	339	237
127	90,8	31,5 M	5,46	172	0,49	347	256
128	91,7	30,9 M	4,88	151	0,44	338	227
129	93,2	30,6 Ž	4,51	138	0,42	329	252
130	84,9	29,0 M	5,20	151	0,44	342	199
131	88,9	30,5 M	4,98	152	0,44	343	228
132	90,3	30,5 Ž	4,86	148	0,43	337	242
133	83,1	28,3 M	4,95	140	0,41	341	218
134	95,0	33,1 Ž	4,56	151	0,43	349	252
135	89,5	30,0 M	4,84	145	0,43	335	181
136	90,1	30,8 Ž	4,42	136	0,39	342	283
137	94,1	32,3 M	4,92	159	0,46	343	262

138	87,8	29,5 Ž	4,99	147	0,43	336	196
139	88,7	31,2 M	5,04	157	0,44	351	234
140	87,5	30,5 M	4,95	151	0,43	349	187
141	84,6	27,7 Ž	4,81	133	0,40	327	197
142	76,8	26,1 M	5,89	154	0,45	341	283
143	88,2	29,7 Ž	4,64	138	0,40	337	144
144	85,8	29,4 M	4,86	143	0,41	343	173
145	78,0	26,2 M	5,30	139	0,41	337	219
146	88,7	29,6 M	4,70	139	0,41	333	177
147	91,4	31,0 M	4,74	147	0,43	339	143
148	87,0	29,3 M	5,19	152	0,45	336	184
149	94,1	30,9 Ž	4,66	144	0,43	328	161
150	97,1	33,0 Ž	3,89	131	0,37	347	212
151	88,5	31,1 Ž	4,40	137	0,38	352	207
152	92,0	31,5 M	4,66	147	0,42	343	273
153	84,4	29,7 M	5,29	157	0,44	352	157
154	84,9	29,0 Ž	4,80	139	0,40	341	206
155	83,7	29,0 Ž	4,72	137	0,39	347	245
156	86,2	29,9 Ž	4,31	129	0,37	347	316
157	91,3	31,8 Ž	4,37	139	0,39	348	324
158	91,1	31,4 M	5,09	160	0,46	345	190
159	90,4	31,7 M	5,05	160	0,45	350	195
160	87,8	31,3 M	5,14	161	0,45	357	280
161	88,3	30,8 M	5,33	164	0,47	348	236
162	89,2	30,5 Ž	4,91	150	0,43	342	214
163	90,2	31,0 M	4,55	141	0,41	344	206
164	84,9	29,0 M	5,03	146	0,42	342	283
165	86,9	30,4 Ž	4,80	146	0,41	350	198
166	84,8	28,5 Ž	4,56	130	0,38	336	185
167	87,1	30,2 M	5,30	160	0,46	346	269
168	85,8	29,3 Ž	5,49	161	0,47	342	259
169	85,4	29,2 M	5,20	152	0,44	342	176
170	86,6	29,7 M	5,05	150	0,43	343	316
171	89,9	30,6 Ž	4,38	134	0,39	340	148
172	91,7	30,9 M	4,46	138	0,40	337	194
173	88,2	29,0 Ž	4,35	126	0,38	328	271
174	88,5	30,8 M	4,83	149	0,42	349	319
175	87,7	30,2 M	4,90	148	0,43	344	247
176	86,3	29,7 M	4,99	148	0,43	343	303
177	88,7	30,3 M	5,18	157	0,45	342	276
178	97,5	33,8 Ž	4,67	158	0,45	347	315
179	87,2	33,8 M	5,24	177	0,45	348	273
180	85,7	29,1 M	4,81	140	0,41	340	271
181	84,1	29,3 M	5,59	164	0,47	349	192
182	92,4	30,7 Ž	4,75	146	0,43	333	220
183	87,1	31,6 M	4,71	149	0,41	326	203
184	93,6	31,9 Ž	4,77	152	0,44	341	213
185	88,6	30,8 M	5,06	156	0,44	348	190

186	85,1	29,8 M	5,04	150	0,42	350	317
187	90,8	31,1 M	5,59	174	0,50	343	168
188	90,1	31,2 M	5,09	159	0,45	346	237
189	94,7	32,3 Ž	4,73	153	0,44	342	247
190	88,5	29,8 Ž	4,60	137	0,40	337	316
191	85,3	28,8 M	5,13	148	0,43	338	178
192	80,4	29,1 Ž	4,16	121	0,33	322	282
193	92,8	30,3 M	4,65	141	0,43	326	158
194	87,0	29,7 Ž	4,89	145	0,42	341	270
195	94,3	32,4 M	5,09	165	0,48	344	263
196	96,6	33,1 M	4,86	161	0,46	343	215
197	87,3	29,9 Ž	4,91	147	0,42	343	217
198	93,6	31,1 M	4,83	150	0,45	332	101
199	80,6	27,2 M	5,63	153	0,45	337	253
200	91,3	30,8 Ž	4,81	148	0,43	337	236
201	89,1	30,0 M	4,66	140	0,41	337	209
202	80,0	26,9 M	5,43	146	0,43	336	131
203	85,0	31,7 Ž	4,64	147	0,39	333	278
204	86,7	30,1 M	4,88	147	0,42	348	186
205	87,6	29,8 M	5,64	168	0,49	340	257
206	86,1	29,9 M	5,15	154	0,44	348	192
207	92,1	31,3 M	5,30	166	0,48	340	314
208	89,1	29,7 Ž	4,92	146	0,43	333	270
209	85,6	29,0 M	5,17	150	0,44	339	285
210	92,8	31,4 Ž	4,58	144	0,42	339	211
211	95,0	32,5 Ž	4,59	149	0,43	342	262
212	89,5	30,7 M	5,01	154	0,44	344	186
213	88,2	30,0 M	5,03	151	0,44	340	233
214	87,6	30,8 M	4,77	147	0,41	352	189
215	90,9	31,2 Ž	4,20	131	0,38	343	236
216	91,0	30,5 M	4,92	150	0,44	335	278
217	95,4	32,0 M	5,34	171	0,50	336	113
218	86,3	28,9 M	4,77	138	0,41	335	170
219	86,3	30,3 M	5,32	161	0,45	351	267
220	88,2	29,6 Ž	5,21	154	0,46	335	241
221	88,1	30,4 M	4,97	151	0,43	345	340
222	93,6	32,4 M	4,91	159	0,46	345	233
223	90,6	31,3 M	4,73	148	0,42	345	233
224	84,5	28,6 M	4,93	141	0,41	338	262
225	89,8	30,7 Ž	4,30	132	0,38	342	241
226	95,3	31,6 M	4,88	154	0,46	331	223
227	86,1	29,0 M	5,80	168	0,49	337	272
228	93,1	30,9 M	5,27	163	0,49	332	242
229	90,3	29,8 M	5,21	155	0,47	330	230
230	92,5	30,7 Ž	4,66	143	0,43	332	108
231	84,5	31,0 Ž	4,55	141	0,43	328	201
232	91,4	29,4 M	5,11	150	0,46	321	274
233	82,9	27,1 M	5,24	142	0,43	327	253

234	94,4	30,9 M	4,98	154	0,47	328	240
235	89,4	30,5 Ž	4,78	146	0,42	342	126
236	91,9	31,0 M	4,94	153	0,45	337	203
237	90,6	31,1 M	4,86	151	0,44	343	169
238	90,7	31,4 Ž	4,78	150	0,43	346	211
239	87,3	29,6 M	4,94	146	0,43	339	220
240	89,6	29,1 M	5,26	153	0,47	325	272
241	88,8	29,9 Ž	5,15	154	0,45	337	295
242	95,2	32,1 M	4,95	159	0,47	338	157
243	90,0	31,1 M	5,17	161	0,46	346	240
244	85,5	28,9 M	5,39	156	0,46	338	273
245	89,7	30,1 Ž	4,69	141	0,42	335	132
246	92,5	31,1 M	4,73	147	0,43	336	233
247	88,3	30,1 M	5,11	154	0,45	341	300
248	90,6	30,4 Ž	4,21	128	0,38	336	213
249	86,9	29,3 M	5,39	158	0,46	338	177
250	89,4	30,0 Ž	4,36	131	0,39	336	217
251	77,6	26,6 M	5,67	151	0,44	343	208
252	87,0	29,3 M	4,84	142	0,42	337	324
253	83,0	27,6 M	4,92	136	0,40	333	273
254	90,7	30,6 M	5,16	158	0,46	338	259
255	89,5	30,6 M	5,04	154	0,45	341	247
256	88,4	30,1 Ž	4,85	146	0,42	340	189
257	87,9	28,9 Ž	4,46	129	0,39	329	272
258	87,7	29,1 M	5,39	157	0,47	332	184
259	93,0	32,0 Ž	4,84	155	0,45	344	125
260	86,3	29,0 M	5,11	148	0,44	336	241
261	88,0	30,2 M	5,37	162	0,47	342	181
262	89,5	29,9 M	5,22	156	0,46	334	243
263	88,5	30,4 M	5,46	166	0,48	344	244
264	94,1	31,6 Ž	4,43	140	0,41	336	178
265	87,9	30,2 M	5,79	175	0,50	344	160
266	92,8	31,7 M	4,96	157	0,46	341	259
267	89,7	30,1 M	4,98	150	0,44	336	253
268	89,2	29,6 M	4,86	144	0,43	332	351
269	82,4	27,1 Ž	4,58	124	0,37	329	187
270	92,2	30,7 M	4,46	137	0,41	333	168
271	86,2	32,4 Ž	5,40	175	0,46	337	248
272	95,4	32,1 M	4,71	151	0,44	336	238
273	91,5	30,9 M	5,15	159	0,47	338	185
274	94,1	31,6 Ž	4,69	148	0,44	336	274
275	88,9	32,8 M	5,00	164	0,44	332	314
276	90,8	29,4 M	5,20	153	0,47	324	276
277	88,0	32,1 Ž	4,21	135	0,37	327	273
278	97,8	33,2 M	4,94	164	0,48	336	332
279	92,3	30,1 M	4,91	148	0,45	327	293
280	93,2	31,7 M	4,98	158	0,46	341	397
281	87,8	28,5 M	4,84	138	0,42	325	218

282	81,5	27,1 M	5,31	144	0,43	333	261
283	88,6	29,7 M	5,29	157	0,46	335	304
284	84,9	28,1 M	4,70	132	0,39	331	274
285	84,8	28,7 Ž	5,23	150	0,44	338	275
286	94,0	31,8 M	4,68	149	0,44	339	353
287	89,6	30,4 M	5,29	161	0,47	340	297
288	90,7	31,1 M	5,50	171	0,49	343	278
289	85,1	28,8 M	5,53	159	0,47	338	345
290	93,5	32,2 M	5,16	166	0,48	344	270
291	88,0	29,5 Ž	5,36	158	0,47	335	190
292	86,7	28,4 Ž	4,69	133	0,40	327	289
293	86,2	28,8 M	5,21	150	0,44	334	233
294	89,0	29,4 M	4,59	135	0,40	330	278
295	92,1	29,9 Ž	4,65	139	0,42	325	258
296	100,3	32,7 M	4,65	152	0,46	326	188
297	88,4	32,2 Ž	4,67	151	0,41	328	198
298	96,2	31,6 M	4,87	154	0,46	329	236
299	94,1	30,7 M	5,15	158	0,48	326	204
300	93,4	30,4 M	5,00	152	0,46	325	245
301	90,7	31,6 M	4,62	146	0,41	330	208
302	94,6	31,5 M	4,92	155	0,46	333	223
303	91,6	29,0 M	5,34	155	0,48	317	259
304	87,1	28,2 M	5,63	159	0,49	324	274
305	88,0	28,1 M	5,27	148	0,46	319	207
306	89,6	29,4 Ž	4,76	140	0,42	329	174
307	91,6	30,0 M	5,47	164	0,50	327	164
308	92,1	30,6 Ž	4,81	147	0,44	332	180
309	94,0	31,1 M	5,02	156	0,47	331	234
310	91,0	30,4 Ž	4,38	133	0,39	333	258
311	93,3	31,3 M	4,76	149	0,44	336	126
312	89,3	30,3 Ž	4,52	137	0,40	339	288
313	92,6	31,1 Ž	4,25	132	0,39	335	347
314	87,6	29,8 Ž	4,70	140	0,41	340	204
315	88,4	30,2 M	5,03	152	0,44	342	169
316	87,7	30,3 M	5,44	165	0,47	346	246
317	90,5	30,5 M	4,89	149	0,44	336	249
318	84,7	28,3 Ž	4,48	127	0,37	335	270
319	91,5	31,0 M	4,29	133	0,39	338	189
320	86,6	29,1 M	5,63	164	0,48	336	193
321	85,2	28,9 Ž	5,36	155	0,45	339	239
322	86,1	29,3 M	5,33	156	0,45	340	269
323	87,2	29,7 M	4,98	148	0,43	341	214
324	92,7	31,7 M	4,80	152	0,44	342	97
325	84,9	28,4 M	5,25	149	0,44	334	301
326	74,2	24,7 Ž	5,30	131	0,39	333	273
327	93,0	31,4 M	5,00	157	0,46	338	259
328	82,1	29,1 M	5,57	162	0,45	354	239
329	84,7	29,2 M	5,10	149	0,43	345	276

330	87,5	28,7 M	5,15	148	0,45	328	216
331	89,5	29,1 Ž	4,94	144	0,44	326	192
332	87,4	29,5 M	5,25	155	0,45	338	314
333	90,6	31,4 M	4,88	153	0,44	346	293
334	91,3	32,2 M	4,87	157	0,44	353	94
335	93,0	30,2 M	5,20	157	0,48	324	167
336	88,9	29,2 M	5,42	158	0,48	328	308
337	85,2	29,4 M	5,64	166	0,48	345	185
338	90,3	30,9 M	4,92	152	0,44	342	192
339	85,1	28,8 Ž	4,72	136	0,40	338	152
340	85,3	29,1 M	5,57	162	0,47	341	278
341	91,2	30,1 Ž	4,68	141	0,42	330	329
342	85,2	28,7 M	5,15	148	0,43	337	169
343	92,9	31,2 M	4,81	150	0,44	336	234
344	87,7	29,4 M	4,86	143	0,42	336	186
345	89,7	30,1 Ž	4,39	132	0,39	335	278
346	93,4	30,6 Ž	4,74	145	0,44	327	263
347	88,8	30,0 M	5,06	152	0,44	339	206
348	90,0	30,6 M	4,97	152	0,44	340	277
349	87,9	29,1 Ž	4,78	139	0,42	331	135
350	86,3	29,5 M	5,18	153	0,44	342	170
351	86,5	29,3 M	5,08	149	0,43	339	232
352	96,8	33,1 Ž	4,84	160	0,46	341	201
353	86,5	29,2 M	4,96	145	0,42	338	151
354	88,7	30,0 M	5,24	157	0,46	338	230
355	89,5	31,7 M	4,98	158	0,44	354	173
356	92,8	31,4 Ž	5,13	161	0,47	338	286
357	87,2	29,3 M	5,08	149	0,44	336	163
358	94,9	31,5 M	5,39	170	0,51	332	200
359	92,6	30,5 M	4,99	152	0,46	329	224
360	85,9	28,5 Ž	4,11	117	0,35	331	335
361	93,1	32,0 M	4,72	151	0,43	344	200
362	90,1	30,6 M	5,42	166	0,48	340	214
363	84,9	29,4 M	5,13	151	0,43	346	251
364	90,2	30,3 Ž	5,09	154	0,45	336	219
365	83,2	28,8 M	5,34	154	0,44	347	202
366	91,8	31,5 Ž	4,57	144	0,42	343	232
367	87,2	30,3 M	4,98	151	0,43	348	249
368	79,2	26,6 M	5,41	144	0,42	336	229
369	85,6	30,2 M	5,16	156	0,44	353	160
370	90,9	30,7 Ž	4,79	147	0,43	338	157
371	86,8	31,7 M	5,17	164	0,44	365	215
372	93,0	32,1 M	4,71	151	0,43	345	142
373	90,7	31,7 M	4,73	150	0,42	350	289
374	89,2	30,2 M	4,31	130	0,38	339	293
375	87,8	29,9 M	4,98	149	0,43	341	264
376	88,5	30,1 Ž	4,52	136	0,40	340	291
377	85,3	29,4 Ž	4,97	146	0,42	344	306

378	86,2	29,9 Ž	4,78	143	0,41	347	377
379	85,9	29,4 Ž	4,46	131	0,38	342	283
380	91,3	31,1 M	4,86	151	0,44	340	285
381	88,3	30,9 M	5,11	158	0,45	350	190
382	89,5	31,5 M	5,02	158	0,44	352	160
383	83,8	28,7 Ž	4,35	125	0,36	342	193
384	90,1	32,2 M	5,56	179	0,50	357	236
385	85,9	29,7 M	5,11	152	0,43	346	256
386	88,5	30,7 Ž	4,53	139	0,40	347	325
387	86,9	31,6 M	4,71	149	0,40	352	162
388	87,6	30,1 Ž	4,32	130	0,37	344	223
389	91,0	30,2 M	4,83	146	0,44	332	252
390	93,6	31,9 M	4,89	156	0,45	341	166
391	86,1	29,8 M	5,04	150	0,43	346	226
392	86,8	29,5 M	5,32	157	0,46	340	256
393	84,7	29,2 M	5,38	157	0,45	344	293
394	92,2	32,2 Ž	4,54	146	0,41	348	171
395	86,3	30,6 M	5,10	156	0,44	355	270
396	89,5	30,4 M	4,97	151	0,44	339	298
397	86,7	33,9 Ž	4,87	165	0,42	351	196
398	92,7	31,1 M	4,85	151	0,45	336	196
399	90,6	30,8 M	4,54	140	0,41	341	299
400	91,0	30,9 Ž	4,34	134	0,39	339	201
401	90,5	32,7 M	4,80	157	0,43	362	219
402	86,6	30,9 Ž	4,76	147	0,41	357	235
403	88,8	29,9 M	4,99	149	0,44	336	239
404	89,3	30,2 M	4,51	136	0,40	337	186
405	89,9	31,1 M	4,95	154	0,44	346	190
406	88,2	30,5 M	4,86	148	0,43	344	204
407	95,5	31,4 Ž	4,72	148	0,45	328	142
408	93,3	31,3 M	4,76	149	0,44	336	247
409	81,2	27,8 Ž	4,86	135	0,39	342	305
410	90,7	30,5 M	4,36	133	0,39	337	167
411	83,8	28,3 M	5,23	148	0,43	338	222
412	84,2	28,8 M	5,35	154	0,45	342	261
413	87,2	30,0 Ž	4,60	138	0,40	344	234
414	92,8	31,2 M	5,04	157	0,46	335	211
415	92,3	31,2 M	4,62	144	0,42	338	215
416	95,0	33,1 M	4,89	162	0,46	348	141
417	84,2	29,1 Ž	4,33	126	0,36	345	288
418	81,6	27,5 Ž	4,47	123	0,36	337	246
419	83,2	28,5 M	5,20	148	0,43	342	240
420	86,5	29,7 M	4,61	137	0,39	343	135
421	81,8	27,8 Ž	4,75	132	0,38	339	140
422	90,9	30,9 M	4,46	138	0,40	341	306
423	94,2	30,7 M	4,82	148	0,45	326	235
424	89,7	29,9 Ž	4,51	135	0,40	333	250
425	87,5	29,2 M	5,00	146	0,43	334	290

426	95,8	33,1 Ž	4,44	147	0,42	346	142
427	91,1	30,0 M	4,87	146	0,44	329	220
428	89,6	29,5 M	4,64	137	0,41	329	245
429	92,5	31,1 Ž	4,85	151	0,44	336	264
430	92,9	30,5 M	4,85	148	0,45	328	135
431	78,0	25,3 M	5,29	134	0,41	324	282
432	88,2	29,0 M	4,96	144	0,43	330	263
433	86,4	29,5 M	5,02	148	0,43	341	279
434	93,7	31,0 M	4,61	143	0,43	331	283
435	91,9	30,7 Ž	4,85	149	0,44	334	199
436	89,1	30,5 M	5,18	158	0,46	342	321
437	95,3	32,3 M	4,64	150	0,44	339	143
438	94,8	31,7 Ž	4,51	143	0,42	334	265
439	90,1	30,3 M	5,22	158	0,47	336	169
440	91,2	29,9 M	5,21	156	0,47	328	157
441	90,0	30,3 M	5,21	158	0,46	337	198
442	89,9	29,6 Ž	4,02	119	0,36	330	215
443	86,1	29,4 M	5,31	156	0,45	341	209
444	91,3	31,6 M	4,97	157	0,45	346	259
445	86,9	28,9 M	4,71	136	0,40	333	281
446	100,6	33,7 M	4,45	150	0,44	335	233
447	86,9	29,6 Ž	4,94	146	0,42	340	178
448	87,4	29,3 M	5,01	147	0,43	336	166
449	92,1	31,2 M	4,58	143	0,42	339	294
450	89,2	30,3 Ž	4,92	149	0,43	339	205
451	87,0	29,8 Ž	4,80	143	0,41	342	293
452	94,4	32,3 M	4,92	159	0,46	343	196
453	85,0	29,5 M	5,15	152	0,43	347	192
454	89,5	29,1 Ž	4,94	144	0,44	326	192
455	87,4	29,5 M	5,25	155	0,45	338	314
456	81,8	27,1 Ž	4,57	124	0,37	332	170
457	84,6	28,5 M	5,23	149	0,44	337	220
458	87,9	29,6 M	4,94	146	0,43	336	189
459	87,5	29,1 Ž	4,85	141	0,42	333	184
460	91,0	30,4 M	4,87	148	0,44	334	190
461	87,6	29,2 M	4,94	145	0,43	334	270
462	92,8	31,1 M	4,88	152	0,45	336	235
463	93,0	32,5 Ž	4,86	158	0,45	350	239
464	85,6	28,8 M	5,21	150	0,44	336	368
465	88,6	31,2 M	4,59	143	0,40	351	185
466	95,9	32,5 M	4,68	152	0,44	339	246
467	90,0	31,6 Ž	4,46	141	0,40	352	226
468	89,3	30,9 M	4,63	143	0,41	346	206
469	88,2	31,0 M	5,26	163	0,46	351	259
470	89,0	30,7 M	4,95	152	0,44	345	348
471	84,8	29,1 M	5,26	153	0,44	343	156
472	90,0	30,8 M	5,26	162	0,47	342	186
473	83,3	28,5 Ž	4,85	138	0,40	342	360



474	92,1	32,7 M	4,99	163	0,46	354	220
475	86,5	30,0 Ž	4,96	149	0,42	347	221
476	88,9	31,0 M	4,87	151	0,43	349	170
477	89,9	31,8 M	4,62	147	0,41	354	166
478	88,6	30,0 M	5,14	154	0,45	338	296
479	83,1	27,0 M	5,11	138	0,42	325	193
480	88,0	31,4 Ž	4,74	149	0,42	355	291
481	92,4	30,5 M	4,88	149	0,45	330	206
482	94,4	31,0 M	5,13	159	0,48	329	235
483	89,5	32,0 M	4,90	157	0,44	357	250
484	86,3	31,2 M	4,74	148	0,41	361	229
485	84,9	28,8 Ž	5,03	145	0,42	340	298
486	93,4	31,3 M	4,83	151	0,45	335	282
487	90,3	30,3 Ž	5,08	154	0,45	336	186
488	90,5	30,5 Ž	4,79	146	0,43	337	199
489	86,7	29,5 Ž	4,95	146	0,42	340	121
490	93,8	32,0 M	4,97	159	0,46	341	231
491	88,3	30,3 M	4,95	150	0,43	343	247
492	89,1	31,2 M	5,07	158	0,45	350	274
493	83,2	28,9 M	5,01	145	0,41	348	282
494	89,1	31,1 M	5,46	170	0,48	350	188
495	92,4	32,4 M	5,28	171	0,48	350	342
496	93,2	32,6 M	4,84	158	0,45	350	281
497	89,6	30,2 M	4,51	136	0,40	337	137
498	93,3	31,0 Ž	4,36	135	0,40	332	219
499	86,6	29,1 M	5,43	158	0,47	336	223
500	93,2	30,6 M	5,26	161	0,49	329	143
501	90,6	30,7 M	5,02	154	0,45	338	163
502	87,1	29,4 M	5,07	149	0,44	337	138
503	88,4	29,6 Ž	5,04	149	0,44	334	199
504	90,1	30,5 M	5,37	164	0,48	339	149
505	84,1	28,5 M	5,40	154	0,45	339	236
506	90,0	29,9 M	4,92	147	0,44	332	195
507	87,5	30,3 M	5,22	158	0,45	346	312
508	84,1	28,5 M	5,43	155	0,45	339	227
509	89,3	30,3 Ž	4,72	143	0,42	340	138
510	81,6	28,4 M	5,56	158	0,45	348	305
511	90,8	30,9 M	5,44	168	0,49	340	351
512	86,4	29,9 M	5,12	153	0,44	346	213
513	92,1	30,6 Ž	4,44	136	0,40	333	240
514	89,0	30,5 Ž	4,49	137	0,40	343	168
515	82,6	28,3 Ž	5,58	158	0,46	343	233
516	88,0	29,8 M	5,10	152	0,44	339	327
517	98,1	34,2 M	4,45	152	0,43	348	213
518	80,8	27,7 M	5,42	150	0,43	342	270
519	88,4	30,0 M	5,20	156	0,46	339	166
520	92,1	30,5 Ž	5,12	156	0,47	331	278
521	97,1	33,1 M	4,74	157	0,46	341	186

522	94,5	31,5 M	4,99	157	0,47	333	157
523	83,7	28,1 Ž	4,74	133	0,39	335	177
524	87,9	31,7 M	4,83	153	0,42	360	258
525	91,6	31,6 M	4,90	155	0,45	345	123
526	88,6	30,1 M	4,89	147	0,43	339	155
527	93,1	29,8 M	5,00	149	0,46	320	126
528	82,0	28,0 M	5,60	157	0,45	342	238
529	89,3	30,3 M	4,85	147	0,43	339	170
530	88,0	30,4 Ž	4,96	151	0,43	346	262
531	90,4	30,4 Ž	4,74	144	0,42	336	256
532	89,8	30,1 Ž	4,48	135	0,40	336	231
533	84,4	28,3 M	4,88	138	0,41	335	210
534	95,2	32,0 M	4,50	144	0,42	336	206
535	93,9	31,1 Ž	4,24	132	0,39	332	158
536	90,5	32,2 M	4,57	147	0,41	355	264
537	91,0	31,6 M	5,48	173	0,49	347	329
538	95,2	33,9 M	5,01	170	0,47	356	137
539	89,0	30,4 M	4,83	147	0,43	342	263
540	88,6	30,5 M	4,88	149	0,43	345	240
541	88,9	30,1 M	4,65	140	0,41	339	192
542	90,1	30,5 M	4,92	150	0,44	339	167
543	83,9	29,5 Ž	4,99	147	0,41	351	219
544	90,0	30,5 M	4,78	146	0,43	340	256
545	90,8	32,4 Ž	4,69	152	0,43	357	309
546	94,7	32,0 M	4,56	146	0,43	338	141
547	92,3	32,5 M	4,52	147	0,42	352	192
548	80,1	26,3 M	4,98	131	0,39	328	258
549	82,9	29,3 M	5,12	150	0,42	354	250
550	89,4	30,4 Ž	4,84	147	0,43	339	167
551	90,4	31,0 M	4,58	142	0,41	342	168
552	90,3	28,9 M	4,94	143	0,44	321	307
553	90,7	30,3 M	4,99	151	0,45	333	190
554	89,7	29,1 M	5,09	148	0,45	324	230
555	92,9	31,0 M	4,62	143	0,42	333	178
556	88,9	29,1 Ž	5,01	146	0,44	328	150
557	91,2	30,7 Ž	4,85	149	0,44	337	201
558	90,7	30,5 M	4,29	131	0,38	337	169
559	95,8	32,5 M	4,68	152	0,44	339	271
560	87,6	30,2 M	4,93	149	0,43	345	202
561	88,6	30,2 M	4,86	147	0,43	341	170
562	84,1	30,8 M	5,08	157	0,42	366	181
563	90,2	33,5 M	4,73	159	0,42	372	271
564	83,9	30,5 Ž	4,53	138	0,38	363	295
565	80,8	29,5 M	5,38	159	0,43	365	236
566	82,8	30,8 M	5,02	155	0,41	373	256
567	80,9	28,8 M	5,31	153	0,43	355	400
568	80,1	29,2 M	5,15	150	0,41	364	204
569	77,7	29,0 Ž	4,95	144	0,38	374	212

570	88,4	34,1 M	4,56	156	0,40	386	243
571	82,1	30,8 M	4,87	150	0,40	375	205
572	83,6	31,6 Ž	4,37	138	0,36	378	175
573	80,6	30,6 M	5,11	156	0,41	380	306
574	83,9	31,7 M	4,75	150	0,39	377	192
575	88,7	33,6 M	4,57	153	0,40	379	211
576	81,9	30,9 M	5,22	161	0,42	378	170
577	85,0	33,1 M	4,28	141	0,36	389	157
578	69,9	22,9 M	5,23	138	0,36	377	223
579	88,4	30,7 M	4,73	145	0,41	347	274
580	84,8	29,2 Ž	5,20	152	0,44	345	160
581	89,0	30,3 M	5,19	157	0,46	340	203
582	92,1	31,5 M	4,73	149	0,43	342	198
583	87,4	29,5 Ž	5,08	150	0,44	338	187
584	91,2	31,1 M	4,63	144	0,42	341	144
585	87,6	30,4 M	4,64	141	0,40	347	200
586	89,0	31,1 M	4,74	148	0,42	349	167
587	84,8	31,4 Ž	4,90	154	0,41	370	129
588	88,2	28,9 M	4,53	131	0,40	328	281
589	90,1	35,3 M	4,64	164	0,41	392	232
590	89,2	30,4 M	5,14	156	0,45	341	157
591	82,8	29,6 Ž	4,87	144	0,40	357	186
592	89,9	31,0 M	4,81	149	0,43	345	196
593	89,0	30,6 M	4,57	140	0,40	344	114
594	84,3	31,3 Ž	4,66	145	0,39	369	418
595	90,7	33,8 M	4,67	158	0,42	373	139
596	91,5	30,9 M	5,11	158	0,46	338	251
597	85,8	29,0 M	5,27	153	0,45	338	176
598	90,5	30,8 Ž	4,22	130	0,38	340	308
599	88,9	30,6 M	4,77	146	0,42	344	220

600	88,8	31,4 M	4,84	152	0,43	353	261
601	90,7	31,9 M	4,86	155	0,44	351	136
602	90,9	31,9 M	4,77	152	0,43	350	157
603	91,6	30,6 M	4,58	140	0,42	333	243
604	90,0	31,7 Ž	4,82	153	0,43	352	167
605	90,0	30,7 M	4,99	153	0,44	341	220
606	84,5	32,9 M	4,74	156	0,40	381	254
607	94,2	31,8 M	4,93	157	0,46	338	187
608	88,9	30,3 M	4,52	137	0,40	341	182
609	87,8	29,9 M	5,28	158	0,46	341	187
610	80,8	29,4 Ž	4,83	142	0,39	363	212
611	81,5	30,8 Ž	4,48	138	0,36	377	349
612	85,9	32,4 M	4,75	154	0,40	377	106
613	82,4	27,5 Ž	4,83	133	0,39	334	211
614	91,2	31,5 M	4,47	141	0,40	346	136
615	80,5	27,3 M	5,43	148	0,43	339	202
616	82,9	29,1 M	5,43	158	0,45	351	359
617	90,7	30,9 M	5,21	161	0,47	340	242
618	89,1	31,4 Ž	4,91	154	0,43	352	210
619	87,4	30,0 M	5,00	150	0,43	343	237
620	90,7	31,5 M	4,85	153	0,44	348	288
621	89,4	31,9 M	4,89	156	0,43	357	277
622	85,9	33,7 M	4,21	142	0,36	393	151
623	86,3	28,8 Ž	5,00	144	0,43	333	584
624	92,6	31,5 M	5,11	161	0,47	340	147
625	83,4	30,6 M	4,74	145	0,39	366	200
626	86,7	29,1 M	5,32	155	0,46	336	209
627	85,7	31,5 Ž	5,40	170	0,46	367	221
628	89,4	29,3 M	4,89	145	0,43	331	185
629	84,7	32,3 Ž	4,65	150	0,39	380	205
630	89,0	30,5 M	4,85	148	0,43	343	119
631	88,7	29,6 M	4,76	141	0,42	334	228
632	94,9	31,0 Ž	4,96	154	0,47	327	145
633	91,4	31,4 M	5,42	170	0,49	343	161
634	80,6	30,2 M	5,15	156	0,41	375	308
635	88,3	29,3 M	5,76	169	0,50	332	292
636	83,5	30,3 Ž	4,52	137	0,37	362	273
637	86,4	28,3 M	5,58	158	0,48	328	430
638	90,5	31,2 M	5,39	168	0,48	344	142
639	84,4	31,0 Ž	5,09	158	0,42	367	194
640	90,7	30,5 M	4,42	135	0,40	336	135
641	84,2	29,3 M	5,09	149	0,42	347	308
642	86,5	29,6 Ž	4,50	133	0,38	342	231
643	93,9	32,5 M	4,96	161	0,46	345	202
644	90,0	31,5 M	4,67	147	0,42	350	183
645	87,8	30,9 M	5,02	155	0,44	351	187
646	85,0	29,5 M	4,91	145	0,41	348	298
647	86,5	29,9 Ž	4,79	143	0,41	345	216

648	90,7	32,0 M	4,65	149	0,42	353	274
649	83,1	29,1 M	4,92	143	0,40	350	216
650	92,1	32,1 Ž	4,49	144	0,41	348	329
651	89,0	30,6 M	4,57	140	0,40	344	114
652	89,9	31,0 M	4,81	149	0,43	345	196
653	88,5	30,2 M	4,74	143	0,41	341	244
654	86,9	29,3 M	4,99	146	0,43	336	177
655	89,2	30,5 M	4,85	148	0,43	342	234
656	95,3	34,8 Ž	4,57	159	0,43	365	150
657	86,1	29,8 Ž	5,04	150	0,43	346	226
658	84,7	29,2 M	5,38	157	0,45	344	293
659	86,8	29,5 M	5,32	157	0,46	340	256
660	80,6	29,5 Ž	5,05	149	0,40	366	192
661	88,6	28,4 M	5,50	156	0,48	320	163
662	87,5	28,7 Ž	5,15	148	0,45	328	216
663	90,6	31,4 M	4,88	153	0,44	346	293
664	91,3	32,2 M	4,87	157	0,44	353	94
665	86,9	29,9 M	5,05	151	0,43	344	242
666	85,1	28,3 M	4,94	140	0,42	333	174
667	93,6	31,9 M	4,89	156	0,45	341	166
668	88,1	28,8 Ž	4,82	139	0,42	327	136
669	80,5	27,8 M	5,50	153	0,44	345	190
670	90,9	29,0 M	4,87	141	0,44	318	159
671	90,5	28,5 M	5,48	156	0,49	315	237
672	90,9	31,7 M	4,54	144	0,41	348	123
673	87,0	28,1 M	5,13	144	0,44	323	216
674	88,8	27,4 Ž	4,57	125	0,40	308	308
675	93,4	32,4 Ž	4,14	134	0,38	346	240
676	83,3	27,3 M	4,84	132	0,40	328	223
677	80,9	30,3 Ž	4,89	148	0,39	374	207
678	86,6	29,1 M	4,94	144	0,42	336	121
679	90,8	32,3 Ž	4,24	137	0,38	355	120
680	85,3	27,6 Ž	4,28	118	0,36	323	127
681	87,1	28,9 M	4,71	136	0,41	331	191
682	90,7	33,9 M	4,40	149	0,39	373	166
683	86,9	29,2 M	4,93	144	0,42	336	121
684	90,9	31,5 Ž	4,54	143	0,41	146	146
685	89,9	30,5 M	4,76	145	0,42	338	304
686	85,1	29,6 M	5,48	162	0,46	347	209
687	96,9	29,7 M	5,02	149	0,48	307	143
688	85,9	30,3 Ž	4,62	140	0,39	352	247
689	92,0	31,1 M	4,50	140	0,41	338	220
690	82,3	31,0 Ž	5,10	158	0,41	376	238
691	85,6	29,8 M	5,21	155	0,44	347	110
692	89,4	29,4 M	5,17	152	0,46	329	184
693	89,5	30,0 M	5,06	152	0,45	336	180
694	93,4	30,6 M	4,58	140	0,42	327	211
695	89,5	32,1 M	4,80	154	0,42	358	222

696	84,6	30,4 Ž	4,25	129	0,35	358	252
697	81,8	26,0 M	4,77	124	0,39	318	162
698	91,3	30,6 M	5,17	158	0,47	335	197
699	92,7	30,8 M	4,77	147	0,44	333	316
700	84,0	29,1 M	5,02	146	0,42	346	189
701	93,0	30,0 M	5,64	169	0,52	322	157
702	96,2	32,3 M	5,01	162	0,48	336	93
703	95,9	33,3 M	4,66	155	0,44	347	129
704	86,9	30,1 Ž	4,78	144	0,41	346	157
705	84,6	29,6 M	4,73	140	0,40	349	134
706	87,6	30,5 M	5,08	155	0,44	348	141
707	84,2	28,7 M	4,85	139	0,40	340	155
708	84,0	27,5 Ž	4,40	121	0,36	327	162
709	92,3	31,4 M	4,97	156	0,45	340	201
710	80,5	26,5 Ž	4,98	132	0,40	329	201
711	80,0	28,3 M	5,30	150	0,45	329	106
712	95,0	32,2 M	4,82	155	0,45	338	134
713	87,5	28,0 M	5,07	142	0,44	320	113
714	91,7	28,7 Ž	4,21	121	0,38	313	146
715	91,7	29,3 M	4,92	144	0,45	319	198
716	81,3	29,3 Ž	5,23	153	0,42	359	177
717	88,9	29,5 M	5,49	162	0,48	332	197
718	94,9	30,9 Ž	4,72	146	0,44	326	231
719	86,5	29,3 M	5,05	148	0,43	339	233
720	90,1	30,8 M	4,74	146	0,42	342	154
721	86,4	28,8 Ž	4,66	134	0,40	333	232
722	84,2	28,4 M	5,66	161	0,47	337	248
723	92,5	30,8 M	5,23	161	0,48	332	309
724	95,3	31,0 M	5,06	157	0,48	326	209
725	89,2	28,1 M	4,95	139	0,44	314	161
726	92,3	30,6 M	4,96	152	0,45	332	145
727	77,0	26,4 Ž	4,97	131	0,38	342	243
728	90,9	31,4 M	4,49	141	0,40	345	275
729	88,6	29,7 M	5,11	152	0,45	336	327
730	88,2	29,0 Ž	4,51	131	0,39	329	84
731	91,6	29,6 M	4,67	138	0,42	322	129
732	89,1	30,0 M	5,20	156	0,46	337	203
733	86,5	29,5 M	5,19	153	0,44	341	99
734	90,6	30,1 Ž	4,75	143	0,43	332	147
735	99,6	30,1 M	5,49	165	0,54	302	144
736	91,0	29,8 M	5,26	157	0,47	327	150
737	92,8	27,8 M	5,08	141	0,47	299	163
738	96,8	30,0 M	4,56	137	0,44	311	188
739	94,7	31,0 M	4,49	139	0,42	296	118
740	86,4	28,9 Ž	4,60	133	0,39	334	187
741	95,0	30,9 M	4,59	142	0,43	326	226
742	88,1	31,8 Ž	4,90	156	0,43	361	113
743	92,3	32,0 M	4,87	156	0,45	347	193

744	95,4	30,5 M	4,55	139	0,43	320	153
745	89,0	28,0 M	5,07	142	0,45	314	197
746	92,9	32,6 Ž	4,27	139	0,39	350	122
747	94,6	31,1 M	5,15	160	0,48	328	143
748	84,9	28,2 M	4,83	136	0,41	332	166
749	81,7	26,8 M	5,27	141	0,43	327	98
750	83,6	29,4 M	4,70	138	0,39	351	166
751	82,7	29,6 Ž	5,27	156	0,43	357	115
752	82,2	29,5 M	5,32	157	0,43	359	162
753	88,8	29,6 M	5,13	152	0,45	333	146
754	91,7	29,6 M	5,24	155	0,48	322	107
755	93,0	30,8 M	4,84	149	0,45	331	157
756	94,7	31,9 M	4,96	158	0,46	336	199
757	90,5	29,7 Ž	4,82	143	0,43	328	259
758	93,8	31,0 M	4,93	153	0,46	331	170
759	91,0	31,6 M	4,85	153	0,44	347	176
760	79,9	28,3 M	5,40	153	0,43	354	305
761	82,7	29,6 M	4,89	145	0,40	358	192
762	90,1	34,3 M	4,78	164	0,43	381	270
763	83,2	29,8 Ž	4,65	139	0,39	358	144
764	82,6	29,7 M	5,52	164	0,46	360	210
765	89,8	33,4 M	5,26	176	0,47	372	226
766	79,1	27,9 Ž	5,09	142	0,40	353	263
767	93,7	30,1 M	5,23	157	0,49	321	178
768	78,9	28,8 M	4,47	129	0,35	365	223
769	87,6	31,8 M	5,04	160	0,44	363	234
770	82,4	29,6 M	4,95	147	0,41	359	187
771	81,6	29,9 M	5,02	150	0,41	366	200
772	85,6	30,3 Ž	5,31	161	0,45	354	260
773	80,7	28,6 M	5,19	148	0,42	354	362
774	83,8	29,7 M	5,19	154	0,43	354	184
775	84,7	31,1 M	4,66	145	0,39	367	161
776	84,8	31,0 Ž	3,89	121	0,33	366	212
777	80,7	29,5 Ž	4,64	137	0,37	366	204
778	82,3	29,2 M	4,66	136	0,38	355	273
779	82,4	29,6 M	5,29	157	0,44	359	157
780	95,0	34,7 M	5,12	178	0,49	365	249
781	94,8	34,8 Ž	4,85	169	0,46	367	167
782	81,1	29,1 M	4,34	126	0,35	359	179
783	86,6	31,1 M	5,08	158	0,44	359	248
784	85,8	30,8 Ž	4,57	141	0,39	359	152
785	83,5	30,8 M	5,14	158	0,43	369	280
786	84,4	30,7 M	5,33	164	0,45	364	236
787	88,0	31,2 M	4,91	153	0,43	355	214
788	80,4	28,8 Ž	4,79	138	0,39	358	230
789	84,8	30,4 M	5,46	166	0,46	358	265
790	88,5	31,0 M	4,99	155	0,44	350	261
791	83,9	30,4 Ž	4,46	136	0,37	362	194

792	83,2	32,5 M	4,65	151	0,39	391	320
793	83,3	29,3 Ž	4,59	134	0,38	352	277
794	80,3	27,9 Ž	4,47	125	0,36	347	181
795	88,3	30,9 M	5,37	166	0,47	350	364
796	90,7	33,9 Ž	4,38	148	0,40	374	148
797	90,2	34,1 M	5,21	178	0,47	378	209
798	84,6	30,2 M	4,80	145	0,41	357	239
799	85,7	30,4 M	5,21	158	0,45	355	196
800	81,7	28,9 Ž	4,20	121	0,34	354	236
801	82,4	28,9 M	4,92	142	0,41	351	278
802	79,1	26,6 M	5,34	142	0,42	336	113
803	78,2	26,9 Ž	4,77	128	0,37	344	170
804	79,7	27,5 M	5,06	139	0,40	345	228
805	79,0	26,9 M	5,21	140	0,41	341	250
806	83,3	29,0 M	5,53	160	0,46	348	345
807	85,0	30,4 M	5,16	157	0,44	358	270
808	77,8	25,4 Ž	5,36	136	0,42	326	190
809	78,4	25,8 Ž	4,69	121	0,37	329	289
810	87,3	31,1 Ž	4,03	125	0,35	356	244
811	81,4	28,8 M	4,80	138	0,39	354	215
812	84,0	30,5 Ž	4,68	143	0,39	363	305
813	83,6	30,9 M	5,23	162	0,44	370	308
814	81,5	29,1 M	5,20	151	0,42	357	318
815	79,8	27,9 M	4,87	136	0,39	350	307
816	88,6	31,5 M	4,85	153	0,43	356	176
817	80,8	28,1 Ž	5,23	147	0,42	348	275
818	84,4	30,3 M	4,68	142	0,39	359	353
819	84,6	30,9 M	5,29	163	0,45	365	297
820	80,8	28,7 M	5,50	158	0,44	355	278
821	81,0	28,6 M	5,10	146	0,41	353	209
822	78,3	27,3 M	4,75	130	0,37	349	203
823	84,1	30,4 M	4,99	152	0,42	361	259
824	84,3	30,1 Ž	5,22	157	0,44	357	201
825	81,6	28,9 M	5,15	149	0,42	354	185
826	82,1	28,2 M	4,69	132	0,39	343	274
827	82,3	28,7 M	5,00	144	0,41	349	314
828	96,6	36,8 M	5,20	191	0,50	381	276
829	90,1	32,2 M	5,00	161	0,45	357	256
830	81,7	28,6 Ž	4,93	141	0,40	350	224
831	81,5	29,6 M	5,26	156	0,43	363	270
832	82,3	29,3 M	4,65	136	0,38	356	144
833	88,2	32,2 M	5,52	178	0,49	365	210
834	82,3	28,1 M	5,26	148	0,43	341	226
835	82,2	27,7 M	5,09	141	0,42	337	263
836	81,5	28,6 M	5,22	149	0,43	351	148
837	83,7	29,0 Ž	4,81	139	0,40	346	220
838	86,4	31,0 M	5,27	163	0,46	359	157
839	83,4	29,4 M	5,53	163	0,46	353	340



840	88,3	30,5 M	4,81	147	0,42	345	192
841	79,4	27,5 M	5,38	148	0,43	346	193
842	84,6	30,4 Ž	4,88	148	0,41	359	202
843	84,3	29,2 M	5,11	149	0,43	346	405
844	84,9	30,2 M	5,37	162	0,46	356	261
845	83,4	28,3 M	5,20	147	0,43	339	177
846	86,1	30,6 Ž	5,27	161	0,45	355	158
847	86,1	28,9 M	5,02	145	0,43	336	234
848	80,6	28,7 M	5,10	146	0,41	356	195
849	83,8	27,8 Ž	4,84	135	0,41	332	314
850	83,6	29,8 M	4,86	145	0,41	356	213
851	80,0	28,0 M	5,24	147	0,42	350	185
852	80,4	28,4 M	4,96	141	0,40	353	259
853	78,3	27,8 M	4,98	138	0,39	355	253
854	80,7	27,5 M	4,86	134	0,39	341	351
855	80,7	28,7 Ž	4,58	131	0,37	356	187
856	83,4	28,6 M	4,46	128	0,37	343	168
857	88,2	30,9 M	4,54	140	0,40	350	200
858	84,2	30,5 M	4,89	149	0,41	362	209
859	80,6	27,8 Ž	4,25	118	0,34	345	347
860	85,4	29,0 Ž	4,70	136	0,40	340	204
861	83,2	28,0 M	5,03	141	0,42	337	169
862	79,7	26,7 M	5,44	145	0,43	335	246
863	79,6	26,2 M	4,89	128	0,39	329	249
864	85,1	29,1 Ž	4,48	130	0,38	342	270
865	81,1	30,6 M	4,29	131	0,35	377	189
866	88,6	29,9 M	5,33	159	0,47	337	269
867	81,0	29,9 Ž	4,98	149	0,40	369	214
868	80,4	28,6 M	4,80	137	0,39	356	97
869	80,1	26,0 M	5,25	137	0,42	325	301
870	77,3	26,2 Ž	4,59	120	0,35	339	257
871	82,3	28,9 M	4,90	142	0,40	351	200
872	85,7	31,3 M	5,09	159	0,44	365	189
873	83,9	30,7 M	4,79	147	0,40	366	255
874	83,4	30,4 M	5,15	157	0,43	365	189
875	81,9	29,3 M	4,89	143	0,40	358	249
876	85,7	32,3 Ž	4,48	145	0,38	377	270
877	81,6	28,7 M	4,29	123	0,35	352	189
878	85,3	31,6 M	5,63	178	0,48	370	193
879	84,4	29,5 Ž	5,36	158	0,45	350	239
880	88,1	32,0 M	5,33	171	0,47	363	269
881	86,8	29,9 M	4,98	149	0,43	344	214
882	77,7	27,1 M	4,80	130	0,37	349	97
883	81,9	27,5 Ž	5,25	144	0,43	336	301
884	80,7	27,7 M	5,30	147	0,43	343	273
885	79,4	27,1 M	4,59	124	0,36	341	278
886	80,9	26,9 M	5,27	142	0,43	333	153
887	84,4	28,7 Ž	4,75	136	0,40	340	200

888	85,3	29,5 Ž	4,52	133	0,39	346	248
889	90,4	30,5 M	4,85	148	0,44	337	203
890	83,7	29,3 Ž	4,33	127	0,36	350	233
891	83,1	28,8 Ž	4,57	132	0,38	347	308
892	87,1	30,0 Ž	4,14	124	0,36	344	240
893	84,9	29,0 Ž	4,84	140	0,41	342	223
894	85,7	33,1 M	4,89	162	0,42	386	207
895	86,5	30,4 M	4,94	150	0,43	351	121
896	81,3	30,1 M	5,63	169	0,46	370	253
897	83,0	29,7 Ž	4,81	143	0,40	358	236
898	86,9	30,4 M	4,66	142	0,40	350	209
899	89,0	32,3 M	5,43	175	0,48	363	131
900	82,6	28,9 Ž	4,24	123	0,35	350	120
901	81,2	28,7 M	4,28	123	0,35	353	127
902	80,7	28,6 M	4,75	136	0,38	354	220
903	84,5	30,0 Ž	4,71	141	0,40	355	203
904	79,5	28,8 M	4,77	137	0,38	362	213
905	77,7	29,6 M	5,06	150	0,39	381	190
906	90,2	33,6 M	5,04	169	0,45	373	317
907	79,9	27,0 Ž	4,78	129	0,38	338	157
908	82,5	27,6 M	4,73	131	0,39	335	134
909	83,0	28,9 Ž	4,65	134	0,39	348	158
910	88,8	31,7 M	4,89	155	0,43	357	270
911	90,1	28,8 M	5,09	147	0,46	320	263
912	90,1	30,9 M	4,86	150	0,44	343	215
913	83,6	28,9 Ž	4,40	127	0,37	346	162
914	83,3	29,9 M	4,97	149	0,41	359	201
915	82,4	29,4 Ž	4,76	140	0,39	357	199
916	88,6	31,7 M	5,00	159	0,44	358	288
917	81,9	28,7 M	5,46	157	0,45	350	269
918	78,9	27,6 M	5,09	140	0,40	350	165
919	83,8	31,4 M	4,86	153	0,41	375	206
920	70,4	23,7 Ž	4,65	110	0,33	337	203
921	75,4	27,5 M	5,51	152	0,42	365	238
922	79,5	26,8 M	5,00	134	0,40	337	294
923	70,2	22,2 M	5,65	125	0,40	316	146
924	81,9	29,1 Ž	5,49	160	0,45	355	229
925	84,0	28,8 M	5,34	154	0,45	343	202
926	85,0	29,8 Ž	4,57	136	0,39	351	232
927	82,1	27,5 M	4,98	137	0,41	335	249
928	82,8	29,0 M	5,41	157	0,45	350	229
929	81,0	27,9 M	5,16	144	0,42	344	160
930	81,1	28,5 M	4,79	137	0,39	351	157
931	85,7	30,4 Ž	5,17	157	0,44	355	215
932	83,2	28,8 M	5,06	146	0,42	346	206
933	87,7	31,0 M	4,97	154	0,44	353	277
934	85,4	31,8 Ž	4,78	152	0,41	372	135
935	81,0	27,7 M	5,18	143	0,42	342	170

936	81,8	28,9 M	5,08	147	0,42	353	232
937	83,4	29,1 M	4,84	141	0,40	349	201
938	87,6	30,3 M	4,96	150	0,43	346	151
939	82,3	27,8 M	5,24	146	0,43	338	230
940	84,0	29,5 Ž	4,98	147	0,42	351	173
941	81,1	27,6 M	5,56	153	0,45	340	236
942	83,5	29,6 M	5,11	151	0,43	354	256
943	84,6	28,2 M	4,53	128	0,38	333	325
944	83,2	28,5 M	4,71	134	0,39	343	162
945	84,7	29,8 M	5,02	150	0,43	352	160
946	83,2	29,3 Ž	4,46	131	0,37	352	283
947	81,1	28,0 M	4,86	136	0,39	345	285
948	88,1	30,8 M	5,11	157	0,45	350	190
949	84,1	29,6 Ž	4,90	145	0,41	352	312
950	82,9	28,8 M	5,26	151	0,44	347	289
951	84,7	29,5 M	4,85	143	0,41	348	252
952	88,0	31,0 M	5,00	155	0,44	352	290
953	84,9	29,8 Ž	4,44	132	0,38	351	142
954	82,4	27,9 Ž	4,75	133	0,39	339	140
955	85,0	28,7 M	4,46	128	0,38	338	306
956	82,7	28,8 M	4,82	139	0,40	348	235
957	82,7	27,8 M	4,51	125	0,37	336	250
958	83,8	28,8 Ž	5,00	144	0,42	344	290
959	84,0	28,9 M	4,44	128	0,37	344	142
960	83,8	28,4 Ž	4,85	138	0,41	339	264
961	81,1	27,4 M	4,85	133	0,39	338	135
962	79,6	25,8 Ž	4,61	119	0,37	324	182
963	81,2	27,0 M	5,02	136	0,41	333	154
964	83,2	28,2 M	4,81	136	0,40	339	183
965	87,7	30,3 Ž	4,44	135	0,39	345	174
966	83,3	28,4 M	4,53	129	0,38	341	240
967	84,4	28,1 M	4,91	138	0,41	333	192
968	86,4	29,1 Ž	4,51	131	0,39	337	265
969	69,9	22,9 M	5,22	120	0,36	328	169
970	84,2	29,8 Ž	4,68	139	0,39	354	329
971	82,6	29,2 M	5,15	150	0,43	354	169
972	87,3	32,7 M	4,81	157	0,42	375	234
973	87,3	31,6 M	4,86	154	0,42	362	186
974	83,5	30,8 Ž	4,39	135	0,37	369	278
975	85,8	30,0 M	5,31	159	0,46	350	209
976	83,8	30,6 M	4,97	152	0,42	365	259
977	83,1	29,9 M	5,18	155	0,43	360	321
978	81,5	27,2 Ž	4,64	126	0,38	334	143
979	82,4	29,3 Ž	4,51	132	0,37	356	265
980	90,1	31,5 M	5,01	158	0,45	350	166
981	83,5	29,2 M	4,58	134	0,38	350	294
982	90,3	31,5 M	5,13	162	0,46	349	235
983	87,2	30,3 Ž	4,74	144	0,41	347	263

984	90,3	31,5 M	4,71	148	0,43	349	281
985	82,7	28,8 M	4,45	128	0,37	348	233
986	83,8	29,6 M	4,94	146	0,41	353	178
987	86,3	29,1 M	5,08	148	0,44	337	254
988	75,2	24,5 Ž	4,98	122	0,37	326	328
989	83,3	28,3 M	5,37	152	0,45	340	339
990	87,1	29,3 M	4,68	137	0,41	336	231
991	84,5	29,7 M	5,14	153	0,43	351	296
992	82,2	27,9 M	5,11	143	0,42	339	193
993	88,9	31,3 Ž	4,74	148	0,42	352	291
994	86,6	30,4 M	4,64	141	0,40	351	245
995	79,6	29,1 Ž	4,85	141	0,39	366	264
996	75,4	27,6 Ž	4,78	132	0,36	366	126
997	85,4	29,9 M	4,94	148	0,42	350	203
998	79,2	29,2 M	4,86	142	0,38	369	169
999	83,9	29,5 Ž	4,78	141	0,40	352	211
1000	80,1	26,5 Ž	4,94	131	0,40	331	220
1001	82,4	27,8 Ž	4,79	133	0,39	337	199
1002	88,4	29,7 Ž	5,15	153	0,46	336	295
1003	86,4	30,2 M	5,26	159	0,45	350	272
1004	83,3	27,6 M	5,20	144	0,43	331	166
1005	87,0	30,8 M	4,72	145	0,41	354	138
1006	85,9	29,0 M	5,56	161	0,48	338	305
1007	88,4	30,4 M	5,44	165	0,48	344	351
1008	88,1	30,6 Ž	5,12	157	0,45	347	213
1009	85,9	28,6 M	5,01	143	0,43	333	137
1010	79,7	27,4 Ž	4,92	135	0,39	344	205
1011	83,0	28,2 Ž	4,80	135	0,40	340	293
1012	79,6	25,8 M	4,92	127	0,39	324	196
1013	90,8	30,7 Ž	4,57	140	0,41	338	170
1014	84,0	28,1 M	5,23	147	0,44	335	220
1015	84,5	29,6 M	4,94	146	0,42	350	189
1016	86,0	28,5 Ž	4,30	123	0,37	331	241
1017	85,6	27,7 M	4,88	135	0,42	324	223
1018	87,8	29,0 M	5,80	168	0,51	330	272
1019	85,2	28,3 M	5,27	149	0,45	332	242
1020	86,0	28,6 M	5,21	149	0,45	333	230
1021	83,4	28,0 M	5,21	146	0,43	336	196
1022	83,8	29,0 Ž	4,76	138	0,40	346	199
1023	83,4	28,0 M	5,00	140	0,42	336	288
1024	88,5	32,1 M	4,75	152	0,42	363	203
1025	87,9	32,2 Ž	4,99	161	0,44	366	259
1026	87,6	31,2 M	5,22	163	0,46	356	201
1027	89,4	34,5 M	5,26	181	0,47	386	289
1028	85,4	28,7 M	4,85	139	0,41	336	252
1029	82,7	27,3 Ž	4,79	131	0,40	330	230
1030	88,1	29,1 M	5,46	159	0,48	330	265
1031	88,6	29,4 M	5,38	158	0,48	332	269

1032	85,3	28,5 M	4,99	142	0,43	334	270
1033	83,7	29,5 M	4,88	144	0,41	352	185
1034	84,0	29,1 M	4,89	142	0,41	346	189
1035	70,9	21,2 Ž	4,98	106	0,35	299	328
1036	85,0	27,2 M	5,37	146	0,46	320	339
1037	82,4	27,4 Ž	4,78	131	0,39	333	126
1038	85,3	29,5 M	4,94	146	0,42	346	203
1039	85,9	29,0 M	4,86	141	0,42	338	169
1040	86,8	29,9 Ž	4,78	143	0,41	344	211
1041	88,3	30,8 M	5,37	165	0,47	349	261
1042	83,7	28,7 Ž	4,98	143	0,42	343	197
1043	84,9	29,8 M	5,32	159	0,45	351	237
1044	79,9	26,8 M	5,46	146	0,44	335	256
1045	87,6	30,8 M	4,88	150	0,43	352	227
1046	81,6	27,7 M	4,51	125	0,37	339	252
1047	82,6	28,5 M	4,83	138	0,40	345	197
1048	82,8	29,0 Ž	4,69	136	0,39	350	268
1049	81,8	28,3 M	5,07	143	0,41	346	218
1050	82,6	29,2 M	5,00	146	0,41	354	250
1051	82,4	27,5 M	5,77	159	0,48	334	238
1052	87,8	31,2 M	5,38	168	0,47	355	213
1053	92,3	32,3 M	4,95	160	0,46	350	162
1054	82,4	28,5 M	4,56	130	0,38	346	214
1055	81,1	27,4 Ž	4,98	136	0,40	338	197
1056	87,9	30,3 M	5,32	161	0,47	345	237
1057	84,1	29,5 M	4,94	146	0,42	351	270
1058	90,5	30,9 M	4,88	151	0,44	341	235
1059	85,1	29,3 M	4,86	142	0,41	344	239
1060	85,8	28,0 Ž	5,40	151	0,46	326	221
1061	86,5	28,6 M	4,89	140	0,42	331	185
1062	88,9	30,3 M	4,65	141	0,41	341	205
1063	86,9	30,2 M	4,85	146	0,42	348	119
1064	88,4	29,4 M	4,76	140	0,42	333	228
1065	83,9	29,0 Ž	4,80	139	0,40	346	293
1066	86,6	30,0 M	4,92	148	0,43	346	196
1067	88,1	30,9 M	5,15	159	0,45	351	192
1068	85,9	29,9 M	4,94	148	0,42	348	192
1069	85,3	30,6 M	5,25	161	0,45	359	314
1070	92,2	30,4 Ž	4,57	139	0,42	330	170
1071	91,7	32,3 M	5,20	168	0,48	352	199
1072	87,7	30,1 M	4,98	150	0,44	343	228
1073	80,9	26,6 M	4,86	129	0,39	329	242
1074	85,7	29,0 M	4,95	144	0,42	338	218
1075	83,8	29,1 M	4,92	143	0,41	347	262
1076	86,7	28,9 Ž	4,99	144	0,43	333	196
1077	87,7	29,1 M	5,04	147	0,44	332	234
1078	88,1	29,4 M	5,25	154	0,46	334	314
1079	92,0	29,0 M	5,00	145	0,46	315	288

1080	84,2	28,2 Ž	5,46	154	0,46	335	269
1081	88,7	30,6 M	5,09	156	0,45	345	165
1082	84,6	27,3 Ž	4,86	133	0,41	323	206
1083	83,4	29,3 M	4,65	136	0,39	351	203
1084	82,1	30,9 M	5,51	170	0,45	376	238
1085	85,3	32,0 M	5,00	160	0,43	375	294
1086	83,8	32,0 Ž	4,03	129	0,34	382	244
1087	86,3	32,3 M	5,18	167	0,45	374	321
1088	84,9	32,2 M	4,64	149	0,39	379	143
1089	83,6	29,1 Ž	4,51	131	0,38	348	265
1090	88,0	32,0 M	4,76	152	0,42	364	235
1091	83,4	29,9 M	5,37	161	0,45	359	339
1092	82,6	29,5 Ž	4,68	138	0,39	357	231
1093	83,3	30,2 M	5,00	151	0,42	363	256
1094	85,6	32,6 M	4,93	161	0,42	381	224
1095	83,0	31,1 Ž	4,69	146	0,39	375	309
1096	81,7	29,3 M	4,56	134	0,37	359	141
1097	82,2	30,5 Ž	4,52	138	0,37	371	192
1098	79,7	30,0 M	4,98	149	0,40	376	258
1099	86,3	33,0 M	5,12	169	0,44	382	250
1100	87,8	33,8 M	4,84	164	0,42	385	167
1101	80,0	30,5 M	4,58	140	0,37	381	168
1102	77,9	29,2 Ž	4,85	142	0,38	375	201
1103	79,8	30,5 Ž	4,57	139	0,36	382	152
1104	82,5	31,2 M	4,90	153	0,40	378	312
1105	82,7	30,9 M	5,26	163	0,44	374	289
1106	82,4	29,3 M	4,85	142	0,40	356	252
1107	83,9	31,8 Ž	4,79	152	0,40	379	230
1108	81,2	30,1 M	5,46	164	0,44	371	265
1109	82,7	31,2 M	4,99	156	0,41	377	261
1110	88,9	36,6 Ž	4,59	168	0,41	412	277
1111	83,6	31,5 M	4,95	156	0,41	377	212
1112	84,4	31,0 Ž	4,56	141	0,38	367	243
1113	83,1	30,1 M	4,87	147	0,40	362	205
1114	84,8	32,7 Ž	4,37	143	0,37	386	175
1115	84,4	31,7 M	4,73	150	0,40	376	274
1116	82,5	30,2 Ž	5,20	157	0,43	366	160
1117	79,9	29,7 M	5,19	154	0,41	372	203
1118	82,1	30,2 Ž	4,73	143	0,39	368	198
1119	84,7	32,2 M	5,08	164	0,43	380	187
1120	79,2	29,5 M	4,63	137	0,37	372	144
1121	79,8	29,2 M	5,27	154	0,42	366	176
1122	85,5	31,9 Ž	4,22	135	0,36	373	308
1123	86,5	31,6 Ž	4,77	151	0,41	365	220
1124	83,9	31,1 M	4,84	151	0,41	371	261
1125	84,6	32,9 M	4,86	160	0,41	389	136
1126	85,3	31,0 Ž	4,77	148	0,41	363	157
1127	87,3	32,8 M	5,11	168	0,45	376	147

1128	79,7	29,9 M	4,74	142	0,38	375	200
1129	84,6	30,9 M	5,32	164	0,45	365	209
1130	77,5	26,6 Ž	5,40	144	0,42	343	221
1131	78,5	26,1 M	4,89	128	0,38	332	185
1132	82,4	30,0 M	4,65	140	0,38	364	205
1133	85,9	31,6 Ž	4,85	153	0,42	368	119
1134	82,1	30,9 M	4,76	147	0,39	376	228
1135	82,7	29,5 M	4,96	146	0,41	357	145
1136	84,4	31,4 Ž	4,31	135	0,36	372	316
1137	84,4	31,2 Ž	4,37	136	0,37	370	324
1138	80,7	29,4 M	5,09	150	0,41	364	190
1139	83,3	30,6 M	5,05	155	0,42	367	195
1140	82,9	30,0 Ž	4,50	135	0,37	362	231
1141	81,0	29,0 M	4,96	144	0,40	358	202
1142	79,2	27,7 M	4,67	129	0,37	350	183
1143	84,2	29,4 M	5,02	148	0,42	349	187
1144	82,9	30,8 Ž	4,91	151	0,41	372	298
1145	84,7	32,5 M	4,79	156	0,41	384	216
1146	81,0	29,7 M	4,65	138	0,38	367	274
1147	84,5	31,6 M	4,92	155	0,42	374	216
1148	84,9	32,0 Ž	4,85	155	0,41	377	234
1149	81,7	29,4 M	4,57	134	0,37	360	150
1150	85,9	30,7 M	5,04	155	0,43	357	226
1151	87,3	33,3 M	5,38	179	0,47	381	293
1152	80,0	30,3 M	5,32	161	0,43	379	256
1153	81,9	31,0 Ž	5,05	157	0,41	379	192
1154	80,4	30,3 M	5,50	167	0,44	377	163
1155	79,8	29,5 Ž	5,15	152	0,41	370	216
1156	81,7	30,3 M	5,50	167	0,45	371	190
1157	84,0	31,0 Ž	4,03	125	0,34	369	244
1158	81,5	30,2 Ž	4,80	145	0,39	371	215
1159	79,6	29,1 Ž	4,68	136	0,37	366	305
1160	84,4	32,3 M	5,23	169	0,44	383	308
1161	82,7	30,3 M	5,20	158	0,43	366	318
1162	81,3	30,5 M	4,87	149	0,40	375	307
1163	81,6	30,9 Ž	5,10	158	0,42	379	238
1164	82,0	30,2 M	5,21	157	0,43	368	110
1165	84,4	30,4 M	5,17	157	0,44	360	184
1166	83,8	30,9 Ž	4,86	150	0,41	369	213
1167	81,5	30,7 M	5,24	161	0,43	377	185
1168	77,0	27,9 M	5,10	142	0,39	362	209
1169	81,9	30,9 Ž	4,75	147	0,39	377	203
1170	82,4	30,6 M	4,99	153	0,41	371	259
1171	83,5	31,5 Ž	4,28	135	0,36	377	127
1172	80,1	29,8 M	4,71	140	0,38	372	191
1173	83,3	31,5 M	4,40	139	0,37	378	166
1174	81,1	29,4 M	4,93	145	0,40	363	121
1175	83,1	30,7 Ž	4,54	139	0,38	369	146

1176	81,9	29,0 Ž	4,76	138	0,39	354	304
1177	74,4	26,0 M	5,48	142	0,41	349	209
1178	80,4	29,3 M	5,02	147	0,40	364	143
1179	79,3	30,3 M	4,82	146	0,38	382	134
1180	88,5	29,5 Ž	5,07	150	0,45	333	113
1181	77,4	28,7 M	5,21	150	0,40	371	110
1182	82,0	31,2 M	5,17	161	0,42	380	184
1183	79,4	28,9 M	5,06	146	0,40	364	180
1184	74,8	25,4 M	4,58	116	0,34	340	211
1185	82,7	32,0 M	4,80	154	0,40	387	222
1186	80,9	30,9 Ž	4,25	131	0,34	382	252
1187	78,1	28,3 M	5,48	155	0,43	362	237
1188	79,3	29,5 Ž	4,54	134	0,36	372	123
1189	79,8	28,5 M	5,13	146	0,41	357	216
1190	76,5	27,9 Ž	4,57	128	0,35	365	308
1191	78,8	30,0 Ž	4,14	124	0,33	381	240
1192	81,3	30,1 M	4,73	142	0,38	370	134
1193	78,5	28,9 M	5,08	147	0,40	368	141
1194	81,4	29,4 Ž	4,47	131	0,36	361	223
1195	77,7	28,4 M	4,54	129	0,35	366	200
1196	78,7	29,8 M	4,89	146	0,38	379	209
1197	77,5	28,9 M	5,02	145	0,39	373	200
1198	79,5	28,7 Ž	5,31	152	0,42	361	260
1199	77,0	28,9 M	5,19	150	0,40	375	362
1200	77,4	28,6 M	4,97	142	0,38	370	201
1201	74,9	25,8 M	4,98	128	0,37	344	201
1202	83,0	32,7 M	5,30	173	0,44	394	106
1203	78,3	28,2 Ž	4,82	136	0,38	360	134
1204	80,8	28,9 M	5,07	147	0,41	358	113
1205	80,7	31,2 Ž	4,21	131	0,34	387	146
1206	83,4	32,9 M	4,92	162	0,41	394	198
1207	78,9	30,9 M	5,05	156	0,40	392	233
1208	81,2	30,9 M	4,74	146	0,38	381	154
1209	81,4	30,7 Ž	4,66	143	0,38	377	232
1210	77,0	28,8 M	5,66	163	0,44	374	248
1211	80,8	30,3 M	5,23	158	0,42	375	309
1212	78,4	29,2 M	5,06	148	0,40	372	209
1213	79,4	30,0 Ž	4,67	140	0,37	378	129
1214	76,7	28,0 M	5,20	146	0,40	365	203
1215	80,6	30,0 M	5,19	156	0,42	372	99
1216	81,1	30,9 Ž	4,75	147	0,39	381	147
1217	78,9	29,6 M	5,49	163	0,43	375	144
1218	81,8	30,2 M	5,26	159	0,43	369	150
1219	82,4	31,3 M	5,08	159	0,42	380	163
1220	80,7	29,1 M	4,56	133	0,37	361	188
1221	77,3	28,7 Ž	4,80	138	0,37	371	206
1222	75,7	28,0 Ž	4,72	132	0,36	370	245
1223	79,3	29,9 Ž	4,31	129	0,34	377	316



1224	78,6	28,5 Ž	4,37	125	0,34	363	324
1225	85,0	31,4 M	5,09	160	0,43	369	190
1226	80,4	30,6 M	5,05	155	0,41	381	195
1227	78,7	28,7 M	5,14	148	0,40	365	280
1228	78,5	28,9 Ž	4,60	133	0,36	368	316
1229	81,7	27,3 M	5,13	140	0,42	334	178
1230	88,0	32,4 M	4,46	145	0,39	368	194
1231	84,4	29,7 Ž	4,35	129	0,37	352	271
1232	84,9	28,8 M	4,83	139	0,41	339	319
1233	80,0	31,4 M	4,90	154	0,39	393	247
1234	77,8	27,0 Ž	4,99	135	0,39	347	303
1235	87,6	30,0 M	5,18	155	0,45	342	276
1236	83,4	30,6 M	4,67	143	0,39	367	315
1237	78,3	27,8 M	5,24	146	0,41	355	273
1238	80,3	28,8 M	4,81	139	0,39	359	271
1239	82,8	30,9 M	5,59	173	0,46	373	192
1240	81,9	32,3 Ž	4,75	153	0,39	394	220
1241	75,9	26,3 M	4,71	124	0,36	347	203
1242	83,4	30,9 Ž	4,84	150	0,40	371	266
1243	82,8	30,4 M	4,94	150	0,41	367	245
1244	79,5	30,0 M	5,16	155	0,41	377	192
1245	81,5	29,4 Ž	4,48	132	0,37	361	235
1246	80,6	29,2 M	5,31	155	0,43	362	187
1247	81,8	28,2 M	5,35	151	0,44	345	173
1248	77,4	27,8 Ž	4,61	128	0,36	359	388
1249	76,4	28,4 M	5,49	156	0,42	372	190
1250	79,0	28,8 M	5,79	167	0,46	365	205
1251	77,2	27,9 M	4,62	129	0,36	361	181
1252	78,9	28,1 M	5,33	150	0,42	356	223
1253	80,5	30,0 M	5,68	170	0,46	373	185
1254	85,7	29,1 Ž	4,64	135	0,40	340	278
1255	82,4	29,9 M	4,88	146	0,40	363	186
1256	85,2	31,6 M	5,64	178	0,48	371	257
1257	81,4	30,4 M	5,15	157	0,42	373	192
1258	81,9	29,1 M	5,30	154	0,43	355	314
1259	80,5	28,7 Ž	4,92	141	0,40	357	270
1260	79,7	29,7 M	5,17	154	0,41	373	285
1261	81,7	27,6 M	5,16	142	0,42	338	270
1262	79,2	29,6 Ž	5,36	159	0,42	374	190
1263	82,7	30,3 Ž	4,69	142	0,39	366	289
1264	80,8	29,5 M	5,21	154	0,42	365	233
1265	82,0	30,0 M	5,09	153	0,42	366	189
1266	83,2	30,0 Ž	4,79	144	0,40	361	255
1267	74,2	30,3 M	5,15	156	0,38	408	189
1268	80,4	27,9 M	5,23	146	0,42	347	178
1269	78,2	28,5 Ž	4,47	127	0,35	364	223
1270	77,8	29,4 M	4,89	144	0,38	378	209
1271	81,9	30,6 M	5,02	154	0,41	374	200

1272	82,5	30,7 M	5,31	163	0,44	372	260
1273	77,4	28,3 M	5,19	147	0,40	366	362
1274	81,2	31,0 Ž	4,21	131	0,34	382	273
1275	73,3	26,0 M	4,94	128	0,36	355	332
1276	77,5	29,0 M	4,91	142	0,38	374	293
1277	78,7	30,2 M	4,98	150	0,39	384	397
1278	78,5	29,1 M	4,84	141	0,38	371	218
1279	77,0	28,0 M	5,31	149	0,41	364	261
1280	74,7	26,5 M	5,29	140	0,40	355	304
1281	77,1	27,9 Ž	4,70	131	0,36	362	274
1282	76,2	27,9 M	4,85	135	0,37	366	252
1283	81,8	29,8 Ž	4,79	143	0,39	364	230
1284	80,7	28,5 M	5,46	156	0,44	353	265
1285	83,3	29,6 M	4,99	148	0,42	355	261
1286	80,5	28,9 M	4,59	133	0,37	359	277
1287	84,5	30,7 Ž	5,06	155	0,43	363	209
1288	80,9	28,5 M	4,61	131	0,37	352	182
1289	85,8	30,3 M	5,02	152	0,43	353	154
1290	80,7	27,8 Ž	4,81	134	0,39	344	183
1291	77,0	26,6 M	4,44	118	0,34	345	174
1292	74,3	26,5 Ž	4,53	120	0,34	357	240
1293	83,4	30,4 M	4,91	149	0,41	365	192
1294	77,4	27,7 M	4,57	127	0,35	358	152
1295	86,8	31,6 Ž	4,25	134	0,37	364	347
1296	82,9	30,2 Ž	4,70	142	0,39	364	204
1297	79,3	28,6 M	5,03	144	0,40	361	169
1298	80,8	29,4 M	5,44	160	0,44	364	246
1299	66,5	22,2 Ž	4,89	109	0,33	334	249
1300	80,6	29,6 M	4,47	132	0,36	367	181
1301	81,4	29,5 Ž	5,37	158	0,44	362	364
1302	79,4	28,7 M	5,21	150	0,41	361	250
1303	92,1	33,6 M	5,21	175	0,48	365	209
1304	79,2	27,8 Ž	5,30	147	0,42	351	273
1305	79,9	28,7 M	5,00	144	0,40	359	259
1306	80,6	28,8 M	5,57	160	0,45	357	239
1307	82,3	29,7 M	5,10	151	0,42	361	276
1308	81,2	29,7 M	5,15	153	0,42	366	216
1309	74,1	25,5 Ž	4,94	126	0,37	344	192
1310	82,1	29,0 M	5,25	152	0,43	353	314
1311	86,6	31,6 M	5,00	158	0,43	365	288
1312	82,1	29,0 Ž	5,46	158	0,45	353	269
1313	74,4	27,6 M	5,09	140	0,38	371	165
1314	86,6	36,1 M	4,86	175	0,42	417	206
1315	79,8	29,4 Ž	4,65	137	0,37	368	203
1316	78,9	29,8 M	5,51	164	0,43	378	238
1317	84,0	30,9 M	5,00	155	0,42	368	294
1318	89,5	32,1 M	5,65	181	0,51	359	146
1319	82,8	29,9 M	5,23	156	0,43	361	308

1320	78,6	28,7 Ž	4,68	134	0,37	365	329
1321	84,3	31,2 M	5,15	161	0,43	370	169
1322	84,3	31,9 M	4,81	153	0,41	378	234
1323	83,2	30,0 Ž	4,86	146	0,40	361	186
1324	84,1	31,1 M	5,24	163	0,44	370	185
1325	78,9	28,7 M	5,10	146	0,40	364	209
1326	82,9	30,7 M	4,75	146	0,39	370	203
1327	79,7	29,2 Ž	4,99	146	0,40	366	259
1328	83,1	30,5 M	5,22	159	0,43	367	201
1329	76,6	26,4 M	5,08	134	0,39	345	254
1330	78,5	27,2 M	5,10	139	0,40	346	195
1331	84,2	31,1 M	4,84	151	0,41	369	314
1332	83,4	31,8 Ž	4,39	140	0,37	381	278
1333	89,1	32,1 Ž	4,74	152	0,42	360	263
1334	79,3	29,2 M	5,06	148	0,40	368	206
1335	82,1	34,4 Ž	4,97	171	0,41	419	277
1336	80,6	29,8 M	5,26	157	0,42	370	226
1337	79,6	28,8 M	5,09	147	0,41	362	263
1338	86,7	32,2 M	5,22	168	0,45	371	148
1339	81,8	29,3 M	4,81	141	0,39	358	220
1340	80,4	28,1 M	5,27	148	0,42	350	157
1341	80,7	29,2 M	5,53	161	0,45	362	340
1342	78,7	29,7 Ž	4,81	143	0,38	377	192
1343	78,1	28,7 Ž	4,11	118	0,32	367	335
1344	83,9	30,9 M	4,72	146	0,40	368	200
1345	81,1	29,2 M	5,42	158	0,44	360	214
1346	83,8	29,8 Ž	5,13	153	0,43	356	251
1347	83,1	30,3 M	4,88	148	0,41	365	202
1348	81,4	30,9 Ž	5,11	158	0,42	380	405
1349	78,5	28,6 M	5,37	154	0,42	364	261
1350	78,4	28,2 M	5,20	147	0,41	360	177
1351	83,1	30,5 M	5,27	161	0,44	367	158
1352	80,4	28,8 M	5,38	155	0,43	358	269
1353	81,1	30,2 Ž	4,99	151	0,40	372	270
1354	79,5	28,8 M	4,88	141	0,39	362	185
1355	80,0	29,3 M	4,89	143	0,39	366	189
1356	83,1	30,9 M	4,74	146	0,39	372	219
1357	79,2	28,7 M	5,01	144	0,40	362	147
1358	78,9	27,5 Ž	4,97	137	0,39	349	306
1359	79,1	29,5 Ž	4,78	141	0,38	373	377
1360	80,0	31,5 Ž	4,46	140	0,36	394	283
1361	85,9	31,1 M	4,86	151	0,42	362	285
1362	79,2	28,4 M	5,11	145	0,40	359	190
1363	84,0	31,5 M	5,02	158	0,42	375	160
1364	85,9	31,1 M	4,65	145	0,40	362	182
1365	79,1	29,5 Ž	4,96	146	0,39	373	143
1366	78,9	27,5 M	5,06	139	0,40	349	238
1367	82,1	29,5 M	5,38	159	0,44	359	310

1368	75,8	27,6 M	5,04	139	0,38	364	226
1369	85,0	31,9 M	5,32	170	0,45	375	256
1370	78,8	29,3 M	5,38	158	0,42	372	293
1371	88,2	33,0 Ž	4,54	150	0,40	374	171
1372	86,4	32,4 M	5,10	165	0,44	375	270
1373	83,7	29,6 Ž	4,66	138	0,39	354	273
1374	82,8	29,9 M	5,29	158	0,44	361	157
1375	81,7	31,2 Ž	4,80	150	0,39	382	206
1376	86,4	30,8 Ž	4,72	145	0,41	356	245
1377	82,9	28,8 Ž	4,31	124	0,36	347	316
1378	76,8	27,8 M	5,05	140	0,39	362	195
1379	83,4	33,4 M	5,14	172	0,43	400	280
1380	81,0	30,8 Ž	4,34	134	0,35	380	201
1381	81,7	30,0 M	4,80	144	0,39	367	219
1382	79,7	28,8 Ž	4,76	137	0,38	361	235
1383	81,4	29,7 M	4,99	148	0,41	365	239
1384	80,9	29,5 M	4,51	133	0,36	365	186
1385	79,7	28,4 M	4,95	141	0,39	356	190
1386	85,3	30,4 Ž	5,20	158	0,44	356	176
1387	85,8	30,4 M	5,05	154	0,43	354	316
1388	81,5	28,8 Ž	4,38	126	0,36	353	148
1389	82,6	29,3 M	4,46	131	0,37	355	194
1390	79,7	29,3 Ž	4,37	128	0,35	368	324
1391	79,1	30,4 M	5,09	155	0,40	384	190
1392	78,2	29,0 M	5,05	146	0,39	371	195
1393	83,0	30,3 Ž	4,36	132	0,36	365	167
1394	78,8	30,2 M	5,23	158	0,41	383	222
1395	85,5	31,6 M	5,35	169	0,46	370	261
1396	79,5	29,5 Ž	4,60	136	0,37	371	234
1397	83,5	30,1 M	5,04	152	0,42	360	211
1398	79,5	31,8 M	5,50	175	0,44	400	278
1399	85,2	31,3 M	5,53	173	0,47	367	345
1400	87,1	27,6 M	5,16	142	0,45	317	270
1401	80,9	30,4 Ž	5,36	163	0,43	376	190
1402	98,3	32,9 Ž	4,69	154	0,46	335	289
1403	89,3	38,3 M	5,21	200	0,47	429	233
1404	79,1	28,8 M	4,59	132	0,36	364	278
1405	83,3	29,7 M	4,98	148	0,41	357	397
1406	82,2	31,3 Ž	4,84	151	0,40	381	218
1407	77,2	28,5 M	5,31	151	0,41	369	261
1408	64,4	19,9 Ž	4,96	99	0,32	309	263
1409	82,1	32,2 M	5,02	162	0,41	392	279
1410	81,9	29,5 M	4,61	136	0,38	360	283
1411	83,3	31,3 M	4,85	152	0,40	376	199
1412	77,2	28,5 M	5,18	148	0,40	369	321
1413	79,6	28,0 M	4,64	130	0,37	352	143
1414	81,5	29,4 M	4,51	133	0,37	361	265
1415	81,3	29,5 M	5,21	154	0,42	363	233

1416	81,9	30,4 M	4,59	140	0,38	371	278
1417	85,0	30,4 Ž	4,65	141	0,40	358	258
1418	84,0	30,3 M	4,65	141	0,39	361	188
1419	81,1	29,3 Ž	4,67	137	0,38	361	198
1420	91,1	32,7 M	4,87	159	0,44	359	236
1421	84,4	32,6 M	5,15	168	0,43	386	204
1422	80,9	30,4 M	5,00	152	0,40	376	245
1423	78,3	28,9 Ž	4,62	134	0,36	369	208
1424	81,1	31,0 M	4,92	153	0,40	382	223
1425	83,1	32,0 Ž	5,23	167	0,43	385	275
1426	79,8	29,8 M	4,68	139	0,37	373	353
1427	80,6	29,0 M	4,97	144	0,40	360	259
1428	82,1	30,7 M	4,71	145	0,39	374	281
1429	81,9	29,0 Ž	4,45	129	0,36	354	233
1430	89,9	33,7 M	4,94	166	0,44	375	178
1431	85,0	31,3 M	5,01	157	0,43	368	166
1432	80,5	29,3 Ž	4,58	134	0,37	364	294
1433	78,3	26,9 M	5,03	135	0,39	344	169
1434	77,7	27,5 M	5,44	150	0,42	354	246
1435	82,2	29,9 M	4,89	146	0,40	364	249
1436	83,2	30,9 Ž	4,48	138	0,37	371	270
1437	79,0	28,7 M	4,29	123	0,34	363	189
1438	75,3	26,5 M	5,63	149	0,42	352	193
1439	79,0	28,7 Ž	5,30	152	0,42	363	273
1440	80,9	28,4 M	5,00	142	0,40	351	259
1441	84,3	31,0 M	5,57	173	0,47	368	239
1442	83,7	30,7 M	5,10	157	0,43	367	276
1443	80,9	28,8 Ž	4,80	138	0,39	356	293
1444	82,8	30,8 M	4,92	152	0,41	372	196
1445	83,0	29,4 M	5,15	151	0,43	354	192
1446	82,9	30,4 Ž	4,94	150	0,41	367	192
1447	84,9	32,2 M	5,25	169	0,45	379	314
1448	79,3	27,9 M	5,63	157	0,45	352	193
1449	85,7	30,3 Ž	5,36	162	0,46	354	239
1450	81,5	30,0 M	5,33	160	0,43	368	269
1451	85,9	32,1 M	4,98	160	0,43	374	214
1452	82,3	35,2 Ž	4,80	169	0,40	428	97
1453	85,7	34,6 M	5,25	182	0,45	404	301
1454	83,7	29,0 M	4,86	141	0,41	346	186
1455	85,3	31,3 Ž	4,39	137	0,37	367	278
1456	85,1	30,5 Ž	4,74	145	0,40	358	263
1457	79,6	29,1 M	5,06	147	0,40	366	206
1458	83,9	31,5 Ž	5,04	159	0,42	375	199
1459	89,9	32,4 M	5,37	174	0,48	360	149
1460	83,3	29,9 M	5,40	161	0,45	359	236
1461	84,8	33,1 Ž	4,92	163	0,42	390	195
1462	82,4	30,0 M	5,22	157	0,43	364	312
1463	80,8	29,1 M	5,08	148	0,41	360	163

1464	82,2	29,1 M	5,39	157	0,44	354	200
1465	83,6	29,2 M	4,99	146	0,42	349	224
1466	85,6	31,7 Ž	4,11	130	0,35	370	335
1467	85,8	31,9 M	4,72	151	0,40	372	200
1468	78,4	26,8 M	5,42	145	0,42	342	214
1469	80,5	27,9 M	5,13	143	0,41	347	251
1470	86,2	29,7 Ž	5,09	151	0,44	345	219
1471	83,7	28,8 M	5,34	154	0,45	344	202
1472	83,3	28,9 M	4,57	132	0,38	347	232
1473	89,0	31,4 Ž	4,98	156	0,44	353	249
1474	81,1	28,7 M	5,41	155	0,44	354	229
1475	78,9	27,1 M	5,16	140	0,41	343	160
1476	84,3	29,2 M	4,79	140	0,40	346	157
1477	86,1	29,9 M	4,98	149	0,43	347	264
1478	80,4	26,8 Ž	4,52	121	0,36	333	291
1479	84,9	30,4 Ž	4,97	151	0,42	358	306
1480	91,0	31,8 Ž	5,58	177	0,51	349	233
1481	83,4	28,7 M	5,10	146	0,43	344	327
1482	79,4	29,2 M	4,45	130	0,35	368	213
1483	83,0	28,7 M	5,42	156	0,45	346	270
1484	79,5	28,4 Ž	5,20	148	0,41	357	166
1485	84,0	29,2 M	5,11	149	0,43	348	190
1486	85,1	28,7 M	5,02	144	0,43	337	160
1487	82,0	78,9 Ž	4,35	343	0,36	962	193
1488	83,8	29,2 M	5,56	162	0,47	348	236
1489	80,5	29,0 M	5,11	148	0,41	360	256
1490	85,1	31,2 Ž	4,53	141	0,39	367	325
1491	84,6	29,5 M	4,71	139	0,40	349	162
1492	81,5	27,9 M	4,32	121	0,35	342	223
1493	79,4	27,2 Ž	4,54	123	0,36	343	299
1494	81,3	27,9 Ž	4,34	121	0,35	343	201
1495	68,2	20,0 M	4,80	96	0,33	293	219
1496	83,4	31,0 Ž	4,76	148	0,40	372	235
1497	81,6	28,1 M	4,99	140	0,41	344	239
1498	66,8	21,4 M	5,92	127	0,40	320	186
1499	80,5	27,1 M	4,36	118	0,35	337	167
1500	78,7	27,6 Ž	4,24	117	0,33	351	158
1501	78,8	26,9 M	4,57	123	0,36	341	264
1502	85,7	30,6 M	5,48	168	0,47	357	329
1503	80,6	29,0 M	5,01	145	0,40	360	137
1504	85,4	30,9 Ž	4,83	149	0,41	362	263
1505	83,4	29,3 M	4,88	143	0,41	351	240
1506	76,2	27,4 M	5,35	147	0,41	360	261
1507	86,7	31,4 Ž	4,60	144	0,40	362	234
1508	79,4	27,9 M	5,04	141	0,40	351	211
1509	79,8	26,9 M	4,62	124	0,37	337	215
1510	81,7	29,2 M	4,89	143	0,40	357	141
1511	84,9	29,0 Ž	4,33	126	0,37	342	288

1512	83,3	28,8 M	4,64	134	0,39	346	143
1513	81,8	27,0 Ž	4,51	122	0,37	330	265
1514	89,2	31,0 M	5,22	162	0,47	348	169
1515	84,0	28,4 M	5,21	148	0,44	338	157
1516	82,4	27,3 M	5,21	142	0,43	331	198
1517	86,5	32,1 M	5,11	164	0,44	371	267
1518	91,8	30,0 M	5,13	154	0,47	327	94
1519	90,3	29,4 M	4,90	144	0,44	326	300
1520	91,1	31,0 Ž	5,33	165	0,48	340	188
1521	95,0	32,8 M	4,76	156	0,45	345	304
1522	88,7	28,8 Ž	4,66	134	0,41	324	255
1523	87,6	28,5 Ž	4,84	138	0,42	325	266
1524	92,3	32,0 M	4,94	158	0,45	346	245
1525	90,4	30,2 M	5,16	156	0,46	335	192
1526	90,8	31,3 Ž	4,48	140	0,40	344	235
1527	90,6	30,1 M	5,31	160	0,48	333	187
1528	86,9	29,2 M	5,35	156	0,46	335	173
1529	96,6	31,2 M	4,61	144	0,44	323	388
1530	89,1	29,5 M	5,19	153	0,46	330	177
1531	97,0	30,6 M	4,97	152	0,48	315	187
1532	100,4	36,2 Ž	4,28	155	0,42	360	153
1533	93,0	32,9 M	4,89	161	0,45	354	220
1534	96,6	32,5 Ž	4,83	157	0,46	336	126
1535	93,1	31,0 M	5,22	162	0,48	333	265
1536	96,6	31,6 M	4,59	145	0,44	327	142
1537	91,2	30,4 Ž	5,20	158	0,47	333	250
1538	87,4	27,9 M	5,49	153	0,48	319	190
1539	87,1	26,9 M	5,79	156	0,50	310	205
1540	91,5	29,9 Ž	4,62	138	0,42	326	181
1541	92,3	30,2 M	5,33	161	0,49	327	223
1542	90,4	28,3 M	5,68	161	0,51	314	185
1543	97,4	31,8 M	4,75	151	0,46	326	148
1544	90,4	29,6 M	5,34	158	0,48	327	212
1545	83,8	28,5 Ž	5,27	150	0,44	339	249
1546	87,3	29,1 M	5,32	155	0,46	334	230
1547	94,0	30,0 M	5,23	157	0,49	319	175
1548	84,9	29,2 M	5,27	154	0,44	345	240
1549	85,8	28,3 Ž	4,98	141	0,42	330	188
1550	86,7	29,6 M	4,83	143	0,41	341	172
1551	81,6	28,1 M	5,41	152	0,44	345	202
1552	83,7	27,8 M	5,03	140	0,42	333	208
1553	91,1	30,0 M	4,83	145	0,44	330	187
1554	85,5	28,9 M	5,77	167	0,49	339	238
1555	89,6	30,9 M	5,38	166	0,48	344	213
1556	91,5	30,7 Ž	4,95	152	0,45	336	162
1557	93,5	31,4 M	4,56	143	0,42	336	214
1558	87,0	30,7 M	4,85	149	0,42	353	189
1559	88,9	29,8 Ž	5,27	157	0,46	335	283

1560	87,9	30,1 M	4,99	150	0,43	342	243
1561	86,2	29,4 M	5,13	151	0,44	342	242
1562	84,2	28,0 M	5,35	150	0,45	333	153
1563	88,1	30,1 Ž	5,85	176	0,51	342	242
1564	83,7	30,5 M	5,07	154	0,42	364	216
1565	81,9	30,0 Ž	5,06	152	0,41	367	209
1566	85,1	32,6 M	4,61	150	0,39	383	182
1567	82,2	30,5 M	5,02	153	0,41	371	154
1568	84,1	31,6 Ž	4,81	152	0,40	376	183
1569	84,3	32,5 M	4,44	144	0,37	386	174
1570	88,1	33,9 M	4,53	154	0,39	385	240
1571	81,8	31,4 M	4,91	154	0,40	384	192
1572	81,5	29,4 Ž	4,87	143	0,40	361	397
1573	81,3	29,5 M	4,85	143	0,39	363	152
1574	77,2	28,5 M	4,54	129	0,35	369	278
1575	79,6	28,0 M	5,32	149	0,42	352	329
1576	82,1	32,2 Ž	5,38	173	0,44	392	169
1577	81,9	29,5 M	4,78	141	0,39	360	192
1578	83,3	31,3 M	4,46	140	0,37	376	239
1579	81,9	30,4 Ž	4,86	148	0,40	371	276
1580	85,0	30,4 M	5,11	155	0,43	358	216
1581	81,9	29,0 M	5,10	148	0,42	354	200
1582	74,4	26,0 Ž	5,62	146	0,42	349	260
1583	80,4	29,3 M	4,71	138	0,38	364	206
1584	79,3	30,3 M	4,32	131	0,34	382	277
1585	82,2	31,3 Ž	4,68	146	0,38	381	186
1586	77,2	28,5 M	5,15	147	0,40	369	170
1587	89,3	38,3 M	5,17	198	0,46	429	232
1588	79,1	28,8 M	4,71	136	0,37	364	234
1589	83,3	29,7 Ž	4,74	141	0,39	357	293
1590	80,4	30,3 Ž	5,06	153	0,41	377	278
1591	79,8	29,5 M	4,98	147	0,40	370	263
1592	81,7	30,3 M	4,79	145	0,39	371	220
1593	84,0	31,0 M	4,98	154	0,42	369	314
1594	81,5	30,2 Ž	5,13	155	0,42	371	226
1595	79,6	29,1 M	5,08	148	0,40	366	263
1596	84,4	32,3 M	4,73	153	0,40	383	148
1597	85,2	31,3 M	4,31	135	0,37	367	135
1598	80,9	30,4 M	4,92	150	0,40	376	157
1599	83,5	30,1 M	5,34	161	0,45	360	340
1600	79,5	31,8 Ž	4,57	145	0,36	400	192
1601	79,2	27,7 M	4,98	138	0,39	350	249
1602	84,2	29,4 M	5,16	152	0,43	349	270
1603	82,9	30,8 M	4,76	147	0,39	372	189
1604	84,7	32,5 M	4,99	162	0,42	384	169
1605	81,0	29,7 M	4,51	134	0,37	367	239
1606	84,5	31,6 Ž	4,95	156	0,42	374	269
1607	84,9	32,0 M	4,86	156	0,41	377	214



1608	85,5	31,6 M	4,72	149	0,40	370	259
1609	79,5	29,5 Ž	4,76	140	0,38	371	174
1610	83,0	30,3 M	4,86	147	0,40	365	240
1611	78,8	30,2 M	4,36	132	0,34	383	294
1612	79,7	29,3 M	5,23	153	0,42	368	270
1613	79,1	30,4 Ž	5,35	163	0,42	384	189
1614	78,2	29,0 M	4,60	133	0,36	371	233
1615	84,6	30,9 M	5,04	156	0,43	365	178
1616	77,5	26,6 Ž	4,62	123	0,36	343	166
1617	78,5	26,1 M	4,89	128	0,38	332	239
1618	82,4	30,0 M	4,33	130	0,36	364	169
1619	85,9	31,6 M	4,47	141	0,38	368	246
1620	82,1	30,9 M	5,20	161	0,43	376	256
1621	82,7	29,5 Ž	4,61	136	0,38	357	325
1622	81,5	28,8 Ž	4,75	137	0,39	353	186
1623	82,6	29,3 Ž	4,46	131	0,37	355	278
1624	79,2	29,5 M	4,82	142	0,38	372	263
1625	79,8	29,2 M	4,51	132	0,36	366	202
1626	85,5	31,9 M	5,00	160	0,43	373	232
1627	86,5	31,6 Ž	4,44	140	0,38	365	276
1628	83,9	31,1 M	4,87	151	0,41	371	293
1629	84,6	32,9 M	4,64	153	0,39	389	273
1630	79,7	28,4 Ž	4,85	138	0,39	356	362
1631	85,3	30,4 M	4,85	147	0,41	356	249
1632	85,8	30,4 M	5,29	161	0,45	354	332
1633	82,7	31,2 Ž	4,96	155	0,41	377	212
1634	88,9	36,6 M	5,02	184	0,45	412	316
1635	83,6	31,5 M	4,61	145	0,39	377	273
1636	84,4	31,0 M	4,85	150	0,41	367	214
1637	83,1	30,1 Ž	5,18	156	0,43	362	323
1638	84,8	32,7 M	4,64	152	0,39	386	182
1639	79,7	28,8 M	4,51	130	0,36	361	154
1640	81,4	29,7 M	5,22	155	0,42	365	257
1641	80,9	29,5 M	5,21	154	0,42	365	192
1642	79,7	30,0 M	5,21	156	0,42	376	193
1643	86,3	33,0 Ž	4,02	133	0,35	382	189
1644	87,8	33,8 M	5,31	179	0,47	385	255
1645	80,0	30,5 M	4,97	152	0,40	381	193
1646	77,9	29,2 M	4,71	138	0,37	375	178
1647	81,7	30,0 Ž	4,45	134	0,36	367	223
1648	76,8	27,8 M	4,94	137	0,38	362	209
1649	83,4	33,4 M	5,01	167	0,42	400	192
1650	81,0	30,8 M	4,58	141	0,37	380	235
1651	81,7	31,2 M	4,92	154	0,40	382	173
1652	86,4	30,8 M	4,80	148	0,41	356	388
1653	82,9	28,8 M	4,92	142	0,41	347	190
1654	84,2	28,2 M	5,15	145	0,43	335	205
1655	88,7	30,6 Ž	4,94	151	0,44	345	189

1656	84,6	27,3 M	5,25	143	0,44	323	274
1657	83,4	29,3 M	4,57	134	0,38	351	207
1658	82,1	30,9 M	5,23	162	0,43	376	174
1659	85,3	32,0 Ž	4,94	158	0,42	375	245
1660	83,8	32,0 M	4,85	155	0,41	382	192
1661	86,3	32,3 M	4,87	157	0,42	374	261
1662	84,9	32,2 Ž	4,94	159	0,42	379	187
1663	81,8	29,8 M	4,88	145	0,40	364	185
1664	80,7	28,5 M	4,86	139	0,39	353	270
1665	83,3	29,6 M	5,21	154	0,43	355	126
1666	80,5	28,9 Ž	4,59	133	0,37	359	288
1667	84,5	30,7 M	4,68	144	0,40	363	181
1668	80,9	28,5 Ž	4,46	127	0,36	352	223
1669	86,9	29,2 M	4,63	135	0,40	336	163
1670	96,6	31,2 M	5,26	164	0,51	323	278
1671	89,1	29,5 M	4,95	146	0,44	331	186
1672	87,7	30,1 Ž	5,26	158	0,46	343	200
1673	80,9	26,6 Ž	5,26	140	0,43	329	214
1674	85,7	29,0 M	4,85	141	0,42	338	251
1675	85,3	30,6 M	4,99	153	0,43	359	270
1676	92,2	30,4 M	4,96	151	0,46	330	285
1677	91,7	32,3 Ž	4,87	157	0,45	352	335
1678	86,4	32,4 M	4,62	150	0,40	375	190
1679	83,7	29,6 M	5,14	152	0,43	354	289
1680	82,8	29,9 M	5,11	153	0,42	361	233
1681	83,8	29,1 Ž	4,74	138	0,40	347	218
1682	86,7	28,9 M	4,88	141	0,42	333	167
1683	87,7	29,1 M	5,13	149	0,45	332	222
1684	88,1	29,4 M	4,90	144	0,43	334	261
1685	92,0	29,0 Ž	4,74	137	0,44	315	189
1686	88,2	33,0 M	5,03	166	0,44	374	256
1687	82,1	29,5 M	4,83	142	0,40	359	239
1688	75,8	27,6 M	5,08	140	0,39	364	313
1689	85,0	31,9 Ž	4,79	153	0,41	375	171
1690	78,8	29,3 M	4,95	145	0,39	372	160
1691	84,0	31,5 M	4,97	157	0,42	375	157
1692	85,9	31,1 Ž	4,95	154	0,43	362	215
1693	79,1	29,5 M	5,07	150	0,40	373	278
1694	78,9	27,5 M	5,01	138	0,40	349	200
1695	83,6	29,1 M	5,46	159	0,46	348	224
1696	88,0	32,0 Ž	5,28	169	0,46	364	148
1697	83,4	29,9 M	4,84	145	0,40	359	194
1698	82,6	29,5 M	4,51	133	0,37	357	324
1699	83,3	30,2 M	4,36	132	0,36	363	190
1700	85,6	32,6 M	5,43	177	0,46	381	195
1701	83,0	31,1 M	5,26	164	0,44	375	218
1702	81,7	29,3 Ž	5,02	147	0,41	359	261
1703	82,2	30,5 M	5,07	155	0,42	371	263

1704	85,9	31,1 Ž	5,04	157	0,43	362	234
1705	79,2	28,4 Ž	5,37	153	0,43	359	211
1706	78,9	27,5 Ž	5,40	149	0,43	349	169
1707	79,1	29,5 M	4,92	145	0,39	373	345
1708	80,0	31,5 M	5,22	164	0,42	394	270
1709	79,8	30,5 M	5,43	166	0,43	382	189
1710	82,5	31,2 M	4,72	147	0,39	378	193
1711	82,7	30,9 M	5,56	172	0,46	374	273
1712	82,4	29,3 M	5,44	159	0,45	356	259
1713	83,9	31,8 Ž	5,12	163	0,43	379	166
1714	81,2	30,1 M	4,44	134	0,36	371	294
1715	80,6	29,6 Ž	4,49	133	0,36	367	169
1716	81,4	29,5 M	5,58	165	0,45	362	278
1717	79,4	28,7 M	5,10	146	0,40	361	249
1718	92,1	33,6 M	4,45	150	0,41	365	270
1719	79,2	27,8 M	5,42	151	0,43	351	251
1720	79,9	28,7 Ž	5,20	149	0,42	359	219
1721	84,4	31,7 M	5,12	162	0,43	376	202
1722	82,5	30,2 M	4,74	143	0,39	366	232
1723	79,9	29,7 Ž	4,99	148	0,40	372	301
1724	82,1	30,2 M	4,74	143	0,39	368	229
1725	84,7	32,2 M	4,83	156	0,41	380	160
1726	80,0	29,3 Ž	4,90	144	0,39	366	97
1727	83,1	30,9 M	4,89	151	0,41	372	264
1728	79,2	28,7 M	5,00	144	0,40	362	291
1729	80,4	28,8 M	5,60	161	0,45	358	306
1730	81,1	30,2 M	4,85	146	0,39	372	230
1731	79,5	28,8 M	4,96	143	0,39	362	173
1732	85,3	31,0 M	4,74	147	0,40	363	286
1733	87,3	32,8 M	4,48	147	0,39	376	258
1734	79,7	29,9 M	4,88	146	0,39	375	188
1735	83,1	30,5 M	4,50	137	0,37	367	233
1736	80,4	27,9 Ž	4,24	118	0,34	347	245
1737	78,2	28,5 Ž	4,57	130	0,36	364	208
1738	77,8	29,4 M	5,48	161	0,43	378	223
1739	81,9	30,6 M	5,01	153	0,41	374	259
1740	78,5	28,6 M	4,83	138	0,38	364	246
1741	78,4	28,2 M	4,88	138	0,38	360	249
1742	84,4	31,4 M	4,65	146	0,39	372	157
1743	84,4	31,2 Ž	4,92	154	0,42	370	164
1744	80,7	29,4 M	4,99	147	0,40	364	180
1745	83,3	30,6 M	4,78	146	0,40	367	234
1746	82,9	30,0 M	4,69	141	0,39	362	258
1747	81,0	29,0 Ž	4,56	132	0,37	358	239
1748	81,4	30,9 M	4,52	140	0,37	380	276
1749	78,7	28,7 M	4,98	143	0,39	365	347

1750	78,5	28,9 M	5,12	148	0,40	368	204
1751	81,7	27,3 M	4,84	132	0,40	334	265
1752	88,0	32,4 M	4,58	148	0,40	368	246
1753	84,4	29,7 Ž	4,94	147	0,42	352	176
1754	83,1	30,3 M	4,99	151	0,41	365	195
1755	81,7	29,4 M	5,09	150	0,42	360	314
1756	85,9	30,7 Ž	4,62	142	0,40	357	213
1757	87,3	33,3 M	5,01	167	0,44	381	201
1758	80,0	30,3 M	4,85	147	0,39	379	254
1759	81,9	31,0 Ž	4,29	133	0,35	379	328
1760	83,8	29,8 M	4,68	139	0,39	356	339
1761	78,3	27,8 M	4,93	137	0,39	355	231
1762	80,3	28,8 M	4,86	140	0,39	359	273
1763	82,8	30,9 M	5,08	157	0,42	373	259
1764	81,9	32,3 M	4,73	153	0,39	394	201
1765	75,9	26,3 M	4,53	119	0,34	347	151
1766	81,1	29,2 M	5,38	157	0,44	360	143
1767	82,7	30,3 Ž	5,02	152	0,42	366	192
1768	81,3	30,5 M	5,31	162	0,43	375	314
1769	81,6	30,9 M	5,15	159	0,42	379	293
1770	82,0	30,2 M	4,95	149	0,41	368	94
1771	84,4	30,4 Ž	4,56	139	0,38	360	167
1772	83,8	30,9 M	4,87	150	0,41	369	308
1773	81,5	30,7 Ž	4,37	134	0,36	377	185
1774	77,0	27,9 M	5,11	143	0,39	362	405
1775	81,9	30,9 M	4,75	147	0,39	377	261
1776	82,4	30,6 M	4,57	140	0,38	371	232
1777	83,5	31,5 Ž	5,22	164	0,44	377	158
1778	80,1	29,8 M	4,28	128	0,34	372	269
1779	83,3	31,5 M	5,23	165	0,44	378	219
1780	81,1	29,4 M	4,73	139	0,38	363	202
1781	83,1	30,7 M	5,20	160	0,43	369	198
1782	80,7	29,2 M	5,19	152	0,42	362	236
1783	78,7	29,7 Ž	4,73	140	0,37	377	204
1784	78,1	28,7 M	5,08	146	0,40	367	245
1785	83,9	30,9 M	4,63	143	0,39	368	177
1786	88,5	29,5 M	4,64	137	0,41	333	293
1787	77,4	28,7 Ž	4,74	136	0,37	371	182
1788	82,0	31,2 Ž	4,90	153	0,40	380	143
1789	79,4	28,9 M	4,53	131	0,36	364	291
1790	74,8	25,4 M	4,64	118	0,35	340	310
1791	82,7	32,0 M	5,14	164	0,43	387	163
1792	80,9	30,9 M	4,87	150	0,39	382	142
1793	78,1	28,3 M	4,81	136	0,38	362	289
1794	79,3	29,5 Ž	4,57	135	0,36	372	195
1795	80,4	28,1 M	4,66	131	0,37	350	264
1796	82,4	31,3 Ž	4,67	146	0,38	380	149
1797	80,7	29,1 M	5,11	149	0,41	361	236

1798	77,3	28,7 M	5,27	151	0,41	371	308
1799	79,6	28,8 M	4,22	122	0,34	362	312
1800	86,7	32,2 M	4,77	154	0,41	371	163
1801	81,8	29,3 M	4,84	142	0,40	358	200
1802	76,7	28,0 Ž	4,86	136	0,37	365	270
1803	80,6	30,0 M	4,77	143	0,38	372	249
1804	79,5	28,7 M	4,58	131	0,36	361	229
1805	77,0	28,9 Ž	4,82	139	0,37	375	238
1806	77,4	28,6 M	4,99	143	0,39	370	256
1807	74,9	25,8 M	4,74	122	0,36	344	227
1808	83,0	32,7 Ž	4,93	161	0,41	394	252
1809	80,6	29,8 Ž	4,52	135	0,36	370	199
1810	81,8	28,2 M	5,10	144	0,42	345	228
1811	77,4	27,8 M	5,15	143	0,40	359	242
1812	76,4	28,4 Ž	4,94	140	0,38	372	218
1813	79,0	28,8 Ž	4,75	137	0,38	365	258
1814	82,1	34,4 Ž	4,83	166	0,40	419	255
1815	81,4	30,7 Ž	4,47	137	0,36	377	268
1816	77,0	28,8 M	5,43	156	0,42	374	218
1817	80,8	30,3 M	5,43	165	0,44	375	250
1818	78,4	29,2 Ž	4,87	142	0,38	372	185
1819	79,4	30,0 M	4,91	147	0,39	378	209
1820	89,1	32,1 Ž	5,00	161	0,45	360	203
1821	79,3	29,2 M	5,42	158	0,43	368	259
1822	81,1	30,9 M	4,89	151	0,40	381	215
1823	78,9	29,6 Ž	4,21	125	0,33	375	305
1824	81,8	30,2 Ž	5,00	151	0,41	369	167
1825	78,5	27,2 M	5,57	152	0,44	346	318
1826	84,2	31,1 Ž	4,68	146	0,39	369	307
1827	83,4	31,8 M	5,32	169	0,44	381	219
1828	91,1	30,8 Ž	4,80	148	0,43	339	147
1829	92,7	31,4 Ž	4,68	147	0,43	339	282
1830	86,9	29,8 M	5,23	156	0,45	344	236
1831	87,8	30,0 M	5,20	156	0,45	341	230
1832	89,3	30,8 Ž	4,87	150	0,43	345	187
1833	91,1	31,5 M	4,85	153	0,44	346	209
1834	90,4	30,8 M	5,10	157	0,46	341	254
1835	92,6	32,2 M	4,84	156	0,44	348	197
1836	86,1	30,5 Ž	4,86	148	0,41	354	237
1837	86,9	29,8 M	5,24	156	0,45	343	235
1838	86,9	30,0 M	5,10	153	0,44	345	239
1839	89,3	30,9 Ž	4,75	147	0,42	347	202
1840	88,9	30,3 M	4,99	151	0,44	340	190
1841	90,1	30,7 M	5,22	160	0,47	340	176
1842	88,5	30,1 M	5,08	153	0,45	340	316
1843	85,5	28,7 Ž	4,98	143	0,42	336	270
1844	89,4	31,8 M	5,37	171	0,48	356	185
1845	87,6	30,1 M	4,68	141	0,41	344	193

1846	84,9	29,6 Ž	5,00	148	0,42	349	256
1847	93,6	32,0 M	4,93	158	0,46	343	224
1848	87,5	30,2 M	5,26	159	0,46	346	186
1849	88,0	29,7 Ž	4,65	138	0,40	337	144
1850	83,5	28,4 M	5,52	157	0,46	341	210
1851	88,6	31,2 M	5,26	164	0,46	352	233
1852	88,5	30,8 Ž	5,09	157	0,45	349	192
1853	89,9	30,7 M	5,22	160	0,46	341	314
1854	92,9	32,6 M	4,81	157	0,44	351	270
1855	86,8	30,6 M	5,27	161	0,45	352	285
1856	89,9	31,1 M	5,53	172	0,49	346	211
1857	94,2	32,8 Ž	4,81	158	0,45	349	262
1858	91,1	31,0 M	5,38	167	0,49	341	186
1859	89,3	31,4 M	4,88	153	0,43	351	233
1860	93,1	32,3 Ž	5,11	165	0,47	347	201
1861	78,6	27,2 M	5,37	146	0,42	346	219
1862	88,8	31,2 M	5,20	162	0,46	351	278
1863	86,1	30,0 M	5,27	158	0,45	348	113
1864	80,5	27,5 M	5,38	148	0,43	342	170
1865	90,3	31,3 Ž	4,99	156	0,45	346	267
1866	87,9	30,9 M	4,88	151	0,42	352	241
1867	86,9	30,1 M	4,89	147	0,42	346	340
1868	86,3	29,1 Ž	4,85	141	0,41	337	269
1869	87,8	29,3 M	4,64	136	0,40	334	233
1870	91,3	30,0 Ž	4,94	148	0,45	328	262
1871	87,8	29,3 M	4,81	141	0,42	334	241
1872	86,6	30,2 M	4,74	143	0,41	349	223
1873	89,9	30,1 M	5,01	151	0,45	336	272
1874	85,5	29,6 M	4,94	146	0,42	346	242
1875	93,7	31,6 M	4,65	147	0,43	337	230
1876	86,2	29,0 Ž	4,96	144	0,42	336	325
1877	89,2	31,0 M	5,06	157	0,45	348	197
1878	89,8	30,5 M	5,38	164	0,48	340	256
1879	86,7	29,6 M	5,37	159	0,46	341	264
1880	91,3	31,0 M	5,07	157	0,46	339	299
1881	93,1	31,9 Ž	4,83	154	0,45	342	201
1882	86,8	29,0 M	5,11	148	0,44	333	189
1883	93,0	31,2 Ž	4,91	153	0,45	335	236
1884	78,9	29,8 M	4,93	147	0,39	378	278
1885	85,4	28,9 Ž	5,39	156	0,46	339	158
1886	90,1	30,6 M	5,06	155	0,45	340	264
1887	88,2	29,7 M	5,35	159	0,47	337	329
1888	87,7	30,1 M	5,05	152	0,44	343	236
1889	99,8	32,6 Ž	4,14	135	0,41	327	256
1890	86,6	29,2 M	5,04	147	0,43	337	192
1891	89,1	30,3 Ž	4,69	142	0,41	340	162
1892	88,7	29,8 M	5,07	151	0,45	336	223
1893	88,4	30,0 M	5,00	150	0,44	339	233

1894	89,7	30,9 M	5,05	156	0,45	344	178
1895	81,6	27,2 M	4,96	135	0,40	333	169
1896	91,1	31,6 Ž	4,43	140	0,40	347	211
1897	93,4	31,7 M	4,83	153	0,45	339	200
1898	93,3	31,4 M	5,12	161	0,47	337	214
1899	90,2	30,1 M	4,91	148	0,44	334	295
1900	87,5	28,7 M	4,63	133	0,40	328	157
1901	82,1	27,9 Ž	4,98	139	0,40	340	190
1902	83,0	28,2 M	5,32	150	0,44	339	289
1903	90,8	31,5 M	5,46	172	0,49	347	325
1904	91,7	30,9 M	4,88	151	0,44	338	278
1905	93,2	30,6 Ž	4,51	138	0,42	329	397
1906	84,9	29,0 M	5,20	151	0,44	342	353
1907	88,9	30,5 Ž	4,98	152	0,44	343	270
1908	90,3	30,5 M	4,86	148	0,43	337	220
1909	83,1	28,3 M	4,95	140	0,41	341	272
1910	80,6	28,8 M	4,97	143	0,40	357	233
1911	82,3	29,7 M	5,21	155	0,43	361	245
1912	80,6	28,8 Ž	5,30	153	0,43	357	316
1913	82,3	29,7 M	4,82	143	0,40	361	195
1914	81,2	29,7 M	5,07	151	0,41	366	280
1915	74,1	25,5 Ž	4,40	112	0,33	344	213
1916	82,1	29,0 M	4,92	143	0,40	353	177
1917	92,1	33,6 M	5,23	176	0,48	365	199
1918	79,2	27,8 M	4,77	133	0,38	351	321
1919	79,9	28,7 M	5,17	148	0,41	359	132
1920	86,6	36,1 M	5,20	188	0,45	417	233
1921	79,8	29,4 M	4,74	139	0,38	368	300
1922	78,9	29,8 Ž	4,66	139	0,37	378	279
1923	84,0	30,9 M	5,66	175	0,48	368	283
1924	89,5	32,1 M	5,23	168	0,47	359	217
1925	82,8	29,9 M	5,06	151	0,42	361	208
1926	83,4	31,8 M	5,20	165	0,43	381	324
1927	80,6	29,6 Ž	4,69	139	0,38	367	101
1928	81,4	29,5 M	4,97	147	0,40	362	253
1929	79,4	28,7 Ž	4,49	129	0,36	361	236
1930	84,1	31,1 M	5,11	159	0,43	370	209
1931	78,9	28,7 M	4,51	129	0,36	364	243
1932	82,9	30,7 Ž	4,67	143	0,39	370	244
1933	79,7	29,2 M	4,98	145	0,40	366	178
1934	83,1	30,5 M	4,21	128	0,35	367	281
1935	76,6	26,4 Ž	4,46	118	0,34	345	125
1936	78,5	27,2 M	5,49	149	0,43	346	241
1937	84,2	31,1 M	5,26	164	0,44	369	181
1938	79,3	28,6 M	5,08	145	0,40	361	208
1939	89,1	32,1 M	4,43	142	0,39	360	223
1940	79,3	29,2 Ž	4,49	131	0,36	368	275
1941	82,1	34,4 M	4,95	170	0,41	419	160

1942	80,6	29,8 M	4,96	148	0,40	370	259
1943	79,6	28,8 Ž	4,90	141	0,39	362	253
1944	86,8	31,6 M	4,87	154	0,42	364	276
1945	82,9	30,2 M	4,56	138	0,38	364	273
1946	80,0	29,3 Ž	5,07	149	0,41	366	185
1947	83,1	30,9 M	4,27	132	0,35	372	274
1948	78,7	29,7 M	5,11	152	0,40	377	314
1949	85,9	31,1 Ž	5,37	167	0,46	362	224
1950	79,2	28,4 Ž	5,27	150	0,42	359	335
1951	85,8	30,3 M	5,39	163	0,46	353	332
1952	80,7	27,8 M	5,27	147	0,43	344	293
1953	74,3	26,5 Ž	5,32	141	0,40	357	397
1954	83,4	30,4 M	4,60	140	0,38	365	274
1955	77,4	27,7 Ž	4,59	127	0,36	358	253
1956	78,4	28,2 M	5,39	152	0,42	360	240
1957	83,1	30,5 M	4,96	151	0,41	367	214
1958	80,4	28,8 M	4,82	139	0,39	358	97
1959	81,1	30,2 Ž	4,93	149	0,40	372	301
1960	79,5	28,8 M	4,70	135	0,37	362	186
1961	84,5	30,7 M	4,84	149	0,41	363	263
1962	80,9	28,5 M	4,90	140	0,40	352	259
1963	79,2	28,7 Ž	4,36	125	0,35	362	293
1964	78,9	27,5 M	4,76	131	0,38	349	196
1965	79,1	29,5 M	4,66	137	0,37	373	192
1966	80,0	31,5 Ž	4,84	152	0,39	394	206
1967	81,7	30,0 M	5,11	153	0,42	367	314
1968	79,7	28,8 Ž	5,16	149	0,41	361	193
1969	84,0	31,5 M	4,48	141	0,38	375	239
1970	85,9	31,1 Ž	5,31	165	0,46	362	174
1971	79,1	29,5 Ž	5,49	162	0,43	373	199
1972	78,9	27,5 Ž	4,72	130	0,37	349	208
1973	82,1	29,5 M	5,05	149	0,41	359	223
1974	80,5	28,9 M	4,97	144	0,40	359	259
1975	82,9	28,8 M	4,28	123	0,35	347	274
1976	76,8	27,8 Ž	4,89	136	0,38	362	207
1977	83,3	29,6 M	4,83	143	0,40	355	234
1978	86,4	32,4 M	5,22	169	0,45	375	164
1979	83,7	29,6 Ž	5,39	160	0,45	354	180
1980	82,8	29,9 M	5,20	155	0,43	361	289
1981	81,7	31,2 M	5,15	161	0,42	382	258
1982	86,4	30,8 Ž	4,83	149	0,42	356	166
1983	81,8	29,8 M	4,62	138	0,38	364	190
1984	80,7	28,5 Ž	5,33	152	0,43	353	160
1985	83,4	33,4 M	5,68	190	0,47	400	193
1986	81,0	30,8 M	4,78	147	0,39	380	270
1987	77,1	27,9 M	4,94	138	0,38	362	190
1988	76,2	27,9 M	5,27	147	0,40	366	152
1989	81,4	29,7 M	5,32	158	0,43	365	233



1990	80,9	29,5 Ž	4,55	134	0,37	365	278
1991	79,7	28,4 M	5,27	150	0,42	356	258
1992	78,8	30,2 M	4,98	150	0,39	383	327
1993	85,5	31,6 M	4,83	153	0,41	370	239
1994	79,5	29,5 M	5,41	160	0,43	371	276
1995	82,6	29,3 Ž	4,94	145	0,41	355	216
1996	79,7	29,3 M	4,98	146	0,40	368	192
1997	79,1	30,4 M	4,75	144	0,38	384	314
1998	78,2	29,0 M	5,34	155	0,42	371	233
1999	83,0	30,3 Ž	5,23	158	0,43	365	230
2000	74,7	26,5 M	5,33	141	0,40	355	213
2001	87,1	27,6 M	4,66	129	0,41	317	219
2002	90,1	30,7 Ž	4,59	141	0,41	341	235
2003	83,5	30,1 Ž	5,49	165	0,46	360	239
2004	79,5	31,8 Ž	5,79	184	0,46	400	186
2005	85,2	31,3 M	5,01	157	0,43	367	167
2006	78,7	30,2 M	4,66	141	0,37	384	163
2007	78,5	29,1 Ž	5,35	156	0,42	371	200
2008	77,0	28,0 M	4,61	129	0,35	364	224
2009	85,5	28,7 M	5,19	149	0,44	336	170
2010	89,4	31,8 M	5,11	162	0,46	356	185
2011	88,5	30,1 Ž	5,13	154	0,45	340	192
2012	81,2	31,0 M	4,93	153	0,40	382	263
2013	73,3	26,0 Ž	4,30	112	0,32	355	278
2014	84,0	28,4 M	5,13	146	0,43	338	329
2015	82,4	27,3 M	5,24	143	0,43	331	169
2016	79,3	27,9 M	4,84	135	0,38	352	239
2017	84,0	29,8 M	5,20	155	0,44	355	269
2018	89,7	31,3 Ž	5,19	162	0,47	349	135
2019	95,1	34,2 Ž	4,75	162	0,45	360	214
2020	81,9	30,6 M	5,17	158	0,42	374	232
2021	82,5	30,7 M	5,06	155	0,42	372	201
2022	77,4	28,3 Ž	4,58	130	0,35	366	151
2023	85,1	31,2 M	5,15	161	0,44	367	186
2024	84,6	29,5 M	4,54	134	0,38	349	173
2025	81,5	27,9 M	5,13	143	0,42	342	286
2026	79,4	27,2 Ž	4,57	124	0,36	343	257
2027	81,3	27,9 M	5,05	141	0,41	343	193
2028	68,2	20,0 M	4,94	99	0,34	293	215
2029	83,4	31,0 M	4,89	152	0,41	372	217
2030	85,3	30,4 Ž	4,91	149	0,42	356	137
2031	85,8	30,4 M	4,96	151	0,43	354	263
2032	81,5	28,8 M	5,42	156	0,44	353	240
2033	77,8	29,4 M	4,97	146	0,39	378	261
2034	84,9	30,4 Ž	5,76	175	0,49	358	131
2035	91,0	31,8 Ž	4,20	134	0,38	349	278
2036	83,4	28,7 Ž	4,60	132	0,38	344	189
2037	79,4	29,2 Ž	4,71	138	0,37	368	223

2038	83,0	28,7 M	4,77	137	0,40	346	252
2039	78,2	28,5 M	5,18	148	0,41	364	166
2040	78,1	28,7 M	4,67	134	0,36	367	226
2041	83,9	30,9 Ž	4,83	149	0,41	368	283
2042	81,1	29,2 M	4,77	139	0,39	360	285
2043	83,8	29,8 Ž	4,86	145	0,41	356	190
2044	83,1	30,3 M	4,91	149	0,41	365	160
2045	81,4	30,9 M	4,38	135	0,36	380	193
2046	78,5	28,6 M	4,92	141	0,39	364	240
2047	79,8	26,9 M	5,34	144	0,43	337	273
2048	81,7	29,2 Ž	4,56	133	0,37	357	126
2049	74,2	30,3 M	5,30	161	0,39	408	203
2050	80,4	27,9 M	4,66	130	0,37	347	236
2051	82,0	30,0 M	5,43	163	0,45	366	256
2052	83,2	30,0 M	4,64	139	0,39	361	325
2053	83,6	29,2 Ž	5,09	149	0,43	349	162
2054	85,6	31,7 M	5,05	160	0,43	370	256
2055	85,8	31,9 Ž	4,66	149	0,40	372	108
2056	78,4	26,8 M	5,29	142	0,41	342	201
2057	80,5	27,9 M	4,91	137	0,40	347	202
2058	82,7	30,3 Ž	5,09	154	0,42	366	232
2059	80,8	29,5 M	5,38	159	0,43	365	249
2060	86,8	29,0 M	5,37	156	0,47	334	229
2061	79,8	26,6 M	4,83	128	0,39	333	160
2062	96,3	33,0 M	4,92	162	0,47	343	157
2063	91,1	30,8 Ž	4,99	154	0,45	338	215
2064	79,7	29,7 Ž	4,73	140	0,38	373	114
2065	81,7	27,6 M	5,89	163	0,48	338	196
2066	79,2	29,6 M	5,13	152	0,41	374	244
2067	76,8	26,1 Ž	4,75	124	0,36	340	184
2068	88,2	29,7 M	4,64	138	0,41	337	216
2069	85,8	29,4 M	4,77	140	0,41	343	329
2070	78,0	26,2 M	5,06	133	0,39	336	247
2071	88,7	29,6 Ž	4,99	148	0,44	334	189
2072	91,4	31,0 M	5,14	159	0,47	339	272
2073	75,8	27,6 M	5,33	147	0,40	364	177
2074	85,0	31,9 M	5,24	167	0,45	375	234
2075	78,8	29,3 Ž	5,19	152	0,41	372	351
2076	88,2	33,0 Ž	4,66	154	0,41	374	187
2077	81,9	29,1 M	5,12	149	0,42	355	168
2078	80,5	28,7 M	4,91	141	0,40	357	248
2079	89,9	33,7 Ž	5,35	180	0,48	375	192
2080	85,0	31,3 M	5,05	158	0,43	368	163
2081	80,5	29,3 M	4,64	136	0,37	364	304
2082	78,3	26,9 Ž	4,94	133	0,39	344	274
2083	81,4	30,4 M	4,81	146	0,39	373	275
2084	85,9	32,1 M	5,01	161	0,43	374	353
2085	82,3	35,2 M	5,11	180	0,42	428	150

2086	85,7	34,6 M	5,37	186	0,46	404	226
2087	80,5	30,0 Ž	5,20	156	0,42	373	293
2088	85,7	29,1 M	5,24	152	0,45	340	256
2089	77,7	27,5 M	5,38	148	0,42	354	273
2090	82,2	29,9 M	4,87	146	0,40	364	259
2091	83,2	30,9 Ž	4,14	128	0,34	371	159
2092	79,0	28,7 M	5,04	145	0,40	363	237
2093	75,3	26,5 M	4,80	127	0,36	352	123
2094	82,4	29,9 M	4,68	140	0,39	363	216
2095	85,2	31,6 M	5,00	158	0,43	371	240
2096	79,0	28,8 M	5,20	150	0,41	365	223
2097	77,2	27,9 Ž	4,87	136	0,38	361	242
2098	78,9	28,1 M	4,89	137	0,39	356	174
2099	82,8	30,8 M	4,85	149	0,40	372	166
2100	83,0	29,4 Ž	5,27	155	0,44	354	136
2101	82,9	30,4 M	5,00	152	0,41	367	190
2102	84,9	32,2 M	5,65	182	0,48	379	162
2103	79,3	27,9 Ž	4,74	132	0,38	352	197
2104	85,7	30,3 M	5,10	155	0,44	354	316
2105	81,5	30,0 M	4,94	148	0,40	368	189
2106	81,8	28,2 Ž	5,27	149	0,43	345	308
2107	77,4	27,8 M	5,53	154	0,43	359	157
2108	76,4	28,4 Ž	4,81	137	0,37	372	247
2109	83,7	29,0 Ž	4,75	138	0,40	346	220
2110	85,3	31,3 M	4,99	156	0,43	367	238
2111	85,1	30,5 M	4,86	148	0,41	358	110
2112	79,6	29,1 M	4,65	135	0,37	366	192
2113	83,9	31,5 M	4,98	157	0,42	375	235
2114	89,9	32,4 Ž	5,37	174	0,48	360	187
2115	83,3	29,9 M	4,65	139	0,39	359	222
2116	84,8	33,1 M	4,69	155	0,40	390	252
2117	82,4	30,0 Ž	5,07	152	0,42	364	265
2118	80,8	29,1 Ž	4,64	135	0,37	360	142
2119	82,2	29,1 M	5,12	149	0,42	354	250
2120	81,5	29,4 M	5,21	153	0,42	361	190
2121	80,6	29,2 Ž	4,80	140	0,39	362	205
2122	83,4	30,9 M	4,90	151	0,41	371	184
2123	82,8	30,4 M	5,37	163	0,44	367	180
2124	79,5	30,0 M	5,20	156	0,41	377	211
2125	86,2	29,7 Ž	5,27	157	0,45	345	238
2126	83,7	28,8 M	4,91	141	0,41	344	243
2127	83,3	28,9 M	5,39	156	0,45	347	242
2128	89,0	31,4 M	5,06	159	0,45	353	153
2129	81,1	28,7 M	4,92	141	0,40	354	345
2130	78,9	27,1 Ž	4,99	135	0,39	343	188
2131	84,3	29,2 M	5,04	147	0,42	346	172
2132	86,1	29,9 M	4,85	145	0,42	347	202
2133	80,4	26,8 Ž	4,42	118	0,36	333	208

2134	82,8	30,9 M	4,92	152	0,41	373	218
2135	81,9	32,3 M	4,99	161	0,41	394	261
2136	75,9	26,3 M	5,04	133	0,38	347	226
2137	78,3	27,8 M	4,98	138	0,39	355	263
2138	80,3	28,8 Ž	4,86	140	0,39	359	236
2139	79,5	28,4 M	5,22	148	0,41	357	204
2140	84,0	29,2 M	5,08	148	0,43	348	297
2141	85,1	28,7 M	5,38	154	0,46	337	278
2142	82,0	78,9 M	5,37	424	0,44	962	273
2143	83,8	29,2 M	5,07	148	0,42	348	259
2144	80,5	29,0 M	4,83	140	0,39	360	200
2145	84,9	28,8 Ž	4,89	141	0,42	339	260
2146	80,0	31,4 Ž	5,02	158	0,40	393	362
2147	88,0	32,4 M	5,31	172	0,47	368	184
2148	84,4	29,7 M	5,27	157	0,44	352	178
2149	77,8	27,0 M	5,53	149	0,43	347	188
2150	87,6	30,0 Ž	4,81	144	0,42	342	198
2151	83,4	30,6 M	5,38	165	0,45	367	204
2152	81,6	28,1 M	4,88	137	0,40	344	169
2153	66,8	21,4 M	4,84	104	0,32	320	245
2154	80,5	27,1 M	4,86	132	0,39	337	192
2155	78,7	27,6 M	4,54	125	0,36	351	270
2156	78,8	26,9 Ž	5,06	136	0,40	341	144
2157	85,7	30,6 M	4,47	137	0,38	357	210
2158	80,6	29,0 M	5,37	156	0,43	360	249
2159	85,4	30,9 Ž	4,59	142	0,39	362	167
2160	83,4	29,3 M	4,90	144	0,41	351	179
2161	76,2	27,4 Ž	5,26	144	0,40	360	248
2162	86,7	31,4 M	4,85	152	0,42	362	152
2163	78,7	28,7 M	4,79	137	0,38	365	280
2164	78,5	28,9 M	4,02	116	0,32	368	236
2165	81,7	27,3 M	5,35	146	0,44	334	288
2166	84,9	29,0 M	4,60	133	0,39	342	347
2167	83,3	28,8 M	5,04	145	0,42	346	97
2168	81,8	27,0 Ž	4,62	125	0,38	330	301
2169	89,2	31,0 M	4,51	140	0,40	348	246
2170	78,6	28,5 M	4,51	129	0,35	363	249
2171	85,0	31,4 Ž	4,36	137	0,37	369	270
2172	80,4	30,6 Ž	4,24	130	0,34	381	173
2173	77,3	28,7 Ž	4,89	140	0,38	371	388
2174	75,7	28,0 M	4,02	113	0,30	370	194
2175	79,3	29,9 M	5,40	161	0,43	377	320
2176	87,5	31,2 Ž	4,62	144	0,40	357	277
2177	85,0	31,2 M	4,89	153	0,42	367	181
2178	87,9	31,9 Ž	4,64	148	0,41	363	277
2179	85,3	29,9 M	4,51	135	0,38	351	177
2180	81,8	30,2 M	5,22	158	0,43	369	187
2181	82,4	31,3 M	4,54	142	0,37	380	304

2182	80,7	29,1 M	5,48	159	0,44	361	255
2183	86,9	30,0 M	4,76	143	0,41	345	266
2184	90,5	31,9 M	4,99	159	0,45	352	245
2185	88,1	30,7 M	4,47	137	0,39	348	113
2186	78,6	27,2 Ž	4,60	125	0,36	346	170
2187	88,8	31,2 M	4,89	153	0,43	351	209
2188	86,1	30,0 Ž	4,57	137	0,39	348	239
2189	80,5	27,5 Ž	5,04	139	0,41	342	307
2190	90,3	31,3 Ž	5,01	157	0,45	347	176
2191	87,9	30,9 M	4,83	149	0,42	352	214
2192	78,9	29,6 M	4,88	144	0,39	375	251
2193	87,7	30,9 Ž	4,90	151	0,43	352	297
2194	88,8	31,3 M	5,09	159	0,45	352	278
2195	96,4	33,4 M	5,01	167	0,48	346	209
2196	90,1	32,1 M	4,83	155	0,44	356	234
2197	95,9	33,5 M	4,89	164	0,47	349	186
2198	80,8	30,3 Ž	4,33	131	0,35	375	278
2199	78,4	29,2 M	4,94	144	0,39	372	263
2200	84,0	29,8 M	5,40	161	0,45	355	206
2201	89,7	31,3 Ž	4,89	153	0,43	349	196
2202	95,1	34,2 M	4,59	157	0,43	359	236
2203	87,5	31,2 M	4,90	153	0,42	357	278
2204	85,0	31,2 M	5,09	159	0,43	367	275
2205	87,9	31,9 Ž	4,79	153	0,42	363	353
2206	85,3	29,9 M	5,15	154	0,43	351	314
2207	91,4	32,5 M	5,23	170	0,47	356	276
2208	86,8	29,8 Ž	4,47	133	0,38	343	142
2209	90,5	31,5 M	4,54	143	0,41	349	289
2210	91,8	31,5 M	4,89	154	0,44	343	293
2211	86,2	30,5 M	5,02	153	0,43	353	264
2212	89,6	31,6 M	5,31	168	0,47	353	291
2213	88,4	30,6 M	5,19	159	0,45	346	306
2214	87,5	30,6 Ž	5,27	161	0,46	349	377
2215	89,6	31,6 M	4,75	150	0,42	352	201
2216	95,9	33,2 M	4,52	150	0,43	346	219
2217	89,5	31,5 M	4,85	153	0,43	353	219
2218	87,6	30,7 Ž	4,33	133	0,37	351	185
2219	89,8	31,5 Ž	4,64	146	0,41	350	274
2220	87,7	30,9 M	5,12	158	0,44	352	335
2221	88,8	31,3 M	4,85	152	0,43	353	200
2222	96,4	33,4 M	4,34	145	0,41	347	256
2223	90,1	32,1 Ž	5,08	163	0,45	356	224
2224	95,9	33,5 M	4,57	153	0,43	349	240
2225	86,9	30,0 M	4,90	147	0,42	345	141
2226	90,5	31,9 M	5,26	168	0,47	353	288
2227	88,1	30,7 M	4,85	149	0,42	349	246
2228	88,5	31,3 Ž	4,79	150	0,42	354	298
2229	84,7	30,2 M	5,46	165	0,46	357	135

2230	88,3	30,7 M	4,99	153	0,44	347	140
2231	90,4	31,4 M	4,59	144	0,41	347	190
2232	90,1	31,6 M	4,65	147	0,41	351	204
2233	91,0	32,6 M	5,06	165	0,46	359	142
2234	93,9	32,1 Ž	4,47	143	0,41	342	247
2235	90,5	30,1 Ž	5,37	162	0,48	333	186
2236	85,8	29,1 M	5,21	152	0,44	341	177
2237	88,2	29,6 M	5,21	154	0,45	335	158
2238	90,1	30,7 Ž	4,80	148	0,43	341	234
2239	88,5	29,6 M	5,21	154	0,46	335	195
2240	90,4	29,6 M	4,76	141	0,43	328	314
2241	86,3	29,4 M	5,00	147	0,43	341	213
2242	84,7	28,0 Ž	5,46	153	0,46	330	185
2243	91,3	32,0 M	5,09	163	0,46	351	196
2244	90,9	31,5 M	4,86	153	0,44	346	196
2245	93,3	32,0 Ž	4,65	149	0,43	343	299
2246	85,7	29,0 M	5,51	160	0,47	339	293
2247	96,7	31,7 M	5,00	159	0,48	328	171
2248	86,8	29,0 M	5,65	164	0,49	334	270
2249	79,8	26,6 M	5,49	146	0,43	333	245
2250	96,3	33,0 Ž	4,03	133	0,38	343	314
2251	78,9	30,9 M	5,51	170	0,43	392	170
2252	89,9	31,1 Ž	5,00	156	0,45	346	282
2253	94,2	32,8 M	5,65	185	0,53	348	263
2254	91,1	31,0 M	5,49	170	0,50	340	222
2255	89,3	31,4 M	4,03	127	0,36	352	235
2256	93,1	32,3 Ž	4,80	155	0,45	347	239
2257	81,4	29,4 M	4,53	133	0,37	361	198
2258	77,7	28,4 M	4,71	134	0,37	366	215
2259	78,7	29,8 Ž	4,32	129	0,34	379	209
2260	74,9	25,8 M	4,87	126	0,36	344	259
2261	83,0	32,7 M	4,85	159	0,40	394	135
2262	78,3	28,2 Ž	4,68	132	0,37	360	305
2263	86,9	30,1 M	5,00	151	0,43	346	167
2264	86,3	29,1 M	4,93	143	0,43	337	220
2265	87,8	29,3 M	5,24	154	0,46	334	261
2266	91,3	30,0 M	5,10	153	0,47	329	234
2267	87,8	29,3 M	5,20	152	0,46	334	211
2268	86,6	30,2 Ž	5,27	159	0,46	349	215
2269	89,9	30,1 Ž	5,22	157	0,47	335	242
2270	85,5	29,6 M	5,08	150	0,43	346	210
2271	93,7	31,6 Ž	4,98	157	0,47	337	237
2272	86,2	29,0 M	5,37	156	0,46	336	288
2273	89,2	31,0 Ž	4,35	135	0,39	348	321
2274	89,8	30,5 M	5,56	170	0,50	340	143
2275	86,7	29,6 M	5,20	154	0,45	341	306
2276	91,3	31,0 M	5,26	163	0,48	340	235
2277	93,1	31,9 Ž	4,65	148	0,43	343	250

2278	86,8	29,0 M	5,52	160	0,48	334	290
2279	93,0	31,2 Ž	4,88	152	0,45	335	142
2280	85,4	28,9 M	4,89	141	0,42	338	185
2281	90,1	30,6 M	5,22	160	0,47	340	294
2282	88,2	29,7 M	4,81	143	0,42	337	205
2283	87,7	30,1 Ž	4,45	134	0,39	343	293
2284	99,8	32,6 M	5,42	177	0,54	327	196
2285	86,6	29,2 M	4,74	138	0,41	337	170
2286	78,8	30,0 M	5,12	154	0,40	381	279
2287	81,3	30,1 M	4,91	148	0,40	370	283
2288	78,5	28,9 M	5,11	148	0,40	368	199
2289	89,7	30,9 M	5,37	166	0,48	344	184
2290	81,6	27,2 M	5,58	152	0,46	333	190
2291	91,1	31,6 Ž	5,10	161	0,46	347	265
2292	93,4	31,7 Ž	5,38	171	0,50	339	169
2293	93,3	31,4 Ž	4,99	157	0,47	337	157
2294	90,2	30,1 Ž	4,79	144	0,43	334	270
2295	87,5	28,7 M	4,98	143	0,44	328	235
2296	82,1	27,9 M	4,85	135	0,40	340	239
2297	83,0	28,2 M	4,64	131	0,39	340	368
2298	90,8	31,5 M	5,06	159	0,46	347	281
2299	91,7	30,9 M	5,35	165	0,49	337	233
2300	79,4	28,9 Ž	4,65	134	0,37	364	178
2301	74,8	25,4 M	5,01	127	0,37	340	166
2302	82,7	32,0 M	4,94	158	0,41	387	250
2303	80,9	30,9 Ž	4,52	140	0,37	382	229
2304	78,1	28,3 M	4,96	140	0,39	362	327
2305	79,3	29,5 M	5,06	149	0,40	372	282
2306	79,8	28,5 M	4,57	130	0,36	357	192
2307	76,5	27,9 Ž	4,98	139	0,38	365	192
2308	94,1	32,3 M	5,41	175	0,51	343	259
2309	87,8	29,5 M	4,69	138	0,41	336	348
2310	88,7	31,2 M	5,11	159	0,45	352	220
2311	87,5	30,5 Ž	4,91	150	0,43	349	189
2312	84,6	27,7 M	5,39	149	0,46	327	298
2313	74,4	26,0 Ž	5,05	131	0,38	349	188
2314	80,4	29,3 M	5,34	156	0,43	364	342
2315	79,3	30,3 M	5,05	153	0,40	382	296
2316	88,5	29,5 Ž	4,14	122	0,37	333	137
2317	77,4	28,7 M	5,04	145	0,39	371	219
2318	82,0	31,2 M	5,46	170	0,45	380	305
2319	87,0	29,3 M	5,07	149	0,44	337	246
2320	94,1	30,9 M	5,00	155	0,47	328	226
2321	97,1	33,0 M	5,09	168	0,49	340	206
2322	88,5	31,1 Ž	4,96	154	0,44	351	231
2323	92,0	31,5 M	4,43	140	0,41	342	247
2324	84,4	29,7 Ž	4,83	143	0,41	352	156
2325	84,9	29,0 M	4,72	137	0,40	342	186

2326	89,1	30,3 M	5,42	164	0,48	340	360
2327	88,7	29,8 Ž	4,63	138	0,41	336	220
2328	88,4	30,0 M	4,98	149	0,44	339	221
2329	74,9	25,8 M	5,32	137	0,40	344	281
2330	83,0	32,7 Ž	4,11	134	0,34	394	166
2331	78,7	29,8 M	4,88	145	0,38	379	149
2332	77,5	28,9 Ž	4,51	130	0,35	373	168
2333	89,2	30,5 M	5,20	159	0,46	342	200
2334	90,2	31,0 M	5,08	157	0,46	344	170
2335	84,9	29,0 M	5,39	156	0,46	342	157
2336	86,9	30,4 Ž	4,95	150	0,43	350	223
2337	84,8	28,5 M	4,56	130	0,39	336	274
2338	87,1	30,2 M	4,84	146	0,42	347	200
2339	81,4	29,4 Ž	4,42	130	0,36	361	246
2340	77,7	28,4 M	4,40	125	0,34	366	249
2341	79,5	28,7 M	4,66	134	0,37	361	189
2342	77,0	28,9 Ž	5,40	156	0,42	375	121
2343	77,4	28,6 M	4,95	142	0,38	370	236
2344	88,2	29,0 M	4,81	139	0,42	329	195
2345	88,5	30,8 Ž	5,89	181	0,52	348	312
2346	87,7	30,2 M	4,64	140	0,41	344	163
2347	86,3	29,7 M	4,86	144	0,42	344	138
2348	88,7	30,3 M	5,30	161	0,47	342	199
2349	97,5	33,8 Ž	4,70	159	0,46	347	177
2350	87,2	33,8 Ž	5,37	182	0,47	388	258
2351	76,5	27,9 M	5,19	145	0,40	365	123
2352	78,8	30,0 M	4,66	140	0,37	381	223
2353	81,3	30,1 M	3,89	117	0,32	370	143
2354	78,5	28,9 Ž	4,74	137	0,37	368	155
2355	93,6	31,9 M	5,06	161	0,47	341	126
2356	88,6	30,8 M	5,29	163	0,47	348	238
2357	85,1	29,8 Ž	4,80	143	0,41	350	170
2358	90,8	31,1 M	4,72	147	0,43	343	213
2359	90,1	31,2 M	4,74	148	0,43	346	240
2360	94,7	32,3 M	4,37	141	0,41	341	168
2361	80,9	30,9 M	5,09	157	0,41	382	227
2362	78,1	28,3 M	5,05	143	0,39	362	138
2363	79,3	29,5 M	5,14	152	0,41	372	278
2364	79,8	28,5 Ž	4,39	125	0,35	357	351
2365	87,0	29,7 M	4,91	146	0,43	341	264
2366	94,3	32,4 Ž	4,55	147	0,43	344	329
2367	96,6	33,1 M	5,03	166	0,49	343	137
2368	87,3	29,9 M	4,80	144	0,42	342	233
2369	93,6	31,1 Ž	4,56	142	0,43	332	210
2370	80,6	27,2 Ž	4,86	132	0,39	337	213
2371	91,3	30,8 M	5,49	169	0,50	337	270
2372	89,1	30,0 M	5,20	156	0,46	337	166
2373	80,0	26,9 Ž	5,05	136	0,40	336	158



2374	85,0	31,7 M	5,30	168	0,45	373	256
2375	86,7	30,1 M	4,31	130	0,37	347	309
2376	87,6	29,8 M	5,33	159	0,47	340	141
2377	79,4	28,9 M	4,83	140	0,38	364	167
2378	74,8	25,4 Ž	4,90	124	0,37	340	168
2379	82,7	32,0 M	4,99	160	0,41	387	307
2380	88,5	29,5 M	5,18	153	0,46	333	190
2381	77,4	28,7 Ž	4,98	143	0,39	371	202
2382	82,0	31,2 Ž	4,80	150	0,39	380	170
2383	89,5	30,7 Ž	4,81	148	0,43	343	262
2384	88,2	30,0 M	5,59	168	0,49	340	256
2385	87,6	30,8 M	4,75	146	0,42	352	231
2386	90,9	31,2 Ž	4,80	150	0,44	343	250
2387	91,0	30,5 M	5,25	160	0,48	335	206
2388	95,4	32,0 M	5,63	180	0,54	335	249
2389	81,9	29,0 M	5,04	146	0,41	354	270
2390	74,4	26,0 Ž	5,59	145	0,42	349	189
2391	80,4	29,3 M	4,92	144	0,40	364	193
2392	79,3	30,3 Ž	4,73	143	0,38	382	263
2393	93,6	32,4 M	4,60	149	0,43	346	240
2394	90,6	31,3 M	5,13	161	0,46	345	192
2395	84,5	28,6 M	5,00	143	0,42	338	167
2396	89,8	30,7 M	5,57	171	0,50	342	219
2397	80,1	29,8 Ž	4,89	146	0,39	372	139
2398	83,3	31,5 M	5,09	160	0,42	378	251
2399	81,1	29,4 Ž	4,86	143	0,39	363	176
2400	83,1	30,7 M	4,67	143	0,39	369	192
2401	92,5	30,7 M	5,24	161	0,48	332	258
2402	84,5	31,0 M	5,63	175	0,48	367	201
2403	91,4	29,4 Ž	4,81	141	0,44	322	169
2404	82,9	27,1 M	4,66	126	0,39	327	187
2405	94,4	30,9 M	5,43	168	0,51	327	144
2406	89,4	30,5 M	4,64	142	0,41	341	196
2407	81,9	30,9 M	5,09	157	0,42	377	230
2408	82,4	30,6 M	4,29	131	0,35	371	178
2409	83,5	31,5 M	5,15	162	0,43	377	150
2410	87,3	29,6 M	5,30	157	0,46	339	269
2411	89,6	29,1 Ž	4,92	143	0,44	325	214
2412	88,8	29,9 M	5,17	155	0,46	337	271
2413	84,4	30,4 Ž	4,48	136	0,38	360	153
2414	83,8	30,9 Ž	4,59	142	0,38	369	200
2415	81,5	30,7 M	4,16	128	0,34	377	181
2416	77,0	27,9 M	4,65	130	0,36	362	271
2417	92,5	31,1 M	4,89	152	0,45	336	295
2418	88,3	30,1 Ž	4,20	126	0,37	341	236
2419	90,6	30,4 M	4,92	150	0,45	336	160
2420	86,9	29,3 M	5,34	156	0,46	337	203
2421	88,4	30,1 M	4,77	144	0,42	340	233

2422	87,9	28,9 M	4,58	132	0,40	329	308
2423	87,7	29,1 M	5,21	152	0,46	332	240
2424	83,0	27,6 Ž	4,97	137	0,41	333	207
2425	90,7	30,6 M	5,03	154	0,46	337	175
2426	89,5	30,6 M	5,44	166	0,49	342	306
2427	81,3	30,5 Ž	4,93	150	0,40	375	192
2428	81,6	30,9 Ž	4,30	133	0,35	379	211
2429	82,0	30,2 M	4,58	138	0,38	368	157
2430	93,0	32,0 Ž	4,88	156	0,45	344	134
2431	86,3	29,0 M	5,64	164	0,49	336	158
2432	88,0	30,2 M	5,21	157	0,46	343	209
2433	89,5	29,9 M	4,66	139	0,42	334	131
2434	79,6	29,1 M	4,55	132	0,36	366	120
2435	84,4	32,3 M	5,11	165	0,43	383	198
2436	82,7	30,3 M	5,24	159	0,43	366	201
2437	81,7	30,3 M	4,98	151	0,41	371	199
2438	84,0	31,0 Ž	4,94	153	0,41	369	288
2439	81,5	30,2 M	4,91	148	0,40	371	269
2440	86,3	28,9 M	4,73	137	0,41	335	165
2441	86,3	30,3 M	4,78	145	0,41	351	206
2442	88,2	29,6 Ž	4,94	146	0,44	336	232
2443	88,1	30,4 M	5,26	160	0,46	345	157
2444	81,9	31,0 Ž	5,01	155	0,41	379	186
2445	80,4	30,3 M	5,00	152	0,40	377	261
2446	79,8	29,5 M	5,37	158	0,43	370	114
2447	85,9	30,7 M	5,39	165	0,46	357	418
2448	87,3	33,3 Ž	4,69	156	0,41	381	220
2449	80,0	30,3 M	4,91	149	0,39	379	203
2450	79,0	28,7 M	4,83	139	0,38	363	213
2451	80,9	28,4 M	4,45	126	0,36	351	308
2452	84,3	31,0 M	5,39	167	0,45	368	220
2453	83,7	30,7 M	4,36	134	0,36	367	212
2454	80,9	28,8 Ž	5,67	163	0,46	356	136
2455	84,9	32,0 M	5,32	170	0,45	377	157
2456	81,7	29,4 M	4,71	138	0,38	360	243
2457	95,2	32,1 M	5,15	165	0,49	337	146
2458	90,0	31,1 Ž	5,04	157	0,45	346	229
2459	85,5	28,9 Ž	4,85	140	0,41	338	202
2460	89,7	30,1 M	4,88	147	0,44	336	232
2461	84,7	32,5 M	5,80	189	0,49	384	182
2462	81,0	29,7 M	5,27	157	0,43	367	187
2463	84,5	31,6 Ž	4,78	151	0,40	374	277
2464	89,4	30,0 M	4,97	149	0,44	336	135
2465	77,6	26,6 M	5,17	138	0,40	343	170
2466	87,0	29,3 M	5,46	160	0,48	337	232
2467	79,2	27,7 Ž	4,43	123	0,35	350	136
2468	84,2	29,4 M	4,71	138	0,40	349	202
2469	82,9	30,8 M	4,77	147	0,40	372	359

2470	83,3	30,6 M	5,06	155	0,42	367	142
2471	82,9	30,0 M	4,86	146	0,40	362	140
2472	81,0	29,0 Ž	4,58	133	0,37	358	306
2473	91,9	31,0 M	5,23	162	0,48	337	235
2474	90,6	31,1 M	4,68	146	0,42	343	277
2475	90,7	31,4 Ž	4,71	148	0,43	346	151
2476	84,4	31,4 M	5,15	162	0,43	372	584
2477	84,4	31,2 M	4,69	146	0,40	370	147
2478	80,7	29,4 M	4,92	145	0,40	364	200
2479	85,7	29,1 Ž	5,20	151	0,45	340	209
2480	84,1	29,3 Ž	4,21	123	0,35	348	349
2481	92,4	30,7 M	5,00	154	0,46	332	106
2482	87,1	31,6 M	4,62	146	0,40	363	211
2483	82,4	30,0 Ž	4,98	149	0,41	364	119
2484	85,9	31,6 Ž	4,84	153	0,42	368	228
2485	82,1	30,9 Ž	5,31	164	0,44	376	145
2486	82,7	29,5 Ž	4,65	137	0,38	357	161
2487	86,1	29,9 M	4,67	140	0,40	347	282
2488	92,1	31,3 M	5,22	163	0,48	340	166
2489	89,1	29,7 M	4,68	139	0,42	333	294
2490	85,6	29,0 M	5,11	148	0,44	339	235
2491	92,8	31,4 Ž	4,95	155	0,46	338	263
2492	95,0	32,5 M	5,53	180	0,53	342	167
2493	77,5	26,6 M	5,16	137	0,40	343	220
2494	78,5	26,1 Ž	4,59	120	0,36	332	254
2495	88,5	29,8 Ž	4,69	140	0,42	337	187
2496	85,3	28,8 M	5,21	150	0,44	338	290
2497	80,4	29,1 Ž	4,59	134	0,37	362	142
2498	92,8	30,3 M	4,51	137	0,42	327	140
2499	86,6	29,7 M	4,65	138	0,40	343	160
2500	89,9	30,6 Ž	4,85	148	0,44	340	283
2501	91,7	30,9 M	4,94	153	0,45	337	285
2502	85,8	29,3 Ž	4,91	144	0,42	341	190
2503	85,4	29,2 M	5,00	146	0,43	342	221
2504	94,7	32,3 M	4,62	149	0,44	341	185
2505	88,5	29,8 M	5,29	158	0,47	337	205
2506	85,3	28,8 M	5,50	158	0,47	338	169
2507	80,4	29,1 M	5,02	146	0,40	362	234
2508	92,8	30,3 Ž	4,65	141	0,43	327	186
2509	87,0	29,7 M	4,76	141	0,41	341	256
2510	85,5	31,9 M	5,47	174	0,47	373	400
2511	86,5	31,6 Ž	4,81	152	0,42	365	204
2512	83,9	31,1 M	4,67	145	0,39	371	212
2513	82,1	30,2 M	4,87	147	0,40	368	243
2514	84,7	32,2 M	5,15	166	0,44	380	205
2515	79,2	29,5 M	4,52	133	0,36	372	339
2516	79,8	29,2 M	5,44	159	0,43	366	231
2517	84,6	32,9 Ž	4,96	163	0,42	389	296

2518	85,3	31,0 M	5,03	156	0,43	363	186
2519	87,3	32,8 Ž	5,31	174	0,46	376	157
2520	79,7	29,9 M	4,89	146	0,39	375	200
2521	84,6	30,9 Ž	4,48	138	0,38	365	167
2522	86,1	30,6 M	4,29	131	0,37	355	129
2523	86,1	28,9 M	4,98	144	0,43	336	281
2524	80,6	28,7 Ž	4,84	139	0,39	356	186
2525	83,8	27,8 M	5,33	148	0,45	332	199
2526	83,6	29,8 Ž	4,98	148	0,42	356	193
2527	80,0	28,0 M	4,25	119	0,34	350	291
2528	79,9	29,7 M	4,70	140	0,38	372	206
2529	95,3	31,6 Ž	4,59	145	0,44	332	235
2530	86,1	29,0 M	5,00	145	0,43	337	274
2531	93,1	30,9 M	5,57	172	0,52	332	270
2532	90,3	29,8 Ž	5,10	152	0,46	330	190
2533	81,2	30,1 M	5,15	155	0,42	371	198
2534	82,7	31,2 M	4,94	154	0,41	377	236
2535	88,9	36,6 M	5,25	192	0,47	412	347
2536	83,6	31,5 Ž	4,88	154	0,41	377	174
2537	84,4	31,0 M	4,87	151	0,41	367	164
2538	82,5	30,2 M	5,36	162	0,44	366	249
2539	83,7	29,0 Ž	5,21	151	0,44	346	234
2540	86,2	29,9 M	5,64	169	0,49	347	258
2541	91,3	31,8 M	4,92	156	0,45	348	208
2542	91,1	31,4 M	4,72	148	0,43	345	223
2543	90,4	31,7 M	4,46	141	0,40	351	239
2544	87,8	31,3 Ž	5,40	169	0,47	356	353
2545	88,3	30,8 Ž	4,69	144	0,41	349	259
2546	82,7	30,9 M	4,81	149	0,40	374	274
2547	82,4	29,3 M	4,86	142	0,40	356	207
2548	83,9	31,8 M	4,39	140	0,37	379	278
2549	93,2	30,6 Ž	5,36	164	0,50	328	258
2550	84,9	29,0 M	5,06	147	0,43	342	188
2551	88,9	30,5 M	5,50	168	0,49	343	274
2552	90,3	30,5 M	5,53	169	0,50	338	275
2553	83,1	28,3 M	5,18	147	0,43	341	180
2554	95,0	33,1 Ž	5,08	168	0,48	348	297
2555	89,5	30,0 M	5,09	153	0,46	335	278
2556	90,1	30,8 M	5,05	156	0,46	342	345
2557	79,8	30,5 Ž	5,24	160	0,42	382	126
2558	82,5	31,2 M	4,98	155	0,41	378	288
2559	84,6	30,2 M	5,13	155	0,43	357	289
2560	85,7	30,4 Ž	5,08	154	0,44	355	233
2561	81,7	28,9 M	4,74	137	0,39	354	301
2562	82,4	28,9 M	4,80	139	0,40	351	273
2563	79,1	26,6 M	5,25	140	0,42	336	259
2564	78,2	26,9 Ž	5,30	143	0,41	344	192
2565	79,7	27,5 M	5,42	149	0,43	345	314

2566	79,7	30,0 M	4,38	131	0,35	376	204
2567	86,3	33,0 M	4,46	147	0,38	382	245
2568	87,8	33,8 M	5,34	180	0,47	385	252
2569	80,0	30,5 M	4,57	139	0,37	381	166
2570	77,9	29,2 Ž	4,98	145	0,39	375	325
2571	82,7	28,8 M	5,41	156	0,45	348	162
2572	82,7	27,8 M	5,20	145	0,43	336	223
2573	83,8	28,8 M	4,79	138	0,40	344	214
2574	84,0	28,9 M	5,17	149	0,43	344	97
2575	83,8	28,4 M	5,13	146	0,43	339	226
2576	85,6	32,6 M	5,09	166	0,44	381	185
2577	83,0	31,1 Ž	4,31	134	0,36	375	192
2578	81,7	29,3 M	4,95	145	0,40	359	152
2579	93,0	32,1 Ž	4,52	145	0,42	345	278
2580	90,7	31,7 M	4,97	158	0,45	350	269
2581	89,2	30,2 M	5,05	153	0,45	339	204
2582	87,8	29,9 M	4,97	149	0,44	341	169
2583	88,5	30,1 Ž	4,78	144	0,42	340	246
2584	85,3	29,4 M	4,94	145	0,42	345	200
2585	83,4	29,9 M	4,86	145	0,41	359	270
2586	82,6	29,5 Ž	4,71	139	0,39	357	189
2587	83,3	30,2 M	4,73	143	0,39	363	193
2588	88,8	30,0 M	4,98	149	0,44	338	232
2589	90,0	30,6 M	5,16	158	0,46	340	286
2590	87,9	29,1 Ž	4,84	141	0,43	331	163
2591	86,3	29,5 M	4,96	146	0,43	342	160
2592	86,5	29,3 M	5,57	163	0,48	339	224
2593	96,8	33,1 M	4,68	155	0,45	342	335
2594	86,5	29,2 M	5,15	150	0,45	338	214
2595	88,7	30,0 Ž	4,80	144	0,43	338	239
2596	89,5	31,7 M	5,20	165	0,47	354	276
2597	92,8	31,4 M	5,42	170	0,50	338	216
2598	83,6	29,1 Ž	5,63	164	0,47	348	299
2599	88,0	32,0 M	5,36	172	0,47	364	201
2600	91,3	32,2 Ž	5,14	166	0,47	353	293
2601	93,0	30,2 M	5,02	152	0,47	325	94
2602	88,9	29,2 M	4,38	128	0,39	328	167
2603	84,9	32,2 M	4,76	153	0,40	379	308
2604	87,7	30,3 M	5,10	155	0,45	345	142
2605	90,5	30,5 M	4,92	150	0,45	337	289
2606	84,7	28,3 Ž	5,34	151	0,45	334	293
2607	91,5	31,0 M	5,63	175	0,52	339	135
2608	82,1	30,9 M	5,27	163	0,43	376	329
2609	85,3	32,0 Ž	4,65	149	0,40	375	169
2610	83,8	32,0 M	5,29	169	0,44	382	234
2611	86,3	32,3 M	4,70	152	0,41	374	186
2612	90,7	31,6 M	5,23	165	0,47	348	278
2613	94,6	31,5 M	4,31	136	0,41	333	263

2614	91,6	29,0 Ž	5,79	168	0,53	317	206
2615	87,1	28,2 M	4,96	140	0,43	324	277
2616	85,3	29,1 M	4,98	145	0,42	341	200
2617	91,2	30,1 M	4,46	134	0,41	330	170
2618	85,2	28,7 M	5,39	155	0,46	337	232
2619	89,0	29,4 M	4,84	142	0,43	330	201
2620	92,1	29,9 Ž	4,96	148	0,46	325	151
2621	84,6	27,3 Ž	4,84	132	0,41	323	230
2622	83,4	29,3 M	4,92	144	0,41	351	173
2623	90,7	31,1 M	5,16	160	0,47	343	283
2624	85,1	28,8 Ž	5,01	144	0,43	338	199
2625	88,7	30,6 M	5,03	154	0,45	345	270
2626	84,8	28,7 M	4,77	137	0,40	338	143
2627	78,3	28,2 M	5,39	152	0,42	360	265
2628	80,8	28,9 M	4,99	144	0,40	358	204
2629	80,7	31,2 Ž	4,11	128	0,33	387	142
2630	83,4	32,9 M	4,72	155	0,39	394	251
2631	78,9	30,9 M	4,73	146	0,37	392	219
2632	81,2	30,9 Ž	5,11	158	0,41	381	202
2633	84,2	28,2 M	4,21	119	0,35	335	321
2634	88,6	29,7 M	4,38	130	0,39	335	249
2635	84,9	28,1 M	4,46	125	0,38	331	229
2636	92,0	29,0 M	4,35	126	0,40	315	215
2637	94,0	31,8 Ž	4,86	155	0,46	338	157
2638	89,6	30,4 M	5,28	161	0,47	339	215
2639	82,3	29,2 Ž	4,83	141	0,40	355	190
2640	82,4	29,6 M	4,48	133	0,37	359	160
2641	93,5	32,2 Ž	4,79	154	0,45	344	222
2642	88,0	29,5 Ž	5,46	161	0,48	335	264
2643	86,7	28,4 Ž	4,80	136	0,42	328	291
2644	86,2	28,8 M	5,23	151	0,45	334	306
2645	93,0	31,4 M	5,80	182	0,54	338	377
2646	82,1	29,1 M	5,00	146	0,41	354	283
2647	84,7	29,2 Ž	5,21	152	0,44	345	285
2648	88,4	32,2 M	4,99	161	0,44	364	209
2649	96,2	31,6 M	5,22	165	0,50	328	259
2650	94,1	30,7 Ž	5,12	157	0,48	326	193
2651	93,4	30,4 M	5,01	152	0,47	325	236
2652	83,8	29,1 M	4,92	143	0,41	347	256
2653	86,7	28,9 M	4,98	144	0,43	333	290
2654	87,7	29,1 M	4,92	143	0,43	332	142
2655	88,1	29,4 Ž	4,57	134	0,40	334	220
2656	88,0	28,1 M	4,98	140	0,44	319	314
2657	89,6	29,4 M	4,94	145	0,44	328	170
2658	91,6	30,0 M	4,30	129	0,39	328	220
2659	92,1	30,6 M	4,88	149	0,45	332	256
2660	94,0	31,1 M	4,94	154	0,46	331	293
2661	91,0	30,4 M	5,27	160	0,48	334	171

2662	93,3	31,3 M	5,21	163	0,49	335	209
2663	89,3	30,3 Ž	4,88	148	0,44	339	298
2664	92,6	31,1 M	4,76	148	0,44	336	196
2665	87,6	29,8 M	4,94	147	0,43	340	196
2666	88,4	30,2 Ž	4,75	143	0,42	342	248
2667	82,2	27,7 M	4,89	135	0,40	337	309
2668	81,5	28,6 M	4,86	139	0,40	351	219
2669	83,7	29,0 M	5,26	153	0,44	346	235
2670	86,4	31,0 Ž	4,85	150	0,42	359	239
2671	86,6	29,1 M	4,69	136	0,41	336	186
2672	85,2	28,9 M	5,07	147	0,43	339	190
2673	86,1	29,3 M	5,38	158	0,46	340	161
2674	87,2	29,7 Ž	4,99	148	0,44	341	145
2675	92,7	31,7 Ž	4,88	155	0,45	342	247
2676	84,9	28,4 M	4,89	139	0,42	335	305
2677	74,2	24,7 M	4,56	113	0,34	333	167
2678	87,7	30,1 Ž	5,37	162	0,47	343	243
2679	80,9	26,6 M	4,78	127	0,39	329	261
2680	85,7	29,0 M	4,80	139	0,41	338	234
2681	87,5	28,7 M	4,92	141	0,43	328	211
2682	89,5	29,1 Ž	4,78	139	0,43	325	275
2683	87,4	29,5 M	5,37	158	0,47	338	141
2684	90,6	31,4 M	5,38	169	0,49	347	288
2685	85,9	29,9 M	5,32	159	0,46	348	246
2686	85,3	30,6 M	5,46	167	0,47	359	240
2687	92,2	30,4 M	5,37	163	0,50	330	135
2688	85,2	29,4 Ž	4,51	133	0,38	345	140
2689	90,3	30,9 Ž	4,83	149	0,44	342	306
2690	85,1	28,8 M	4,52	130	0,38	338	235
2691	83,9	29,0 M	4,98	144	0,42	346	250
2692	86,6	30,0 M	5,00	150	0,43	346	327
2693	88,1	30,9 Ž	5,77	178	0,51	351	84
2694	92,9	31,2 M	4,85	151	0,45	336	129
2695	87,7	29,4 Ž	4,95	146	0,43	335	245
2696	89,7	30,1 M	5,46	164	0,49	336	264
2697	93,4	30,6 M	4,98	152	0,47	328	135
2698	88,4	29,4 M	5,32	156	0,47	333	282
2699	85,9	28,5 M	5,20	148	0,45	332	263
2700	90,1	30,6 M	4,88	149	0,44	340	279
2701	84,9	29,4 M	4,86	143	0,41	346	144
2702	87,2	30,3 M	5,40	164	0,47	347	150
2703	79,2	26,6 M	4,92	131	0,39	336	203
2704	85,6	30,2 Ž	4,65	140	0,40	353	99
2705	85,8	30,8 Ž	4,85	149	0,42	359	147
2706	83,5	30,8 Ž	4,76	147	0,40	369	169
2707	84,4	30,7 Ž	5,20	160	0,44	364	157
2708	87,2	29,3 Ž	4,98	146	0,43	336	198
2709	94,9	31,5 M	5,15	162	0,49	332	215

2710	92,6	30,5 M	4,94	151	0,46	329	163
2711	86,9	30,2 M	5,25	159	0,46	348	188
2712	93,1	32,0 Ž	4,57	146	0,43	344	281
2713	83,2	32,5 M	4,03	131	0,34	391	233
2714	83,3	29,3 M	4,65	136	0,39	352	178
2715	90,2	30,3 M	4,86	147	0,44	336	166
2716	83,2	28,8 M	4,95	143	0,41	346	294
2717	91,8	31,5 M	4,85	153	0,45	343	205
2718	85,6	30,3 M	4,99	151	0,43	354	293
2719	80,7	28,6 Ž	5,04	144	0,41	354	196
2720	83,8	29,7 M	5,25	156	0,44	354	192
2721	90,9	30,7 M	5,00	154	0,45	338	192
2722	86,8	31,7 M	4,99	158	0,43	365	118
2723	88,9	30,3 M	5,09	154	0,45	341	187
2724	88,1	32,0 M	4,86	156	0,43	363	226
2725	86,8	29,9 M	4,56	136	0,40	344	189
2726	77,7	27,1 Ž	5,51	149	0,43	349	184
2727	81,9	27,5 M	5,00	138	0,41	336	190
2728	86,5	28,6 M	4,84	138	0,42	331	270
2729	86,2	29,9 Ž	5,18	155	0,45	347	235
2730	85,9	29,4 M	4,64	136	0,40	342	239
2731	91,3	31,1 M	4,51	140	0,41	341	368
2732	88,3	30,9 M	4,76	147	0,42	350	185
2733	89,5	31,5 M	5,08	160	0,45	352	113
2734	83,8	28,7 Ž	4,68	134	0,39	342	193
2735	85,8	28,0 M	5,00	140	0,43	326	153
2736	91,0	31,6 Ž	4,93	156	0,45	347	259
2737	79,9	28,3 M	4,69	133	0,37	354	348
2738	82,7	29,6 Ž	4,56	135	0,38	358	156
2739	90,1	34,3 M	5,40	185	0,49	381	246
2740	83,2	29,8 M	4,89	146	0,41	358	226
2741	82,6	29,7 M	5,12	152	0,42	360	206
2742	89,8	33,4 Ž	4,84	162	0,43	372	221
2743	79,1	27,9 M	4,58	128	0,36	353	235
2744	93,7	30,1 M	4,85	146	0,45	321	197
2745	78,9	28,8 M	4,57	132	0,36	365	122
2746	87,6	31,8 Ž	4,90	156	0,43	363	193
2747	82,4	29,6 Ž	5,26	156	0,43	359	291
2748	81,6	29,9 M	4,79	143	0,39	366	206
2749	82,4	29,4 M	4,79	141	0,39	357	143
2750	88,6	31,7 Ž	5,46	173	0,48	358	250
2751	81,9	28,7 M	4,67	134	0,38	350	229
2752	84,7	31,1 M	4,59	143	0,39	367	170
2753	84,8	31,0 Ž	4,95	153	0,42	366	166
2754	80,7	29,5 M	4,22	124	0,34	366	296
2755	90,5	30,9 M	4,87	150	0,44	341	188
2756	85,1	29,3 M	4,37	128	0,37	344	166
2757	95,0	34,7 M	4,73	164	0,45	365	115



2758	94,8	34,8 Ž	4,37	152	0,41	367	247
2759	81,1	29,1 M	5,19	151	0,42	359	274
2760	86,6	31,1 M	4,73	147	0,41	359	282
2761	77,8	25,4 M	5,10	130	0,40	326	146
2762	78,4	25,8 Ž	4,63	119	0,36	329	342
2763	87,3	31,1 M	5,27	164	0,46	356	281
2764	88,0	31,2 M	4,68	146	0,41	355	199
2765	80,4	28,8 M	4,77	137	0,38	358	121
2766	84,8	30,4 M	4,76	145	0,40	358	107
2767	88,5	31,0 M	4,86	151	0,43	350	157
2768	83,9	30,4 Ž	4,77	145	0,40	362	199
2769	80,7	28,7 Ž	5,11	147	0,41	356	138
2770	83,4	28,6 M	4,74	136	0,40	343	199
2771	80,3	27,9 Ž	5,32	148	0,43	347	149
2772	88,3	30,9 M	4,50	139	0,40	350	259
2773	90,7	33,9 M	5,24	178	0,48	374	195
2774	90,2	34,1 M	4,65	159	0,42	378	312
2775	81,5	29,1 Ž	4,85	141	0,40	357	231
2776	88,6	31,5 M	4,93	155	0,44	356	143
2777	80,4	28,6 M	4,96	142	0,40	356	163
2778	80,1	26,0 M	4,31	112	0,35	325	351
2779	77,3	26,2 Ž	5,50	144	0,43	339	236
2780	87,9	30,3 Ž	5,09	154	0,45	345	240
2781	84,1	29,5 M	5,05	149	0,42	351	168
2782	79,0	26,9 M	5,05	136	0,40	341	300
2783	83,3	29,0 Ž	4,96	144	0,41	348	188
2784	85,0	30,4 M	4,99	152	0,42	358	304
2785	82,6	28,9 Ž	5,02	145	0,41	350	270
2786	81,2	28,7 M	4,91	141	0,40	353	166
2787	80,7	28,6 M	4,82	138	0,39	354	278
2788	81,4	28,8 Ž	4,65	134	0,38	354	233
2789	84,0	30,5 M	4,92	150	0,41	363	327
2790	83,6	30,9 M	5,06	156	0,42	370	213
2791	81,1	27,4 Ž	4,57	125	0,37	338	258
2792	79,8	27,9 M	5,04	141	0,40	350	123
2793	82,4	28,5 M	5,38	153	0,44	346	155
2794	80,8	28,1 M	5,32	149	0,43	348	255
2795	84,4	30,3 M	4,54	138	0,38	359	266
2796	84,6	30,9 Ž	5,50	170	0,47	365	170
2797	80,8	28,7 M	5,15	148	0,42	355	262
2798	81,0	28,6 Ž	4,73	135	0,38	353	126
2799	78,3	27,3 Ž	4,03	110	0,32	349	238
2800	84,1	30,4 M	4,80	146	0,40	361	263
2801	84,3	30,1 M	4,80	144	0,40	357	240
2802	81,6	28,9 M	5,23	151	0,43	354	158
2803	82,1	28,2 M	5,20	147	0,43	343	264
2804	82,3	28,7 Ž	4,87	140	0,40	349	329
2805	96,6	36,8 M	5,00	184	0,48	381	137

2806	90,1	32,2 M	5,21	168	0,47	357	245
2807	81,7	28,6 M	5,17	148	0,42	350	192
2808	81,5	29,6 M	4,86	144	0,40	363	192
2809	82,3	29,3 M	4,76	139	0,39	356	167
2810	88,2	32,2 M	5,10	164	0,45	365	250
2811	82,3	28,1 M	4,75	133	0,39	341	167
2812	79,7	26,7 M	4,97	133	0,40	335	168
2813	79,6	26,2 M	4,28	112	0,34	329	141
2814	87,8	31,2 M	4,71	147	0,41	355	192
2815	92,3	32,3 M	4,40	142	0,41	350	258
2816	83,4	29,4 Ž	4,40	129	0,37	353	235
2817	88,3	30,5 Ž	4,54	138	0,40	345	187
2818	79,4	27,5 M	4,76	131	0,38	346	173
2819	84,6	30,4 M	5,48	167	0,46	359	307
2820	84,3	29,2 M	5,02	147	0,42	346	190
2821	84,9	30,2 Ž	4,86	147	0,41	356	230
2822	83,4	28,3 M	5,07	143	0,42	339	170
2823	85,7	33,1 M	5,21	172	0,45	386	181
2824	86,5	30,4 M	5,17	157	0,45	351	201
2825	81,3	30,1 M	5,09	153	0,41	370	169
2826	81,8	28,3 M	4,58	130	0,37	346	271
2827	82,6	29,2 Ž	4,89	143	0,40	354	202
2828	82,4	27,5 M	4,25	117	0,35	334	388
2829	80,4	28,4 M	5,48	156	0,44	353	177
2830	78,3	27,8 M	4,73	131	0,37	355	271
2831	80,7	27,5 M	5,13	141	0,41	341	295
2832	82,6	28,5 Ž	4,57	130	0,38	345	236
2833	82,8	29,0 M	4,14	120	0,34	350	306
2834	88,2	30,9 Ž	4,78	148	0,42	350	192
2835	84,2	30,5 M	5,08	155	0,43	362	204
2836	80,6	27,8 M	4,47	124	0,36	345	212
2837	85,4	29,0 M	4,54	132	0,39	340	243
2838	83,2	28,0 Ž	4,89	137	0,41	337	205
2839	84,4	28,7 M	5,02	144	0,42	340	175
2840	85,3	29,5 M	5,31	157	0,45	346	187
2841	85,1	29,1 M	5,19	151	0,44	342	153
2842	81,1	30,6 Ž	4,75	145	0,39	377	211
2843	88,6	29,9 Ž	4,71	141	0,42	337	170
2844	81,0	29,9 Ž	4,77	143	0,39	369	157
2845	79,9	26,8 M	4,82	129	0,39	335	223
2846	87,6	30,8 M	5,07	156	0,44	352	274
2847	81,6	27,7 M	4,21	117	0,34	339	167
2848	82,3	28,9 M	4,92	142	0,40	351	129
2849	85,7	31,3 Ž	5,05	158	0,43	365	281
2850	83,9	30,7 M	4,74	146	0,40	366	187
2851	83,4	30,4 M	4,66	142	0,39	365	144
2852	81,9	29,3 M	5,66	166	0,46	358	200
2853	85,7	32,3 M	4,94	160	0,42	377	220

2854	81,6	28,7 M	5,63	162	0,46	352	126
2855	85,3	31,6 Ž	4,81	152	0,41	370	265
2856	84,4	29,5 M	5,27	155	0,44	350	232
2857	82,5	27,6 M	4,75	131	0,39	335	157
2858	83,0	28,9 M	4,57	132	0,38	348	186
2859	88,8	31,7 Ž	4,14	131	0,37	357	196
2860	84,9	29,8 Ž	4,84	144	0,41	351	114
2861	80,7	27,7 Ž	5,08	141	0,41	343	220
2862	79,4	27,1 M	5,13	139	0,41	341	254
2863	80,9	26,9 M	4,46	120	0,36	333	251
2864	75,4	27,5 Ž	4,72	130	0,36	365	176
2865	79,5	26,8 M	4,31	116	0,34	337	308
2866	90,4	30,5 M	4,37	133	0,40	337	220
2867	83,7	29,3 M	5,09	149	0,43	350	142
2868	83,1	28,8 M	5,05	145	0,42	347	250
2869	87,1	30,0 M	5,14	154	0,45	344	190
2870	84,9	29,0 Ž	4,60	133	0,39	342	243
2871	82,1	27,5 M	4,29	118	0,35	335	167
2872	82,8	29,0 Ž	5,63	163	0,47	350	205
2873	81,0	27,9 M	4,35	121	0,35	344	181
2874	83,0	29,7 Ž	4,83	143	0,40	358	187
2875	86,9	30,4 M	4,90	149	0,43	350	182
2876	89,0	32,3 M	4,79	155	0,43	363	187
2877	79,6	29,1 M	5,15	150	0,41	366	212
2878	75,4	27,6 M	4,67	129	0,35	366	223
2879	85,4	29,9 Ž	5,24	157	0,45	350	185
2880	84,5	30,0 Ž	4,90	147	0,41	355	211
2881	79,5	28,8 M	5,09	147	0,40	362	136
2882	77,7	29,6 M	4,75	141	0,37	381	202
2883	90,2	33,6 M	4,71	158	0,42	373	148
2884	79,9	27,0 M	4,84	131	0,39	338	212
2885	86,8	29,9 Ž	4,59	137	0,40	344	349
2886	88,3	30,8 Ž	5,16	159	0,46	349	106
2887	83,7	28,7 M	4,48	129	0,37	343	288
2888	90,1	28,8 M	5,25	151	0,47	320	277
2889	90,1	30,9 M	5,35	165	0,48	343	359
2890	83,6	28,9 M	5,06	146	0,42	346	242
2891	83,3	29,9 Ž	4,67	140	0,39	359	147
2892	82,4	27,4 M	5,20	142	0,43	333	200
2893	85,3	29,5 M	4,62	136	0,39	346	209
2894	85,9	29,0 M	5,33	155	0,46	338	221
2895	78,9	27,6 Ž	5,33	147	0,42	350	185
2896	83,8	31,4 M	4,98	156	0,42	375	205
2897	70,4	23,7 M	4,80	114	0,34	337	119
2898	70,9	21,2 Ž	4,89	104	0,35	299	249
2899	85,0	27,2 M	5,59	152	0,48	320	159

2900	70,2	22,2 M	5,30	118	0,37	316	237
2901	81,9	29,1 Ž	4,92	143	0,40	355	123
2902	84,0	28,8 M	5,17	149	0,43	343	292
2903	85,0	29,8 M	5,16	154	0,44	351	273
2904	85,3	28,5 M	5,36	153	0,46	334	430
2905	83,7	29,5 Ž	4,69	138	0,39	352	230
2906	84,0	29,1 M	5,21	152	0,44	346	175
2907	81,1	28,5 M	4,94	141	0,40	351	240
2908	85,7	30,4 M	4,61	140	0,40	355	308
2909	83,2	28,8 Ž	5,31	153	0,44	346	231
2910	87,7	31,0 M	5,79	179	0,51	353	142
2911	85,4	31,8 M	4,88	155	0,42	372	194
2912	81,0	27,7 M	5,46	151	0,44	342	135
2913	81,8	28,9 M	5,09	147	0,42	353	298
2914	83,4	29,1 Ž	4,86	141	0,41	349	201
2915	87,6	30,3 M	5,19	157	0,45	346	201
2916	82,3	27,8 M	4,61	128	0,38	338	188
2917	84,0	29,5 M	5,02	148	0,42	351	172
2918	81,1	27,6 Ž	4,91	136	0,40	340	114
2919	83,5	29,6 M	4,98	147	0,42	354	196
2920	84,6	28,2 Ž	4,84	136	0,41	333	244
2921	83,2	28,5 M	5,31	151	0,44	343	177
2922	84,7	29,8 M	4,56	136	0,39	352	234
2923	83,2	29,3 Ž	4,80	141	0,40	352	150
2924	81,1	28,0 M	4,21	118	0,34	345	226
2925	88,1	30,8 M	4,94	152	0,44	350	293
2926	84,1	29,6 M	5,41	160	0,45	352	202
2927	82,9	28,8 Ž	5,16	149	0,43	347	192
2928	84,7	29,5 M	4,70	139	0,40	348	163
2929	88,0	31,0 M	5,06	157	0,45	352	216
2930	84,9	29,8 M	4,99	149	0,42	351	293
2931	82,4	27,9 Ž	5,18	145	0,43	339	94
2932	85,0	28,7 M	4,81	138	0,41	338	242
2933	88,6	29,4 Ž	4,44	131	0,39	332	174
2934	90,3	31,5 M	4,53	143	0,41	349	166
2935	82,7	28,8 M	5,64	162	0,47	348	136
2936	82,7	27,3 M	5,15	141	0,43	330	190
2937	88,1	29,1 M	5,31	155	0,47	330	208
2938	81,1	27,4 Ž	4,98	136	0,40	338	187
2939	79,6	25,8 Ž	5,03	130	0,40	324	238
2940	81,2	27,0 Ž	5,44	147	0,44	333	216
2941	83,2	28,2 M	4,89	138	0,41	339	308
2942	87,7	30,3 Ž	4,47	135	0,39	345	240
2943	83,3	28,4 M	5,68	161	0,47	341	223
2944	88,4	29,7 M	4,64	138	0,41	336	207
2945	86,4	30,2 M	5,49	166	0,47	350	121
2946	83,3	27,6 Ž	4,81	133	0,40	331	120
2947	85,4	28,7 M	5,00	144	0,43	336	127

2948	82,6	29,2 M	5,57	163	0,46	354	191
2949	87,3	32,7 M	5,10	167	0,45	375	166
2950	87,9	32,2 M	5,17	166	0,45	366	213
2951	87,6	31,2 M	5,15	161	0,45	356	162
2952	89,4	34,5 Ž	5,23	180	0,47	386	304
2953	83,8	30,6 M	4,78	146	0,40	365	209
2954	83,1	29,9 M	5,18	155	0,43	360	252
2955	83,4	28,0 Ž	5,29	148	0,44	336	162
2956	88,5	32,1 Ž	5,06	162	0,45	363	220
2957	90,1	31,5 M	4,85	153	0,44	350	238
2958	83,5	29,2 M	4,98	145	0,42	350	110
2959	90,3	31,5 M	5,56	175	0,50	349	214
2960	87,2	30,3 Ž	4,99	151	0,44	347	180
2961	83,9	29,5 M	4,59	135	0,39	352	211
2962	80,1	26,5 Ž	5,11	135	0,41	331	222
2963	83,8	29,6 M	4,79	142	0,40	353	189
2964	86,3	29,1 M	5,46	159	0,47	337	283
2965	75,2	24,5 Ž	4,84	119	0,36	326	197
2966	83,3	28,3 M	5,30	150	0,44	340	316
2967	83,4	28,0 M	5,19	145	0,43	336	189
2968	83,8	29,0 Ž	4,75	138	0,40	346	157
2969	82,2	27,9 M	5,02	140	0,41	339	93
2970	88,9	31,3 M	5,09	159	0,45	352	129
2971	86,6	30,4 Ž	4,79	146	0,41	351	243
2972	85,8	30,0 Ž	4,86	146	0,42	350	242
2973	84,4	28,1 M	5,11	144	0,43	333	146
2974	86,0	28,6 M	4,47	128	0,38	333	228
2975	79,2	29,2 Ž	4,89	143	0,39	369	145
2976	87,1	29,3 M	5,02	147	0,44	336	134
2977	84,5	29,7 M	5,23	155	0,44	351	113
2978	82,4	27,8 M	4,97	138	0,41	337	106
2979	88,4	30,4 Ž	4,98	151	0,44	344	153
2980	88,1	30,6 M	4,85	148	0,43	347	242
2981	85,2	28,3 M	5,00	142	0,43	332	216
2982	87,0	30,8 Ž	4,44	137	0,39	354	198
2983	85,9	29,0 M	5,49	159	0,47	338	177
2984	85,6	27,7 M	5,26	146	0,45	324	197
2985	87,8	29,0 M	4,57	133	0,40	330	231
2986	85,9	28,6 Ž	4,25	122	0,37	333	134
2987	79,7	27,4 M	4,70	129	0,37	344	261
2988	84,2	29,8 M	5,02	150	0,42	354	136
2989	84,0	28,1 Ž	4,53	127	0,38	335	157
2990	84,5	29,6 M	4,91	145	0,41	350	121
2991	86,0	28,5 Ž	5,37	153	0,46	331	146
2992	87,3	31,6 M	5,21	165	0,45	362	216
2993	83,5	30,8 M	5,21	160	0,44	369	274
2994	79,6	25,8 Ž	5,30	137	0,42	324	216
2995	90,8	30,7 M	5,00	154	0,45	338	329

2996	86,4	29,1 M		4,44	129	0,38	337	256
2997	69,9	22,9 Ž		4,85	111	0,34	328	141
2998	83,0	28,2 M		4,81	136	0,40	340	155
2999	81,5	27,2 Ž		4,86	132	0,40	334	162
3000	82,4	29,3 M	4,39		129	0,36	356	184

## 11.2. DODATAK 2. Rezultati elektroforeze hemoglobina

R.br. Ispitanika	HbA (%)	HbA2 (%)	HbF (%)	Hb Lepore (%)
1	95,9	3,3	0,8	
2	94,5	5,5	0	
3	90,6	6,1	3,3	
4	91	4,8	4,2	
5	83	3,2	13,8	
6	94,4	5,3	0,3	
7	84,1	2,6	3,6	9,7
8	85,6	2,2	3,3	8,9
9	83,3	2,3	4,3	10,1
10	97	3		
11	97,3	2,7		
12	97,5	2,5		
13	97,6	2,4		
14	97,4	2,6		
15	97,3	2,7		
16	97,5	2,5		
17	97,1	2,9		
18	97,5	2,5		
19	97,5	2,5		
20	97,3	2,7		
21	96,9	3,1		
22	96,7	3	0,3	
23	96,4	2,9	0,7	
24	97,1	2,9		
25	97,2	2,8		
26	97,2	2,8		
27	97,7	2,3		
28	97,5	2,5		
29	97,2	2,8		
30	97,5	2,5		
31	97,4	2,6		
32	97	3		
33	97,5	2,5		
34	97,7	2,3		
35	97,2	2,8		
36	97,1	2,9		
37	97,7	2,3		
38	97,2	2,8		
39	97,6	2,4		
40	97,2	2,8		
41	97,6	2,4		
42	97,1	2,9		
43	97,1	2,9		

44	97,3	2,7
45	97,5	2,5
46	97,2	2,8
47	97,2	2,8
48	97,7	2,3
49	97,1	2,9
50	97,1	2,9
51	97,1	2,9
52	97,7	2,3
53	97,6	2,4
54	97,4	2,6
55	97,5	2,5
56	97,5	2,5
57	97,3	2,7
58	97,6	2,4
59	97,2	2,8
60	97,6	2,4
61	97,6	2,4
62	97,5	2,5
63	97,3	2,7
64	97,6	2,4
65	97,2	2,8
66	97,5	2,5
67	97,4	2,6
68	97,2	2,8
69	97,4	2,6
70	97,1	2,9
71	97,3	2,7
72	97,1	2,9
73	97,7	2,3
74	97,2	2,8
75	97,5	2,5
76	97,7	2,3
77	97,6	2,4
78	97,2	2,8
79	97,6	2,4
80	97,1	2,9
81	97,2	2,8
82	97,1	2,9
83	97,1	2,9
84	97,2	2,8
85	97,7	2,3
86	97,5	2,5
87	97,2	2,8
88	97,5	2,5
89	97,4	2,6
90	96,9	3,1
91	97,5	2,5



92	97,1	2,9	
93	97,3	2,7	
94	97,1	2,9	
95	97,1	2,9	
96	97,3	2,7	
97	97,2	2,8	
98	97,6	2,4	
99	97,5	2,5	
100	97,4	2,6	
101	97,3	2,7	
102	97,7	2,3	
103	96,5	2,9	0,6
104	97,3	2,7	
105	97,6	2,4	
106	97,7	2,3	
107	97,6	2,4	
108	97,1	2,9	
109	97,3	2,7	
110	97,3	2,7	
111	97,1	2,9	
112	97,5	2,5	
113	97,2	2,8	
114	97	3	
115	97,1	2,9	
116	97,2	2,8	
117	97,1	2,9	
118	97,1	2,9	
119	97,2	2,8	
120	97,7	2,3	
121	97,5	2,5	
122	97,2	2,8	
123	97,3	2,7	
124	97,5	2,5	
125	97,1	2,9	
126	97,1	2,9	
127	97,2	2,8	
128	97,3	2,7	
129	97,6	2,4	
130	97,2	2,8	
131	97,6	2,4	
132	97,1	2,9	
133	97,4	2,6	
134	97,5	2,5	
135	97,1	2,9	
136	97,6	2,4	
137	97,2	2,8	
138	97,2	2,8	
139	97,7	2,3	

140	97,4	2,6
141	97,3	2,7
142	97,6	2,4
143	97,7	2,3
144	97,4	2,6
145	97,3	2,7

### 11.3. DODATAK 3. Suglasnost etičkog povjerenstva

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
Klasa: 500-03/11-01/31  
Ur.br.: 2181-147-11-01/01-M.J.  
Split, 22.11.2011. godine

#### IZVOD IZ ZAPISNIKA SA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT

**Jerko Vučak, dr.med.spec.**, koji nije djelatnik KBC-a Split, uputio je Etičkom povjerenstvu KBC Split zamolbu za izvođenje istraživanja pod naslovom:

**„Učestalost beta talasemije minor u stanovnika Šibensko-kninske i Splitsko-dalmatinske županije uz prikaz genetskih mutacija“** u svrhu izrade doktorske disertacije, koje bi se uz ostale ustanove provodilo i u KBC Split i to na Odjelu za transfuziju krvi i Odjelu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku.

Predviđeno je da istraživanje započne u rujnu 2011. i da traje 12 mjeseci i to na dobrovoljnim davateljima krvi.

Uz to priloženo:

1. Obrazac informiranog pristanka ispitanika
2. Suglasnost voditelja Odjela za transfuziju krvi i Odjela za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku

Nakon razmatranja priložene dokumentacije, donijet je slijedeći

#### Z a k l j u č a k

Etičko povjerenstvo KBC Split je suglasno s provođenjem istraživanja u KBC-u Split na Odjelu za transfuziju krvi i Odjelu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku, koje će provoditi Jerko Vučak, dr.med., te smatra da će prilikom provođenja istraživanja biti poštivana etička načela.

*Predsjednik Etičkog povjerenstva*

*Prof.dr.sc. Jugoslav Bagatin*

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
Etičko povjerenstvo