



Povezanost pušenja cigareta i plućne tuberkuloze

Association between tobacco smoking and pulmonary tuberculosis

Vesna Škodrić Trifunović*, Branislav S. Gvozdrenović†, Dragana Jovanović*,
Violeta Vučinić*, Dušan Djurić‡, Miodrag Žunić§

Klinički centar Srbije, *Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, Srbija;

†AbC.R.O. Inc, Serbia, Beograd, Serbia; ‡Medicinski fakultet, Kragujevac, Srbija;

§Hemofarm a. d, predstavništvo u Beogradu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Mnogobrojne studije procenjuju uticaj duvan-skog dima na razvoj tuberkuloze (TB), a dobijeni rezultati ukazuju na to da se i pušenje može smatrati važnim faktorom rizika od TB. Cilj ovog rada bio je analiza uticaja pušenja na pojavu i klinički tok TB. **Metode.** Analizirani su podaci iz istorija bolesti 192 obolela od TB (124 muškog i 68 ženskog pola) hospitalizovana u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd u periodu od 2005. do 2007. godine. **Rezultati.** Rezultati analize pokazuju znatno veću učestalost pušača (63,5%), nego nepušača (36,5%) među obolelima od TB pluća. Najveći broj pušača (73,8%) pripada srednjem životnom dobu (35–54 godine). Najveći broj nepušača (64,3%) bili su stariji od 55 godina. Odnos polova među pušačima pokazuje dominaciju muškaraca (80,3%). Među obolelima od TB, u grupi pušača bilo je značajno više muškaraca, dok je u grupi nepušača bilo značajno više žena ($\chi^2 = 34,402$, $p < 0,0001$). Najveći broj pušača (68,9%) pušio je dnevno više od 20 cigareta. Prosečna vrednost indeksa paklo/godine u celoj ispitivanoj grupi bolesnika bila je $32,75 \pm 18,26$. Kavitarne plućne promene verifikovane su skoro duplo češće kod pušača (64,2%), nego kod nepušača (35,8%). Među pušačima, mikroskopski pozitivan nalaz acidoalkohol-rezistentnih bacila bio je znatno češći (78%), nego kod nepušača (22%). Grupa nepušača imala je češće prateća imunodeficientna oboljenja (34%), nego grupa pušača (19%). Indeks telesne mase bio je niži (21,75) kod pušača obolelih od TB, nego kod nepušača (23,80); međutim, ova razlika nije bila statistički značajna. **Zaključak.** Među obolelima od TB postoji znatno veća učestalost pušača, nego nepušača. Pušači su češće obolevali od kavernoznih oblika TB sa pozitivnim nalazom acidoalkoholo-rezistentnih bacila u sputumu, u odnosu na nepušače.

Ključne reči:

tuberkuloza pluća; pušenje; bolesnici; faktori rizika; pol; životno doba, faktori.

Abstract

Background/Aim. Numerous studies evaluate the influence of tobacco smoking on the tuberculosis (TB) development, with the results indicating that smoking can be also considered as important risk factor in TB. The aim of this study was to assess the influence of tobacco smoking as the risk factor in the development of TB as well as in its clinical course. **Methods.** We analyzed data from the medical records of 192 consecutively hospitalized TB patients (124 males and 68 females) in the Institute of Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Center of Serbia, Belgrade in the period from 2005 to 2007. **Results.** Among the analyzed TB patients there were more smokers (63.5%) than nonsmokers (36.5%). The majority of the smokers (73.8%) belonged to a middle age group (35–54 years) while the majority of nonsmokers (64.3%) were older than 55 years. Sex ratio among the smokers showed the domination of males (80.3%). There were significantly more males in the smoking group and more females in the nonsmoking group ($\chi^2 = 34.402$, $p < 0.0001$). Most smokers (68.9%) smoked more than 20 cigarettes daily. The average index of pack/years among all of the examined patients was 32.75 ± 18.26 . Cavitory pulmonary lesions were more frequently verified in the smokers (64.2%) than in the nonsmokers (35.8%). The sputum acid-fast bacillus smear-positive finding was more frequent in the smokers (78%) than in the nonsmokers (22%). The nonsmoking TB patients had more accompanied immunodeficient diseases (34%) than the smoking ones (19%). Body-mass index was lower in the smokers (21.75) than in the nonsmokers (23.80), although this difference did not reach the statistical significance. **Conclusion.** There are more smokers than nonsmokers in TB patients. Smokers more frequently have cavitory forms of TB with sputum acid-fast bacillus smear – positive finding than nonsmokers.

Key words:

tuberculosis, pulmonary; smoking; patients; risk factors; sex; age factors.

Uvod

Pušenje i tuberkuloza (TB) predstavljaju dva izuzetno značajna zdravstvena problema koja se uzajamno prožimaju kako sa socijalno-epidemiološkog, tako i sa kliničkog aspekta. Od TB godišnje oboli 8–10 miliona, a umre 1,7 miliona ljudi, zbog čega se TB i svrstava među glavne uzroke smrti izazvane infektivnim agensom.

Dobro je poznato da je pušenje jedan od najznačajnijih zdravstvenih problema, uprkos činjenici da je moguća prevencija ovog faktora rizika. Pušenje predstavlja i značajan uzrok prerane smrtnosti, a trend porasta smrtnosti od bolesti izazvanih duvanskim dimom iznosi od 1,7 miliona umrlih u 1985. godini do 3 miliona u 1990. godini. Predviđa se porast smrtnosti u 2020. godini na 8,4 miliona ljudi. Smatra se da je pušenje uzrok umiranja bar pola miliona ljudi umrlih od TB godišnje^{1–7}.

Povezanost duvanskog dima i oboljenja pluća, i to tri najčešća oboljenja: karcinoma pluća, hronične opstruktivne bolesti pluća i TB zapažena je pre više decenija. U studiji iz Engleske⁶, 1957. godine analizirani su objavljeni podaci o uticaju duvanskog dima na plućne bolesti i navedeno je da je rizik od obolevanja od TB dva do tri puta veći u odnosu na broj popušanih cigareta u toku dana (8–27/na dan). Među lekarima tog vremena smatralo se da TB kod pušača nastaje buđenjem starih ožiljaka infekcije, pre nego stečenom (egzogenom) infekcijom^{6,7}. Ispitivanja o uticaju duvanskog dima i TB nastavljena su, a studija koja je obuhvatila čak 76 589 ispitanika posle sprovedene masovne fluorografije pokazala je da učestalost TB raste srazmerno broju popušanih cigareta⁸.

Neželjeno dejstvo duvanskog dima manifestuje se na mnogim organima, ali najveće oštećenje trpe upravo pluća. Duvanski dim ima direktno dejstvo na donje respiratorne puteve, izazivajući oštećenje njihovog epitela, i to kako njihove strukture tako i funkcije. Kao posledica toga, nastaje peribronhijalna inflamacija i fibroza. Takođe, uočavaju se promene na vaskularnim strukturama i destrukcija alveola. Sva ova oštećenja prouzrokovana duvanskim dimom na kraju remete funkciju čišćenja bronhijalnog stabla. Međutim, duvanski dim može uticati i na promenu strukture patogena i njegovu adherenciju, a nekada može izazvati i abnormalnu vaskularnu permeabilnost³. Citološke studije bronhoalveolarnog lavata (BAL) pokazuju da pušači imaju povećanu celularnost, i to posebno broja makrofaga i polimorfonuklera. Broj limfocita nije promenjen, ali procenat CD4-limfocita raste, kao i odnos CD4/CD8. Narušena je i hemotaksa neutrofila u krvnim sudovima pluća^{9–11}.

Alveolarni makrofazi menjaju svoju morfologiju, pa se pored promene sastava spoljne površine mogu pojaviti i karakteristične intracitoplazmatske inkluzije. Antigen prezentujuća funkcija makrofaga može biti narušena. Nivo imunoglobulina, povećava se kako u BAL, tako i u serumu pušača. Neka istraživanja ukazuju na porast koncentracije interleukina IL-1 i IL-8 u BAL, kao i na smanjenje broja i funkcije prirodnih ćelija ubica kod pušača¹².

Neke studije navode smanjenje serumskih antioksidanasa kod pušača, kao i antioksidanasa u alveolarnim makrofa-

gama kod starijih pušača. U svakom slučaju, disbalans između nivoa oksidanasa i antioksidanasa može dovesti do oštećenja tkiva pluća kod pušača. Najnovije studije ukazuju na to da oksidativni stres izazvan pušenjem suprimira lučenje citokina odnosno suprimira antigen prezentujuću funkciju dendritičnih ćelija¹³.

Neke studije dokumentuju da je odbrambeni sistem pluća žena osetljiviji na duvanski dim, nego odbrambeni sistem pluća muškaraca³. Imuni sistem pluća brže se oštećuje kod devojaka, nego kod osoba muškog pola³. Takođe, kod dece čije majke puše pasivno pušenje izaziva slabiju imunofunkciju pluća u odnosu na decu čije majke nisu pušači¹⁴. Pasivno pušenje, posebno izlaganje dece duvanskom dimu, izgleda da povećava rizik od nastanka TB^{2–7}.

Metode

Retrospektivnom analizom obrađeni su podaci iz istorija bolesti 192 obolela od TB pluća, hospitalizovana u periodu od 2005. do 2007. godine u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Dijagnoza TB bila je postavljena bakteriološkim pregledom sputuma ili patohistološkim pregledom bioptičkog materijala uzetog tokom bronhološskog ispitivanja. U ispitivanoj grupi obolelih od TB analizirani su sledeći epidemiološki i klinički parametri: pol, životno doba, indeks telesne mase (računato prema formuli: telesna masa/visina², kg/m²), kliničko-radiološka proširenost bolesti, bakteriološki nalaz sputuma, prisustvo drugih faktora rizika od tuberkuloze (infekcija virusom humane stečene imunodefijencije – HIV, stepen uhranjenosti, prisustvo pridruženih bolesti). Potom, analizirani su kliničko-epidemiološki parametri upoređivani međusobno između grupe pušača i nepušača. Grupa pušača je podeljena prema broju popušanih cigareta na lake pušače (broj popušanih cigareta/dan < 10), srednje teške (10–20) i teške (> 20).

Rezultati

Rezultati analize 192 bolesnika sa dijagnozom TB pluća prikazani su prema epidemiološkim i kliničkim karakteristikama u tabeli 1. Tuberkuloza je znatno češće bila zastupljena kod muškaraca (64%), nego kod žena (36%). Prosečno životno doba bolesnika iznosilo je 50,78 ± 16,27 godina. Analiza prema dobnim grupama pokazuje da je najveći broj obolelih, 108, u srednjoj starostnoj grupi (35–54 god) zatim da je 66 obolelih starijih od 35 godina, dok je 18 bilo mlađih od 35 godina. Mikroskopski pregled sputuma na prisustvo acidoalkohol-rezistentnih bacila (ARB) pokazao je pozitivan nalaz kod 62% ispitanika, dok je kultura Lowenstein bila pozitivna kod 90,6% bolesnika. Radiografski nalaz potvrdio je kavitarne lezije u plućima kod 64% bolesnika. Ispitivanje osoba iz kontakta sa obolelim od TB u porodici, pokazalo je da su kod tri bolesnika članovi porodice takođe bili oboleli od TB. Infekcija HIV retko je bila zastupljena u našoj ispitivanoj grupi obolelih od TB (tri HIV pozitivna bolesnika).

Dalja analiza obuhvatila je upoređivanje kliničkih i epidemioloških karakteristika između pušača i nepušača (tabela 1).

Tabela 1

Epidemiološke i kliničke karakteristike obolelih od tuberkuloze u odnosu na pušački status (n = 192)

Varijable	Ukupan broj		Pušači		Nepušači	
	n	%	n	%	n	%
Ukupan broj	192	100	122	63,5	70	36,5
Pol ^{a, b}						
Muški	124	64,5	98	80,3	26	37,1
Ženski	68	35,5	24	19,7	44	62,9
Prosečno životno doba, (godine), $\bar{x} \pm SD$	50,78	16,27	53,26	17,08	48,28	14,02
Distribucija prema godinama života						
< 34	18 (11 M / 7 Ž)	9,0	11	9,0	7	10,0
35 – 54	108 (69 M / 39 Ž)	56,0	90	73,8	18	25,7
> 55	66 (44 M / 22 Ž)	35,0	21	17,2	45	64,3
Prisustvo pratećih oboljenja	47	24,0	23	19,0	24	34,0
BMI (kg/m ²), prosečno (SD)	21,72 (3,29)		21,75 (3,18)		23,80 (4,07)	
Prosečan indeks paklo-godine			33,75	7,26		
Broj popušenih cigareta/dan						
< 10			13	10,6		
10 – 20			25	20,5		
> 20			84	68,9		
Sputum-mikroskopski						
ARB +	119	62,0	93	78,0	26	22,0
ARB –	73	38,0				
Kavitarni lezije						
Da	123	64,0	79	64,2	44	35,8
Ne	69	36,0				
Broj obolelih članova porodice od TB						
Da	3	1,56				
Ne	189	98,44				
HIV infekcija						
Da	3	1,56				
Ne	189	98,44				

SD – standardna devijacija; M – muškarci; Ž – žene; BMI – indeks telesne mase; ARB – acidoalkoholo rezistentni bacili; TB – tuberkuloza;

a) χ^2 test – 34,402; $p < 0,0001$ (razlike među polovima u odnosu na pušenje)

b) χ^2 test – 8,183; $p = 0,0042$ (razlike učestalosti muškog pola među pušačima u odnosu na celu grupu bolesnika)

Dobijeni rezultati pokazuju da je među obolelima od TB bilo znatno više pušača, 122 bolesnika (63,5%), nego nepušača, 70 (36,5%). Uzajamni odnos polova u grupi pušača pokazuje predominaciju muškaraca, 98 bolesnika (80,3%), u odnosu na žene, 24 (19,7%), dok je među nepušačima postojala veća učestalost žena (62,9%), u odnosu na muškarce (37,1%). Ove razlike u polovima bile su statistički visoko značajne ($\chi^2 = 34,402$; $p < 0,0001$).

Većina pušača (73,8%) bila je mlađeg životnog doba, (35–54 godine), dok je većina nepušača (64,3%) bila nešto starijeg životnog doba (preko 55 godina).

Analiza drugih faktora rizika od nastanka tuberkuloze, kao što su prateće imunosuprimirajuće bolesti, pokazuje da je grupa nepušača imala češća prateća imunodeficientna oboljenja (34%), nego grupa pušača (19%). Indeks telesne mase bio je niži kod pušača obolelih od TB (21,8 kg/m²) u odnosu na nepušače (23,8 kg/m²), međutim ova razlika nije bila statistički značajna.

Analizom radiografske proširenosti TB utvrđeno je da su kavernozi oblici bili zastupljeni kod 123 bolesnika (64,1%), a u odnosu na pušački status nađena je znatno veća učestalost kavitarnih lezija kod pušača (64,2%), nego kod nepušača (35,8%). Od ukupnog broja mikroskopski pozitivnih nalaza sputuma na prisustvo ARB, veća učestalost nađena je kod pušača (78%), nego kod nepušača (22%).

Od ukupno 122 pušača, prosečna vrednost indeksa paklo/godine bila je $32,75 \pm 18,26$. Najviše obolelih (68,9%)

pušilo je preko 20 cigareta na dan (prosečan indeks paklo/godina $36,21 \pm 8,12$), znatno manje (20,5%) 10–20 cigareta (prosečan indeks paklo/godina $25,02 \pm 5,81$), a najmanje (10,6%) je pušilo manje od 10 cigareta na dan (prosečan indeks paklo/godina $11,03 \pm 6,12$).

Diskusija

Prema rezultatima studije spovedene među obolelima od TB, nađen je značajno veći broj pušača (63,5%) u svim uzrasnim grupama u odnosu na nepušače (36,5%), što je u saglasnosti sa rezultatima prve objavljene studije Lowe i sar.⁷ iz 1956. godine. U navedenoj studiji analizirano je pušenje kod 1 200 obolelih od TB i vršeno je poređenje sa 979 osoba iz kontrolne grupe. Navika pušenja bila je najrasprostranjenija u srednjem životnom dobu (35–54 god), prema rezultatima ove studije, a do sličnih rezultata došlo se i u studiji iz Španije koja je obuhvatila preko 13 000 obolelih od TB¹⁵. Rezultati navedene studije pokazuju da u starijem životnom dobu (> 55 godina) raste broj nepušača među obolelima od TB, dok je istovremeno broj drugih pridruženih oboljenja (dijabetes, hronična opstruktivna bolest pluća, miokardijopatija, nefropatija) kod njih takođe veći (34%) u odnosu na mlađe pušače obolele od TB (19%), kod kojih je alkoholizam najčešće pridruženo stanje. Prema rezultatima te studije, značajan broj obolelih od ekstenzivnih oblika plućne TB bio je pothranjen, što je u skladu sa činjenicom da mal-

nutricija veoma narušava ćelijski imunitet koji je od ključnog značaja u TB¹⁶.

Infekcija HIV-om nije predstavljala značajan faktor rizika od TB u ovom ispitivanju, dok mnogobrojne studije upravo ističu uzajamnu povezanost dvojnoinficiranih bolesnika (HIV/TB), posebno u zemljama u razvoju gde je više od trećine obolelih od TB dvojnoinficirano¹⁷.

U studiji iz Kine, Yu i sar.¹⁸ zaključuju da relativan rizik od TB kod teških pušača iznosi 3,64 u odnosu na nepušače. Ovom zaključku se pridružuju Buskin i sar.¹⁹ u studiji iz Amerike sa stavom da je kod pušača koji imaju pušački staž duži od 20 godina po 20 i više cigareta/dan, rizik 2 do 3 puta veći u odnosu na nepušače. Rezultati do kojih se došlo u našem radu, takođe, potvrđuju da je među obolelima od TB bilo znatno više pušača (63,5%), nego nepušača i to najviše onih koji su pušili više od 20 cigareta dnevno (68,9%).

Kada je u pitanju pušenje i razlika između žena i muškaraca, rezultati ove studije ukazuju na znatno veću zastupljenost muškaraca među pušačima koji su oboleli od TB (80,3%).

Izuzetan doprinos proceni uzajamnog odnosa TB i pušenja cigareta pružaju studije iz nerazvijenih zemalja, jer daju dragocene podatke o ovoj kliničkoj povezanosti. Radi se o sredinama koje istovremeno imaju visoku incidenciju TB, ali i visok procenat pušača. Inače, pušenje cigareta je češće kod muškaraca. Prema istraživanjima Ministarstva zdravlja Republike Srbije²⁰ iz 2007. godine, u opštoj populaciji Srbije broj pušača opada od 40,5% na 33,6% u periodu 2000–2006. godina, a pušenje je takođe zastupljenije kod muškaraca (u intervalu 37,9 do 38,1%), nego kod žena (u intervalu 38,1 do 29,9%) u istom posmatranom periodu.

Studija iz Indije zasniva se na ispitanicima muškog pola iz istog geografskog (seoskog) lokaliteta i veoma sličnog socioekonomskog statusa²¹. Ova studija pokazuje da pušenje cigareta ima direktan uticaj na razvoj plućne TB. Rizik od obolevanja zavisi od broja popušenih cigareta i kod teških pušača rizik je gotovo dvostruko veći nego kod kontrolne grupe obolelih od TB koji su nepušači. Ekstenzivne forme TB sa mikroskopski pozitivnim nalazom sputuma najčešće su imali pušači koji puše više od 20 cigareta na dan^{21–23}. Rezultati naše ispitivane grupe pušača potvrđuju ovaj zaključak. Među pušačima, njih 64,2% imalo je ekstenzivne oblike TB,

a mikroskopski pozitivan nalaz sputuma bio je znatno češći među pušačima (78%), nego nepušačima (22%). Studija iz Španije takođe pokazuje značajno veći broj kavitaranih oblika TB kod pušača, nego kod nepušača (34,1% : 19,2%) i mikroskopski pozitivnih nalaza sputuma kod pušača u odnosu na nepušače (56,2% : 39,3%), što je i u saglasnosti sa rezultatima drugih studija^{15, 22, 25}.

Studija iz Indije²⁴, gde je TB i dalje jedan od glavnih uzroka umiranja, posebno u mlađem i srednjem životnom dobu, analizirala je 43 000 umrlih od TB i 35 000 ispitanika iz opšte populacije. Navodi se podatak da je među umrlima od TB u godinama 25–69 bilo 79% pušača u poređenju sa opštom populacijom u kojoj broj pušača iznosi 39%²¹. I druge studije ukazuju na to da među umrlima od TB u najreproduktivnijoj fazi života znatno više ima pušača u odnosu na nepušače^{24–28}.

U Turskoj, gde pušenje cigareta takođe predstavlja običajnu naviku, učinjena je analiza 405 obolelih od plućne TB. Rezultati pokazuju da je broj pušača iznosio 52%, da su bili pretežno muškog pola (85%) i da se radilo o strastvenim pušačima (79,8%). I ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u ovoj studiji, kao i u drugim studijama^{15, 22, 29, 30}.

Rezultati najnovijeg istraživanja Batesa i sar.¹ (meta analize 24 validne studije objavljene u periodu 1953–2005. godine), pokazuju da kod pušača postoji relativni rizik od 2,3 do 2,7 za obolevanje od TB u odnosu na nepušače. Kada je u pitanju smrtnost, isti autor navodi da je za jednu trećinu umrlih od TB odgovorno pušenje¹.

Takođe, najnoviji rezultati studije d'Arc Lyra Batista i sar.³¹ pokazuju da pušenje povećava rizik od relapsa TB posle uspešno završenog lečenja.

Zaključak

Rezultati dobijeni u ovoj studiji pokazuju da među obolelima od TB ima znatno više pušača nego nepušača. Pušači znatno češće obolevaju od kavitaranih oblika TB sa mikroskopski pozitivnim nalazom ARB bacila u sputumu nego nepušači, odnosno pušači češće obolevaju od težih formi TB. Imajući u vidu višestruke posledice udruženosti TB i pušenja, prevencija pušenja može da predstavlja značajnu meru kontrole tuberkuloze.

L I T E R A T U R A

1. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167(4): 335–42.
2. Maurya V, Vijayan VK, Shab A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(11): 942–51.
3. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21(1): 121–37.
4. Lewis JG, Chamberlain DA. Alcohol consumption and smoking habits in male patients with pulmonary tuberculosis. *Br J Prev Soc Med* 1963; 17: 149–52.
5. Brown KE, Campbell AH. Tobacco, alcohol and tuberculosis. *Br J Dis Chest* 1961; 55: 150–8.
6. Edwards JH. Contribution of cigarette smoking to respiratory disease. *Br J Prev Soc Med* 1957; 11(1): 10–21.
7. Lowe CR. An association between smoking and respiratory tuberculosis. *Br Med J* 1956; 2(5001): 1081–6.
8. Adelstein AM, Rimington J. Smoking and pulmonary tuberculosis: an analysis based on a study of volunteers of mass miniature radiography. *Tubercle* 1967; 48: 219–26.
9. Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21(1): 11–35.
10. Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, Blanc PD. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur Respir J* 1996; 9(10): 1989–94.
11. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1(6077): 1645–8.

12. *Park CS, Oliver LC, Renzi PM.* Natural killer cell activity in smokers: characterization of the defect and response to biological modifiers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 154A.
13. *Kroening PR, Barnes TW, Pease L, Limper A, Kita H, Vassallo R.* Cigarette smoke-induced oxidative stress suppresses generation of dendritic cell IL-12 and IL-23 through ERK-dependent pathways. *J Immunol.* 2008; 181(2): 1536–47.
14. *Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW.* Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335(13): 931–7.
15. *Cegielski JP, McMurray DN.* The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(3): 286–98.
16. *Altet-Gómez MN, Alcáide J, Godoy P, Romero MA, Hernández del Rey I.* Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(4): 430–6.
17. *Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Wordria W, et al.* International Network for the Study of HIV-associated IRIS. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(8): 516–23.
18. *Yu GP, Hsieh CC, Peng J.* Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle* 1988; 69(2): 105–12.
19. *Buskin SE, Gale JL, Weiss NS, Nolan CM.* Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990. *Am J Public Health* 1994; 84(11): 1750–6.
20. *Ministarstvo zdravlja Republike Srbije.* Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2007. (Serbian).
21. *Kolappan C, Gopi PG.* Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002; 7(11): 964–6.
22. *Shprykov AS, Zhadnov VZ.* Effects of tobacco smoking on the course of infiltrative pulmonary tuberculosis and effectiveness of its treatment. *Probl Tuberk* 1994; 5: 26–7. (Russian)
23. *Mihăltan F, Defta D, Tabacu E.* A profile of the smoker with pulmonary tuberculosis. *Pneumofiziologia* 1995; 44(1-2): 33–6. (Romanian)
24. *Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P.* Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet* 2003; 362(9383): 507–15.
25. *Alpektin S, Aydın M, Coskunol I, Ceyhan O.* The effect of smoking in pulmonary tuberculosis. *Antalia: Annual Congress of Turkish Thoracic Society*; 2003. p. 141.
26. *Tobacco or health: a global status report.* Geneva: World Health Organization; 1997.
27. *Gupta PC, Mehta HC.* Cohort study of all-cause mortality among tobacco users in Mumbai, India. *Bull World Health Organization* 2000; 78: 877–83.
28. *Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I.* Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309(6959): 901–11.
29. *Lam TH, Ho SY, Hedley AJ, Mak KH, Peto R.* Mortality and smoking in Hong Kong: case-control study of all adult deaths in 1998. *BMJ* 2001; 323(7309): 361.
30. *Alcáide J, Altet MN, Plans P, Parrón I, Folguera L, Saltó E, et al.* Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77(2): 112–6.
31. *d'Arcy Lyra Batista J, de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque M, de Alencar Ximenes RA, Rodrigues LC.* Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol* 2008; 37(4): 841–51.

Rad primljen 07. XI 2008.