Kliničke manifestacije HLA B51 (5) pozitivnih bolesnika u KBC-u Split

Madunić, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:253392

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Martina Madunić

KLINIČKE MANIFESTACIJE HLA-B51 (5) POZITIVNIH BOLESNIKA U KBC-U SPLIT

Diplomski rad

Akademska godina:

2020./2021.

Mentor:

Doc. dr. sc. Dijana Perković

Split, srpanj 2021.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Martina Madunić

KLINIČKE MANIFESTACIJE HLA-B51 (5) POZITIVNIH BOLESNIKA U KBC-U SPLIT

Diplomski rad

Akademska godina:

2020./2021.

Mentor:

Doc. dr. sc. Dijana Perković

Split, srpanj 2021.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1 Antigeni glavnog sustava tkivne snošljivosti (antigeni sutava HLA) 2
1.1.1 Općenito o sustavu HLA 2
1.1.2. Organizacija gena i struktura sustava HLA 2
1.1.3 Građa i uloga molekule HLA razreda I 4
1.1.4 Građa i uloga molekula HLA razreda II 6
1.1.5 Nazivlje sustava HLA 8
1.1.6 Imunopatogenetska uloga sustava HLA 10
1.2. Povezanost HLA i autoimunih bolesti 11
1.3. HLA B51 (5) i pridružene bolesti 13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 15
3. ISPITANICI I METODE 17
3.1 Ustroj i protokol istraživanja 18
3.2 Ispitanici 18
3.3 Metode 18
3.4. Statistički postupci 19
4. REZULTATI 20
5. RASPRAVA 29
6. ZAKLJUČCI 33
7. LITERATURA 35
8. SAŽETAK 40
9. SUMMARY 42
10. ŽIVOTOPIS 44

Iskreno se zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dijani Perković, dr. med. na ukazanom povjerenju, strpljenju i svesrdnoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojim prijateljima koji su svojim prisustvom uljepšali moje studentske dane.

Posebno zahvala mojoj obitelji koja mi je pružala ljubav, bezuvjetnu podršku i neizmjernu vjeru u moj uspjeh.

"The most rewarding things in life are often the ones that look like they cannot be done."
Arnold Palmer (1929. – 2016.)

1. UVOD

1.1 Antigeni glavnog sustava tkivne snošljivosti (antigeni sutava HLA)

1.1.1 Općenito o sustavu HLA

Glavni kompleks tkivne snošljivosti (engl. *Major histocompatibility complex*, MHC) je skupina gena koji kodiraju proteine na površini stanica koje imaju važnu ulogu u imunološkom odgovoru (1).

Njegova je glavna uloga u prezentaciji antigena, gdje molekule MHC prikazuju peptidne fragmente za prepoznavanje pomoću odgovarajućih T-stanica. To je važan proces u odgovoru imunološkog sustava za uništavanje napadajućih patogena. MHC sustav eksprimiran na staničnoj površini neophodan je za samoprepoznavanje stanica i prevenciju imunološke reakcije usmjerene na vlastite stanice. Druga funkcija glavnog kompleksa histokompatibilnosti je alorekognicija tkiva, što je važan čimbenik u prevenciji uspješne transplantacije organa (1, 2).

MHC sustav u početku je otkriven kao genetski lokus povezan s prihvaćanjem ili odbacivanjem presađenih organa kod miševa i nazvan je H-2 kompleks. Godine 1954., isti su genetski sustav u ljudi opisali Jean Dausset i Jan van Rood, a nazvali su ga ljudskim leukocitnim antigenima (engl. *Human Leukocyte Antigen*, HLA). Ovo otkriće otkriveno je kao rezultat prisutnosti antitijela protiv antigena eksprimiranih na leukocitima pacijenata koji su primili višestruke transfuzije krvi. Postojanje istih protutijela otkriveno je i na leukocitima višerotkinja i pacijenata koji su bili podvrgnuti transplataciji bubrega (2).

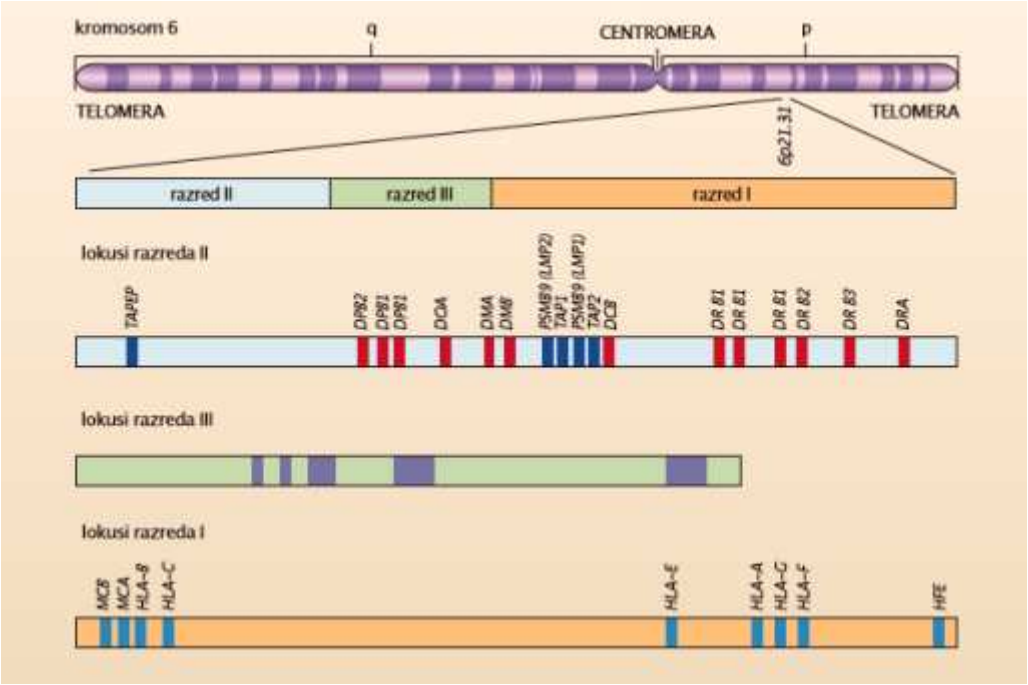
1.1.2. Organizacija gena i struktura sustava HLA

HLA regija, koja se nalazi na kraćem kraku šestog kromosoma (odsječak 6p21.3), sadrži sekvence DNA koje kodiraju više od 220 gena, od kojih je veliki broj uključen u regulaciju imunološkog odgovora. Ovaj genski sustav je podijeljen u tri glavne podregije: geni razreda I, razreda II i razreda III (3, 4) (Slika 1).

S obzirom na položaj na kromosomu, geni HLA razreda I su smješteni telomerično dok se geni HLA razreda II nalaze na centromeričnom kraju kromosoma. Između njih se nalaze geni razreda III. Geni HLA razreda I i II odgovorni su za sintezu molekula HLA, dok geni razreda III kodiraju nekoliko proteina koji nisu funkcionalno vezani s HLA genima. Ipak, ta podregija je od velikog značaja jer se unutar nje nalaze brojni geni povezani s tijekom imunosnih reakcija

u organizmu, a to su geni koji kodiraju komponente komplementa (C2, C4 i faktor B), citokine TNF-α i β, proteine "toplotnog šoka" (engl. *Heat Shock Proteins*, HSP) te mnogi drugi (3, 4).

Geni HLA razreda I kodiraju glikoproteine prisutne na svim stanicama koje imaju jezgru i trombocitima, s iznimkom neurona središnjega živčanog sustava, dok su geni razreda II zaduženi za sintezu molekula HLA razreda II koje se nalaze samo na antigen – prezentirajućim stanicama (engl. *Antigen – presenting cells*, APC), kao što su B limfociti, dendritičke stanice, makrofagi, monociti, Langerhasove stanice, endotelne stanice i timusne epitelne stanice (1, 5).



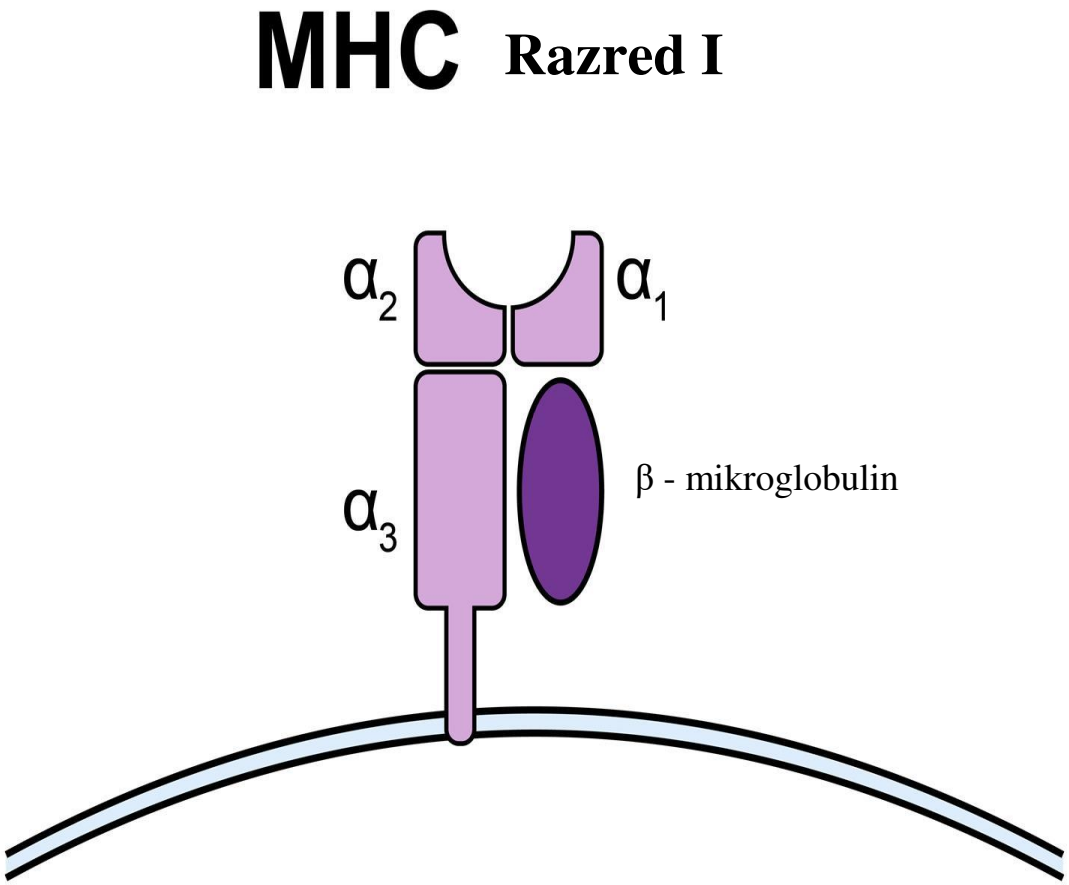
Slika 1. Genska mapa HLA regije

Preuzeto i prilagođeno prema: Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. N Engl J Med. 2000;343:702-9.

1.1.3 Građa i uloga molekule HLA razreda I

Svaka molekula HLA razreda I sastoji se od lanca α koji je nekovalentno vezan za β2-mikroglobulin, protein kodiran genom koji ne pripada lokusu HLA. Lanac α sastoji se od tri izvanstanične domene te kratke transmembranske i citoplazmatske domene. Aminoterminalne domene α1 i α2 lanca α tvore pukotinu ili žlijeb za vezanje peptide u koje se može smjestiti peptid duljine 8 do 9 aminokiselina. Za dno te pukotine vežu se peptidi za predočavanje limfocitima T, a stijenke pukotine su dijelovi koji dolaze u dodir s receptorom T-stanica. Polimorfni dijelovi molekula skupine I, odnosno onih aminokiselina koje se razlikuju u molekulama HLA različitih jedinki nalaze se u domenama α1 i α2 lanca α. Domena α3 nije promjenjiva i u njoj se nalazi mjesto za koje se veže koreceptor CD8 T-stanica (2) (Slika 2).

Unutar regije HLA razreda I nalazi se nekoliko skupina gena. Prvu skupinu čine klasični geni HLA razreda I koji kodiraju transplatacijske antigene, odnosno molekule HLA-A, HLA-B i HLA-C, a glavna im je odlika velika raznolikost (polimorfizam) alela (1). Ti geni kodiraju teški α lanac koji zajedno s lakim lancem β2 mikroglobulinom čini molekulu HLA razreda I (6). Njihova uloga je predočavanje unutarstaničnih peptida CD8+ citotoksičnim T limfocitima i sprječavanje aktivacije NK stanica te ubijanje zdravih stanica koje eksprimiraju vlastite molekule HLA razreda I interakcijom s inhibicijskim receptorima prirodnih stanica ubojica. Druga skupina funkcionalnih gena HLA razreda I obuhvaća lokuse HLA-E, HLA-F i HLA-G koji pokazuju niži stupanj polimorfizma. Molekule HLA-E i HLA-G sudjeluju u regulaciji aktivnosti NK stanica, dok je uloga molekula HLA-F u organizmu do danas nepoznata (1). Svaka stanica može izražavati šest različitih HLA molekula skupine I (2).



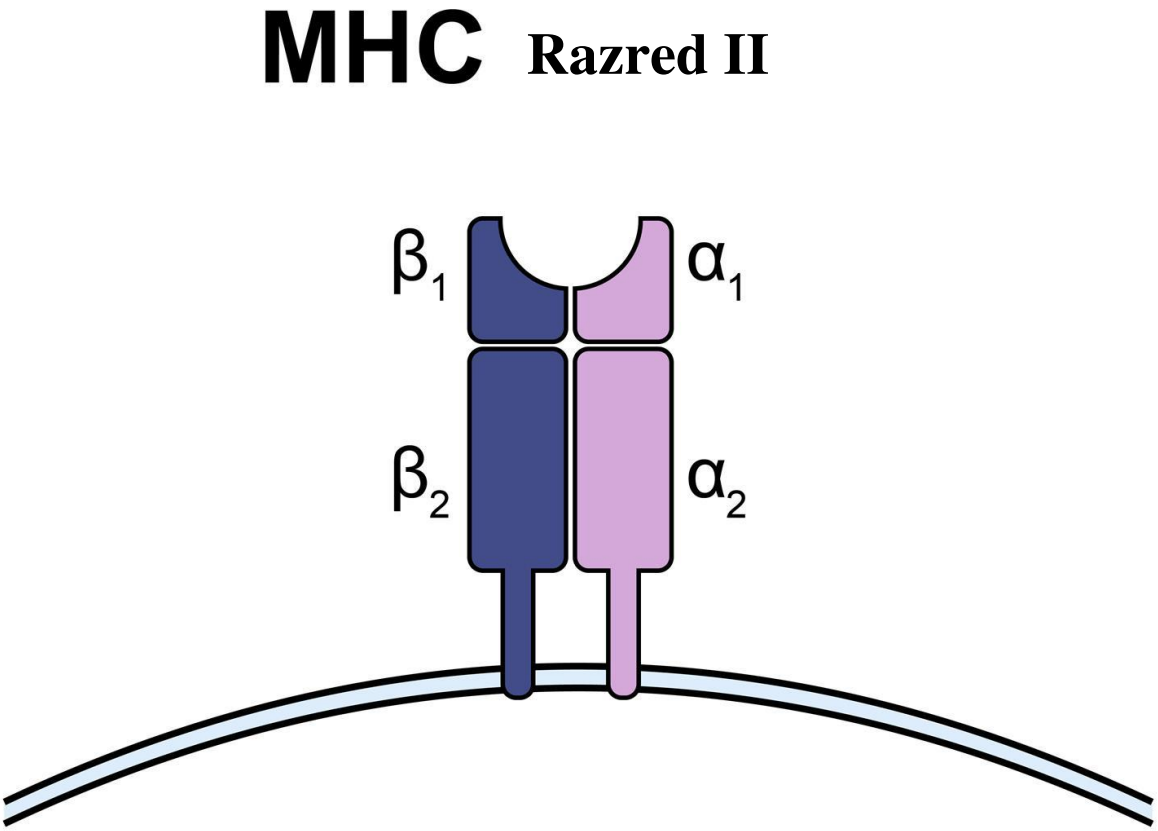
Slika 2. Građa molekula HLA I razreda

Preuzeto i prilagođeno prema: Lineage Medical, LLC [Internet]. Structure and Function of MHC [citirano 20. ožujka 2021.]. Santa Barbara, CA: Lineage Medical, Inc; 2021. Dostupno na: https://step1.medbullets.com/immunology/105051/structure-and-function-of-mhc

1.1.4 Građa i uloga molekula HLA razreda II

Svaka molekula HLA razreda II sastoji se od dva transmembranska lanca, koji se nazivaju α i β. Svaki lanac se sastoji od dvije izvanstanične domene te transmembranskog i citoplazmataskog dijela. Aminoterminalni dijelovi oba lanca, domene α1 i β1, sadrže polimorfne ostatke i čine vezivno mjesto za peptide, dok nepolimorfne domene α2 i β2 tvore vezivno mjesto za CD4 koreceptor T-stanica (2) (Slika 3).

Geni razreda HLA II koji kodiraju α i β lance mogu se podijeliti na pet subregija: HLA-DM, HLA-DO. HLA-DP, HLA-DQ i HLA-DR (1). Molekule HLA razreda II vežu izvanstanično prerađene peptide i predočuju ih CD4+ pomagačkim T limfocitima te potiču imunosni odgovor koji uključuje aktivaciju B stanica. Aktivirane B stanice zatim proizvode protutijela koja aktiviraju citotoksične limfocite T (7). Subregija HLA-DM sadrži dva gena, HLA-DMA i HLA-DMB, a subregija HLA-DO sadrži gene HLA-DOA i HLA-DOB (1). Zbog dodatnih gena DRβ, zbog toga što nastaju po dvije izoforme svakoga gena DQβ i mogućeg udruživanja molekula DQα i DQβ kodiranih na različitim kromosomima, ukupan broj izraženih molekula skupine II može biti značajno veći od šest (2).



Slika 3. Građa molekula HLA II razreda

Preuzeto i prilagođeno prema: Lineage Medical, LLC [Internet]. Structure and Function of MHC [citirano 20. ožujka 2021.]. Santa Barbara, CA: Lineage Medical, Inc; 2021. Dostupno na: https://step1.medbullets.com/immunology/105051/structure-and-function-of-mhc

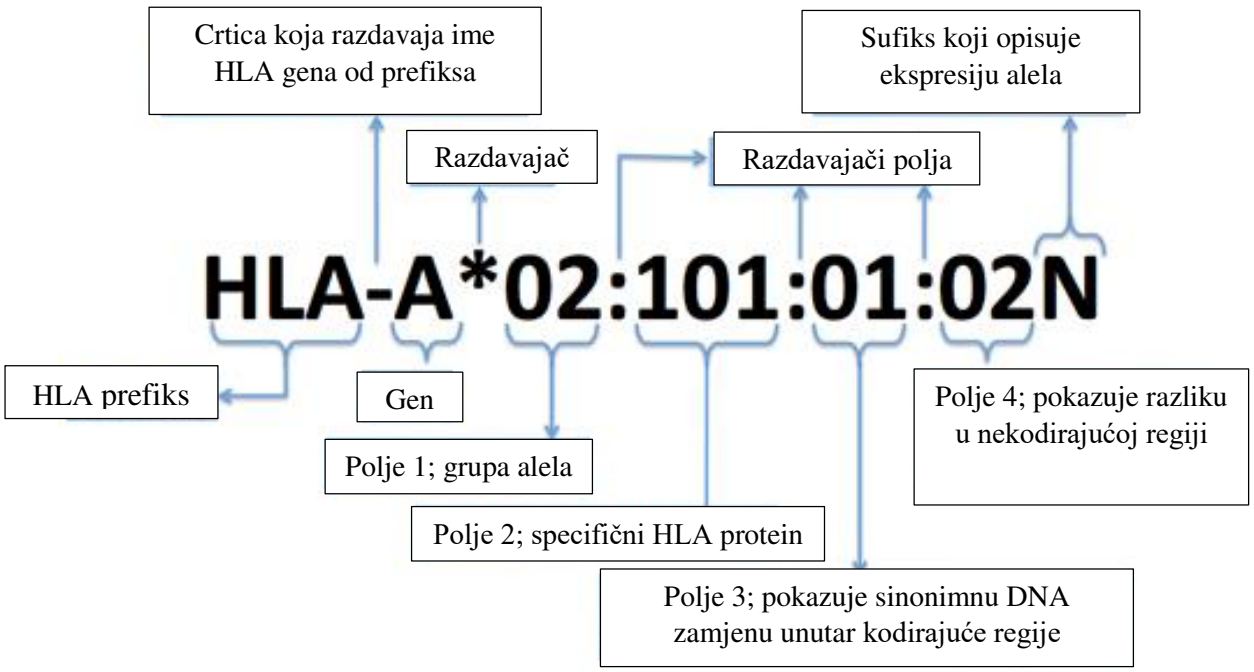
1.1.5 Nazivlje sustava HLA

Razvoj standardizirane HLA nomenklature bio je presudan u razumijevanju sustava HLA i u olakšavanju kliničke primjene HLA.

Odbor za nomenklaturu za čimbenike HLA sustava (engl. *WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System*), osnovan 1968., nadgledao je razvoj i uporabu nomenklature na temelju seroloških specifičnosti, staničnih odgovora i DNA sekvenci te utvrdio kriterije za imenovanje sustava HLA (6).

Svaki alel pojedinog lokusa HLA ima svoj jedinstveni broj koji se sastoji od četiri seta znamenki odovojenih dvotočkom. Duljina oznake alela ovisi o slijedu alela i njegovog najbližeg srodnika. Svi aleli se označavaju s minimalno četiri broja što odgovara prvim dvoma setovima znamenki, a dulji nazivi dodjeljuju se samo po potrebi. Znamenke prije prve dvotočke opisuju alel koji u najvećem broju slučajeva odgovara serološkoj specifičnosti. Sljedeći skup znamenki nakon prve dovotočke koristi se za opis podtipova nekog gena HLA, a brojevi se dodjeljuju redoslijedom kojim su određene sekvence DNA. Aleli čiji se broj razlikuje u dva seta znamenki moraju se razlikovati u jednoj ili više nukleotidnih suspstitucija koje mijenjaju aminokiselinski slijed kodiranog proteina. Aleli koji se razlikuju samo sinonimnim nukleotidnim suspstitucijama (koje se također nazivaju tihim ili nekodirajućim supstitucijama) unutar kodirajuće sekvence razlikuju se upotrebom trećeg seta znamenki. Aleli koji se razlikuju samo po polimorfizmima sekvecne u intronima ili u 5' ili 3' neprevedenim područjima koja okružuju egzone ili introne, razlikuju se upotrebom četvrtog seta znamenki (6).

Uz jedinstveni broj alela, postoje i dodatni neobavezni sufiksi koji se mogu dati alelu kako bi označili njegov status ekspresije. Aleli za koje se pokazalo da nisu ekspremirani – "null" aleli – dobili su sufiks "N", a za alele za koje se pokazalo da su alternativno ekspremirani koriste se sufiksi: "L" (low) , "S" (secreted), "C" (cytoplasm), "A" (aberrant) ili "Q" (questionable) (6) (Slika 4).



Slika 4. Nazivlje sustava HLA

Preuzeto i prilagođeno prema: Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA i sur. Nomenclature for factors of the HLA system, 2004. Tissue Antigens. 2005;65:301-69.

1.1.6 Imunopatogenetska uloga sustava HLA

U pokretanju specifične imunosne rekacije nakon preradbe antigena, nastali antigenski peptidi spontano se vežu na dostupne alomorfe HLA izražene na antigen prezentirajućim stanicama (engl. *Antigen presenting cells*, APC). Tim vezanjem oblikuje se imunogenični sklop koji pokreće limfocitne reakcije stečene imunosti. U procesu predočavanja alomorfi HLA djeluju kao imunopredočne molekule (8). Prezentiranjem antigena, molekule HLA zauzimaju središnju ulogu u regulaciji imunoreaktivnosti i razlikovanju vlastitoga od stranog, te stoga i u odbacivanju presađenih tkiva, autoimunim reakcijama i imunim reakcijama na patogene (9). Zbog brzog umnožavanja i čestih mutacija, patogeni iz okoliša nastoje zaobići mehanizme obrane koristeći se molekularnom ili antigenskom mimikrijom. Mutacija je slučajan proces i antigenska svojstva potencijalnih patogena ne mogu se predvidjeti. Da bi se organizam uspješno obranio, sposobnost imunosne prilagodbe mora biti opća, a ne specifična za pojedini antigen. Stoga je filogenetski razvijen poligenizam, sposobnost HLA sustava da više gena obnaša istovjetnu funkciju, što pridonosi sposobnosti imunopredočavanja najrazličitijih antigena. Osim poligenzima, gene sustava HLA obilježava izraženi polimorfizam, što znači da među različitim jedinkama u populaciji postoji veliki broj različitih alela. Procjenjuje se da je ukupni broj alela HLA u populaciji veći od 10 000 za skupinu I, odnosno 3000 za skupinu II, s oko 3000 alela samo za lokus HLA-B, što gene HLA čini najpolimorfnijim genima sisavaca. Ove različite polimorfne varijante se nasljeđuju i ne nastaju de novo somatskom rekombinacijom gena. Polimorfizam HLA sustava osigurava da će populacija uvijek biti spremna odgovoriti na različite mikroorganizme. Geni HLA pokazuju kodominantu ekspresiju, što znači da se aleli naslijeđeni od obaju roditelja pojednako eksprimiraju. Kodominantno nasljeđivanje osigurava najveći mogući broj gena i proteina HLA kod svake jedinke, što omogućava jedinki da predoči veliki broj peptide (8, 1).

Poremećaji funkcije HLA-molekula sudjeluju u patogenezi velikog broja sindroma i bolesti. Nasljedni defekti koji dovode do odsustva molekula HLA skupine II rezultiraju nastankom ozbiljne autosomalno recesivne imunodeficijente bolesti nazvane sindrom "golih limfocita" (engl. *Bare lymphocyte* syndrome, BLS), također nazvane HLA-II deficijencija (10). Postojanje takve bolesti je potvrdilo biološki značaj molekula HLA skupine II u razvoju i aktivaciji CD4+ T limfocita i predstavlja prototip "bolesti regulacije gena" (11). Smanjena ekspresija HLA-molekula dovodi do perzistencije unutarstaničnih parazita i nesmetanog rasta tumorskih stanica (8). Molekule HLA skupine I zauzimaju ključnu ulogu u predočavanju obrađenih antigena, uključujući i tumorske antigene T limfocitima. Te se molekule često gube

u različitim vrstama karcinoma poput kolorektalnog karcinoma, što rezultira imunološkim bijegom tumora od citotoksičnih T limfocita (12). U transplataciji organa stečeni imunitet se smatra glavnim odgovorom na transplatirano tkivo jer su glavni cilj imunološkog odgovora HLA molekule izražene na površini presađenog tkiva i one pokreću tkivnopresadbene reakcije. Senzibilacija na HLA antigene tijekom transfuzije, transplatacije i trudnoće dovodi do stvaranja HLA antitijela koji su odgovorni za odbacivanje trasnplatata i postransfuzijske reakcije (13).

1.2. Povezanost HLA i autoimunih bolesti

Osim svoje ključne uloge u određivanju imunološke kompatibilnosti davatelja i primatelja u transplantaciji organa, HLA genotipizacija se u međuvremenu obavlja rutinski kao dio dijagnostičke obrade određenih autoimunih bolesti (14).

Snažna povezanost između HLA regije i razvoja autoimunosnih bolesti uspostavljena je prije više od pedesetak godina. Otkrivena je povezanost komponenti haplotipa HLA-DRB1-DQA1-DQB1 unutar razreda HLA II s nekoliko vrsta autoimunih bolesti, uključujući reumatoidni artritis, dijabetes tipa I i Gravesovu bolest (15). Najveći rizik od razvoja reumatoidnog artritisa pripisan je HLA-DRB1 koji se može otkriti u 50-61%, odnosno 27-37% seropozitivnih bolesnika (16). Utvrđeno je da postoji snažna povezanost između celijakije i alela HLA klase II, HLA-DQ2 i DQ8 (17). Molekule kodirane ovom regijom igraju ključnu ulogu u egzogenoj prezentaciji antigena CD4 + T stanicama, što ukazuje na važnost ovog puta u pokretanju i napredovanju autoimunih bolesti. Povezanost regije HLA klase I zasada je otkrivena za nekoliko autoimunih bolesti (15). Jedan od zajedničkih nazivnika različitih entiteta spondiloartritisa (SpA) je česta povezanost s molekulama HLA klase I, posebno s HLA-B27. Određivanje HLA-B27 dobilo je klinički značaj u rutinskoj dijagnostičkoj obradi SpA upravo zbog jake genetske povezanosti s bolešću (18). Bolesnici s Behcetovom bolešću su često nositelji HLA-B51 alela, posebno oni turskog ili azijskog podrijetla, dok je povezanost u bijelaca slabija (19, 20).

HLA razred II efekti		Autoimune bolesti	HLA razred I efekti	
Predsiponirajući	Protektivni		Predisponirajući	Protektivni
◊	◊	Ankilozantni spondilitis	B*2701 B*2704 B*2705	B*2706 B*2709
DR3 DRB1*08	DR7	Gravesova bolest	C*07 B*08	C*16 C*03 B*44
DR4 DR3	DR7	Hashimotov tireoiditis	◊	◊
DR3	◊	Mijastenija gravis	◊	◊
DR3	◊	Addisonova bolest	◊	◊
Shared epitope = DRB1*0101 DRB1*0102 DRB1*0401 DRB1*0404 DRB1*0405 DRB1*0408 DRB1*1001 DRB1*1402	DRB1*0103 DRB1*07 DRB1*1201 DRB1*1301 DRB1*1501	Reumatoidni artritis	◊	◊
DQ2 DQ8	◊	Celijakija	◊	◊
DR15	DR14	Multipla skleroza	C*05 C*15	C*01
DR3 DR4 DQB1 position β57	DR15 DR14	Dijabetes tip I	B*39 B*18 A*24	A*01 A*11 A*31
DR3 DR8 DR15	◊	Sistemski lupus eritematosus	◊	◊

Slika 5. Sažetak povezanosti regija HLA razreda I i razreda II s učestalim autoimunim bolestima.

Preuzeto i prilagođeno prema: Gough SC, Simmonds MJ. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action. Curr. genomics. 2007;8:453-65.

1.3. HLA B51 (5) i pridružene bolesti

HLA B51 (5) jedan je od dva različita split-antigena serotipa HLA-B5 i prvenstveno je povezan s rizikom od razvoja Behcetove bolesti, iako su neka klinička istraživanja pronašla moguću vezu i s drugim split-antigenom, HLA B52 (21, 22). Opisano je nekoliko podtipova HLA B51 (5), od kojih se čini da su B * 51: 01, B * 51: 02 (01), B * 51: 08, B * 51: 09 i B * 51: 22 povezani s većim rizikom razvoja Behcetove bolesti (23, 24).

Behcetova bolest sistemski je vaskulitis malih i velikih krvnih žila koji zahvaća vene i arterije. Gotovo svi bolesnici s Behcetovom bolešću imaju ponavljajuće aftozne ulceracije na sluznici usne šupljine, ulceracije na genitalijama, promjenjive lezije kože, kao što su nodozni eritem i paupulopustulozne lezije, artritis te uveitis i tromboflebitis. Često je prisutna zahvaćenost probavnog i središnjeg živčanog sustava (25). Behcetova bolest pokazuje određenu geografsku rasprostranjenost s najviše oboljelih u zemljama Dalekog istoka (Japan, Koreja, Kina) i u Mediteranskom bazenu (Turska, Tunis, Maroko). Geografska distrubucija bolesti poklapa se s povijesnim "Putem svile", pa otuda i naziv „Bolest Puta svile ". Prevalencija Behcetove bolesti je 17–42 / 10 000 u Turskoj, 2,1–420 / 100 000 u azijskim i sjevernoafričkim populacijama i 0,3–7,5 / 100 000 u zapadnoj Europi i Sjedinjenim Državama (26, 27, 28). Bolesnici s Behcetovom bolešću su često nositelji molekule MHC klase I, HLA B51 (5), posebno oni turskog ili azijskog podrijetla, dok je povezanost s HLA B51 (5) u bijelaca slabija (29). Okolišni čimbenici i drugi genetski faktori vjerojatno imaju dodatnu ulogu u patogenezi Behceta što bi moglo objasniti zabilježenu smanjenu učestalost HLA B51 (5) pozitivnih Behcet bolesnika u retrospektivnoj studiji provedenoj u Japanu (30).

Određivanje HLA B51 (5) nije dio međunarodnih kriterija za Behcetovu bolest i nije namijenjeno dijagnosticiranju Behceta, već potpori dijagnozi. Ne preporučuje se promatranje populacije s visokim rizikom, to jest osoba koji su HLA B51 (5) pozitivni, jer većina nosioca HLA B51 (5) ne razvija Behcetovu bolest (31). Međutim, prisutnost HLA B51 (5) ima prognostičku vrijednost: pokazalo se da nositelji HLA B51 (5) imaju veći rizik od razvoja ulceracija na genitalijama, kao i zahvaćenosti oka ili kože i smanjenu prevalenciju zahvaćanja gastrointestinalnog sustava. Bolesnici muškog spola imaju veću vjerojatnost da budu pozitivni na HLA B5 (32). Određeni podtipovi mogu biti povezani s različitim oblicima rizika, na primjer turski HLA-B * 51: 03-pozitivni bolesnici imaju veći rizik od zahvaćanja središnjeg živčanog sustava, a HLA-B * 51: 09 može umanjiti rizik od razvoja papulopustuloznih lezija (24).

Dijagnostička korisnost HLA B51 (5) u vezi s Behcetovom bolešću je jasno identificirana, međutim povezanost HLA B51 (5) s drugim autoimunim poremećajima do danas nije dobro utvrđena. Istraživanje Luisa Salayandia i sur. je pokazalo da 25,5% ispitanika s HLA B51 (5) u njihovoj populaciji ima Behcetovu bolest, ali 31% pozitivnih osoba s HLA B51 (5) je imalo druge autoimune bolesti (sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis, reumatsku polimijalgiju, Sjogrenov sindrom, spondiloartropatije, sklerodermiju, dermatomiozitis) u usporedbi s 0,2-1,5% referentne populacije. Rezultati ove studije su potvrdili povezanost HLA B51 (5) s Behcetovom bolešću, ali ti podaci također sugeriraju da HLA B51 (5) također može imati do sada nepriznatu ulogu bilo u induciranju, moduliranju ili u regulaciji drugih oblika autoimunih bolesti (33). Objavljeno je da bi kombinacija infekcije klamidijom i HLA B51 (5) mogla igrati ulogu u patogenezi Reiterovog sindroma, obilježenog seronegativnim artritisom (poliartritisom), uretritisom, konjuktivitisom ili uveitisom (34, 35). Također se navodi da je HLA B51 (5) uključen u patogezenzu ostalih oblika reaktivnog artritisa (36). Nedavno je provedeno istraživanje čiji je cilj bio procijeniti moguću povezanost antigena HLA-B5, 7, 8, 27, i 51 s razvojem imune trombocitopenične purpure (ITP), bolesti koju obilježava smanjeni broj trombocita i sklonost krvarenju. U istraživanje je uključeno 37 bolesnika s ITP-om i u usporedbi s drugim proučavanim antigenima, ekspresija HLA-B5 i HLA-B51 bila je najzastupljeniji. Prema rezultatima, 22% bolesnika bilo je pozitivno na HLA B5 i HLA B51 (5). Zaključak ovog istraživanja je bio da postoji povezanost HLA B5 i HLA B51 (5) s ITP-om, ali se oni ipak ne mogu koristiti kao dijagnostički ili prognostički biomarkeri. Naime, za utvrđivanje jasne povezanosti između HLA B antigena i ITP-a potrebne su velike populacijske studije (37).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je:

1. Utvrditi kliničke manifestacije HLA B51(5) pozitivnih bolesnika u populaciji bolesnika koji su pregledani u poliklinici, dnevnoj bolnici te stacionaru Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra Split.
2. Ispitati demografska obilježja bolesnika s pozitivnim HLA B51(5) leukocitnim antigenom tkivne podudarnosti.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. HLA B51 (5) je češće prisutan u žena u odnosu na muškarce.
2. HLA B51 (5) je povezan s određenim autoimunim bolestima od kojih su najzastupljenije upalne bolesti zglobova (artritisi).
3. HLA B51 (5) je povezan s određenim bolestima sluznica.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ustroj i protokol istraživanja

Ovo istraživanje ubraja se u temeljna istraživanja, a budući da nije bilo intervencije istraživača, radi se o opažajnom presječnom istraživanju (38). Kako je cilj ovoga rada bio opisati najčešće kliničke manifestacije kod odabranog uzorka bolesnika, ovo istraživanje se smatra opisnim. Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti bolesnika pa je riječ o primarnom istraživanju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split (KLASA: 500-03/21-01/1339) te je provedeno u skladu sa smjernicama Helsinške deklaracije.

3.2 Ispitanici

U istraživanje je uključeno 176 bolesnika koji su liječeni na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra Split i nositelji su HLA B51 (5) leukocitnog antigena tkivne podudarnosti. Uključni kriterij je bio pozitivan HLA B51 (5), a isključni kriterij je bila dijagnoza Behcetove bolesti. Ispitanicima je tipizacija HLA učinjena u rutinskom dijagnostičkom program Laboratorija za HLA tipizaciju Kliničkog bolničkog centra Split. Obuhvaćeno je razdoblje od 2010. do lipnja 2021. godine. Od 176 HLA B51(5) pozitivnih bolesnika, 4 su zadovoljili dijagnostičke kriterije za Behcetovu bolest koja je bila isključni kriterij te su navedeni bolesnici isključeni iz daljnje analize. Od 172 bolesnika, bile su 128 (74%) osobe ženskog spola i 44 (26%) osobe muškog spola. Omjer između žena i muškaraca iznosio je 2,91. Prosječna dob bolesnika je bila 56 godina.

3.3 Metode

Analizirana je medicinska dokumentacija poliklinike, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

3.4. Statistički postupci

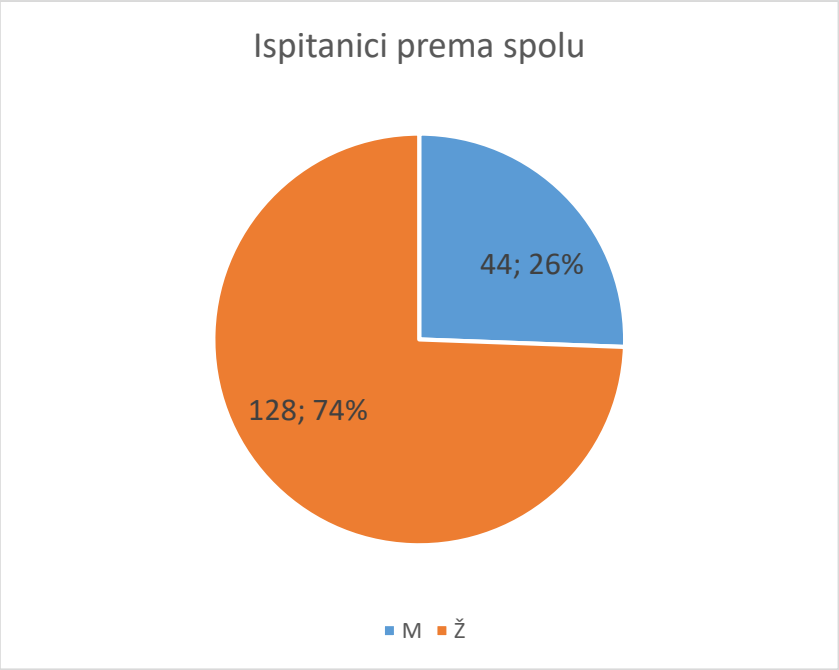
U empirijskom dijelu ovog rada korištene su primijenjene metode u biomedicini. U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojim je prezentirana struktura promatranih obilježja. Upotrebom metoda deskriptivne statistike prezentirane su srednje vrijednosti, i to medijan, te interkvartilni raspon kao pokazatelj disperzije oko centralne vrijednosti. Razlika u razdiobi pacijenata ispitana je $\chi 2$ testom. Analiza je rađena u statističkom softwareu SPSS 25 (IBM, Armonk, New York, SAD).

4. REZULTATI

Raspodjela ispitanika prema spolu i prosječna dob ispitanika

Prema spolu su 2,91 puta učestalije zastupljene žene u odnosu na muškarce. Utvrđena je statistički značajna razlika u zastupljenosti prema spolu ($\chi 2=41,02$; $p<0,001$) (Slika 6).

Srednja životna dob je 56 godina (IQR=44,75-64,00).



Slika 6. Raspodjela ispitanika prema spolu

Oralni poremećaji

Oralni poremećaji su prisutni u 33 promatrana bolesnika (19,19%). Utvrđeno je da je sindrom suhoće (sicca sindrom) značajno učestaliji oralni poremećaj u odnosu na aftozne ulceracije ($\chi2$=4,00; p=0,046) (Tablica 1).

Tablica 1. Oralni poremećaji

Oralni poremećaji	**n**	**%****	**$\chi2$**	**p***
Sicca sindrom	24	72,73		
Afte	12	36,36	4,00	0,046

*Pearson $\chi2$ test

**postotak od bolesnika kod kojih su utvrđeni oralni poremećaji

Kardiovaskularni poremećaji

Kardiovaskularni poremećaji su utvrđeni u 55 promatranih bolesnika (31,98%). Najčešći kardiovaskularni poremećaj je arterijska hipertenzija ($\chi2$=42,54; p<0,001) (Tablica 2).

Tablica 2. Kardiovaskularni poremećaji

Kardiovaskularni poremećaji	**n**	**%****	**$\chi2$**	**p***
Arterijska hipertenzija	35	63,64		
Ostalo[a]	17	30,91		
Raynaudov sindrom	8	14,55		
APS[b]	1	1,82	42,54	<0,001

* Pearson $\chi2$ test

**postotak od bolesnika kod kojih su utvrđeni kardiovaskularni poremećaji

[a]srčane aritmije, insuficijencija srčanih zalistaka, arterijska insuficijencija, infarkt miokarda

[b]antifosfolipidni sindrom od engl. *antiphospholipid syndrome*

Neurološki poremećaji

Neurološki poremećaji su utvrđeni u 68 promatrana bolesnika (39,53%). Najčešći neurološki poremećaj je degenerativna bolest kralježnice koja je utvrđena u 65 promatranih bolesnika (37,79%) te je statistički značajnija u odnosu na ostale neurološke poremećaje ($\chi2$=99,92; p<0,001) (Tablica 3).

Tablica 3. Neurološki poremećaji

Neurološki poremećaji	**n**	**%****	**χ2**	**p***
Degenerativne bolesti kralježnice	65	95,59		
Sindrom karpalnog tunela	8	11,76		
MS[a]	1	1,47	99,92	<0,001

*Pearson $\chi2$ test

**postotak od bolesnika kod kojih su utvrđeni neurološki poremećaji

[a]Multipla skleroza

Vidni poremećaji

Vidni poremećaji su utvrđeni u 28 bolesnika (16,28%). Ostali nespecificirani poremećaji su zastupljeni u 18 bolesnika, dok je najčešći specificirani poremećaj suhoća očiju (n=7; 4,07%). Utvrđena je razlika u zastupljenosti među vidnim poremećajima ($\chi2$=8,58; p=0,014) (Tablica 4).

Tablica 4. Vidni poremećaji

Vidni poremećaji	**n**	**%****	**χ2**	**p***
Ostalo****	18	64,29		
Suhoća očiju	7	25,00		
Uveitis	6	21,43	8,58	0,014

*Pearson $\chi2$ test

**postotak od bolesnika kod kojih su utvrđeni vidni poremećaji

***skotom, glaukom, katarakta, konjuktivitis, episkleritis

Mišićne i neuromuskularne bolesti

Mišićne i neuromuskularne bolesti su utvrđene u 4 promatrana bolesnika (2,33%) (Tablica 5).

Tablica 5. Mišićne i neuromuskularne bolesti

Mišićne i neuromuskularne bolesti	**n**	**%**
Miopatija	3	75,00
Polimiozitis	1	25,00

Gastrointestinalni poremećaji

Gastrointestinalni poremećaji su utvrđeni u 27 promatranih bolesnika (15,70%). Najčešći gastrointestinalni poremećaj je gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), a uvrđena je nejednaka zastupljenost ($\chi2=10,27$; $p=0,036$) (Tablica 6).

Tablica 6. Gastrointestinalni poremećaji

Gastrointestinalni poremećaji	**n**	**%****	**χ2**	**p***
GERB[a]	10	37,04		
Gastritis	9	33,33		
Ostalo	9	33,33		
IBD[b]	4	14,81		
Opstipacija	1	3,70	10,27	0,036

*Pearson $\chi2$ test

**postotak od bolesnika kod kojih su utvrđeni gastrointestinalni poremećaji

[a]gastroezofagelana refluksna bolest

[b]upalna bolest crijeva od engl. *inflammatory bowel disease*

Artritis/artralgije

Artritis/artralgije su utvrđene u 152 promatrana bolesnika (88,37%). Najčešći tip ovog poremećaja su spondiloartropatije prisutne u 73 promatrana bolesnika (42,44%), a najrjeđi je juvenilni idiopatski artritis (JIA) i oligoartritis koji su utvrđeni kod jednog bolesnika (0,58%). Ispitivanjem je utvrđena razlika u zastupljenosti među tipovima artritisa/artralgije ($\chi2=152,58$; $p<0,001$) (Tablica 7).

Tablica 7. Artritis/artralgije

Artritis/artralgije	**n**	**%****	**χ2**	**p***
SpA[a]	73	48,03		
Ostalo	37	24,34		
Osteoartritis	22	14,47		
RA[b]	19	12,50		
Poliartritis	17	11,18		
JIA[c]	1	0,66		
Oligoartritis	1	0,66	152,58	<0,001

*Pearson χ2 test

**postotak od bolesnika kod kojih je utvrđen artritis/artralgije

[a]spondiloartropatije

[b]reumatoidni artritis

[c]juvenilni idiopatski artritis

Kožne promjene

Kožne promjene su utvrđene u 43 bolesnika (25,00%). Najčešća kožna promjena je dermatitis (n=22; 51,16%), dok su najrjeđe zastupljeni vaskulitis (n=2; 4,65%) i diskoidni eritemski lupus (DLE) (n=2; 4,65%). Ispitivanjem je utvrđena razlika u zastupljenosti među tipovima kožnih promjena ($\chi2$=51,39; p<0,001) (Tablica 8).

Tablica 8. Kožne promjene

Kožne promjene	**n**	**%****	**$\chi2$**	**p***
Dermatitis	22	51,16		
Psorijaza	11	25,58		
Rozaceja	3	6,98		
Urtikarija	3	6,98		
Vitiligo	3	6,98		
Vaskulitis	2	4,65		
DLE[a]	2	4,65	51,39	<0,001

*Pearson $\chi2$ test

**postotak od bolesnika kod kojih je utvrđen artritis/artralgije

[a] diskoidni eritemski lupus od engl. *discoid lupus erythematosu*

Ostali poremećaji

Ostale poremećaje su imala 43 (25,00%) bolesnika. Najčešći poremećaj je hipotireoza koja je zastupljena u 17 bolesnika (39,53%). U odnosu na ostale bolesti štitnjače koje su uključivale kronični tireoditis i hipertireozu, hipotireoza je značajno učestalija ($\chi2=14,48$; $p<0,001$) (Tablica 9).

Tablica 9. Ostali poremećaji

Ostalo	**N**	**%****	**χ2**	**p***
Hipotireoza	17	39,53		
DM	6	13,95		
Kronični tireoditis	6	13,95		
KOPB	5	11,63		
Ostale bolesti štitnjače	4	9,30		
Poremećaj metabolizma kalcija	3	6,98		
Bronhiektazije	2	4,65		
Hipertireoza	2	4,65		
ITP	2	4,65		
Adenom paratireoidne žlijezde	1	2,33		
Bronhalna astma	1	2,33		
Bronhitis	1	2,33	14,48	<0,001

*Pearson $\chi2$ test (df=2; hipotireoza; kronični tireoditis, hipertireoza)

**postotak od bolesnika kod kojih su utvrđeni ostali poremećaji

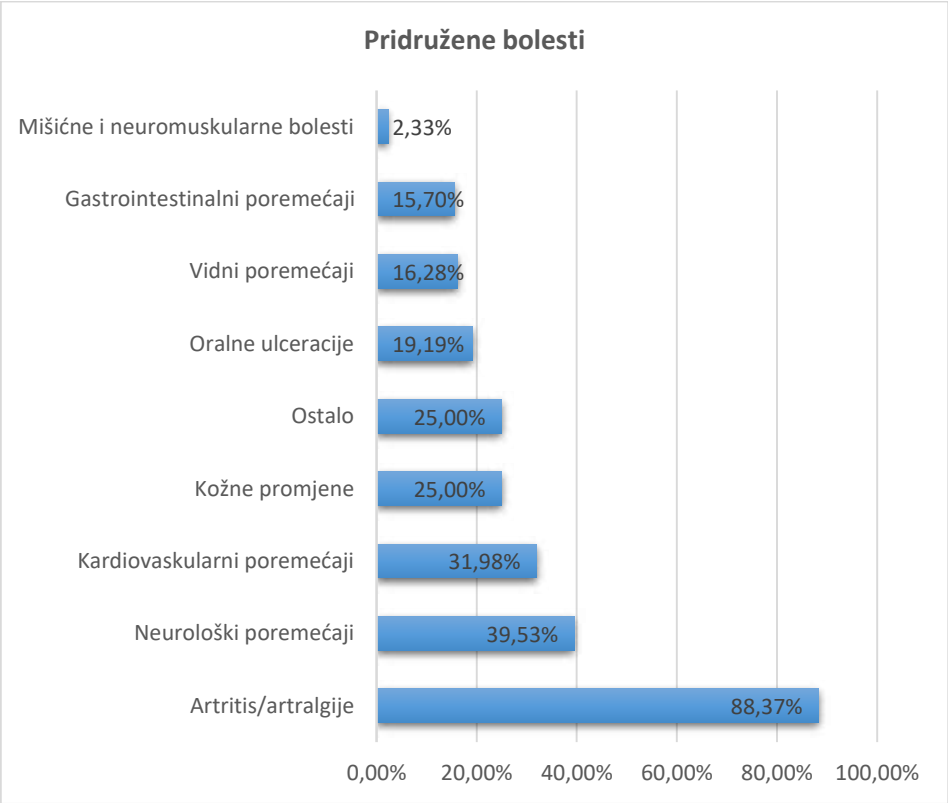
[a]Diabetes mellitus

[b]Kronična opstruktivna plućna bolest

[q]Imuna trombocitopenična purpura

Zastupljenost pridruženih bolesti

Nakon provedenog istraživanja utvrđeno je da kod bolesnika koji imaju HLA B51 (5), najčešće je prisutna pridružena bolest artritis/artralgija koja je u 88,37% bolesnika, dok su najrjeđe prisutne mišićne i neuromuskularne bolesti koje su utvrđene u 4 promatrana bolesnika (2,33% promatranih bolesnika) (Slika 7).



Slika 7. Zastupljenost pridruženih bolesti

5. RASPRAVA

HLA-B51 jedan je od dva različita split-antigena serotipa HLA-B5 i prvenstveno je povezan s rizikom od razvoja Behcetove bolesti. Behcetova bolest pokazuje određenu geografsku rasprostranjenost s najviše oboljelih u zemljama Dalekog istoka (Japan, Koreja, Kina) i u Mediteranskom bazenu (Turska, Tunis, Maroko) (26, 27, 28). Bolesnici s Behcetovom bolešću, posebno oni turskog ili azijskog podrijetla su često nositelji HLA B51 (5), dok je povezanost s HLA B51 (5) u bijelaca slabija (29). Stoga smo bolesnike s Behcetovom bolešću isključili iz našeg istraživanja.

Povezanost HLA B51 (5) s drugim automimunim poremećajima do danas nije jasno ustanovljena. S obzirom na značajnu zastupljenost HLA B51 (5) među bolesnicima koji dolaze na reumatološke preglede, cilj ovog rada je bio utvrditi učestalost pojedinih kliničkih manifestacija i zahvaćenost organskih sustava u tih bolesnika.

Naše istraživanje je pokazalo da su najčešće kliničke manifestacije HLA B51 (5) pozitivnih bolesnika artritisi i artralgije te da su prisutni u 88,37% bolesnika. Najčešći oblik artritisa je spondiloartropatija koja je bila prisutna u 73 (42,44%) ispitanika. Spondiloartropatije su grupa upalnih reumatskih bolesti u koje se ubrajaju ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, reaktivni artritis (uključujući Reitterov sindrom), artritis povezan s upalnim crijevnim bolestima (IBD) i nediferencirani spondiloartritis (39, 40). Ova skupina reumatskih bolesti dijeli zajedničku genetsku predspoziciju sa HLA-B27 leukocitnim antigenom tkivne podudarnosti. Međutim rezultati ovog istraživanja pokazuju povećanu učestalost spondiloartropatija i u HLA B51 (5) pozitivnih osoba. Rezultati su u skladu s istraživanjem Kobayashi S. i Ando S. koji su našli pozitivnu korelaciju HLA-B51 i razvoja reaktivnog artritisa te navode HLA-B51 kao potencijalno rizičan genetički čimbenik u razvoju reaktivnog artritisa (36).

Već se od ranije govori o povezanosti Behcetove bolesti sa spondiloartropatijama. Davne 1998. godine je Matsumoto opisao artritis povezan s HLA B51 (5) kao dio široke grupe spondiloartropatija (41). J.H. Jung i suradnici su pokušali povezati prisutnost HLA B51(5) s određenim kliničkim manifestacijama ankilozantnog spondilitisa. No, nije uočena povezanost ovog antigena s učestalošću kliničkih manifestacija niti aktivnošću bolesti u ankilozantnom spondilitisu (42). Nekoliko godina nakon Matsumota, H.K. Chang i suradnici su ponovno otvorili pitanje da li je možda Behcetova bolest jedan od kliničkih oblika SpA (43). Međutim rezultati njihovog istraživanja su opovrgli navedenu tezu, tako da je uloga HLA B51 (5) antigena u ovoj skupini bolesti još uvijek nepoznata.

Važno je istaknuti da su ova istraživanja rađena u istočnim zemljama gdje je učestalost Behcetove bolesti veća negu u zemljama zapada i podaci se ne mogu ekstrapolirati na zapadno stanovništvo.

Nije zanemariva ni učestalost reumatoidnog artritisa u nosioca HLA B51 (5) u našoj kohorti bolesnika. U 19 od 172 (11,04%) HLA B51 (5) pozitivna bolesnika je dijagnosticiran reumatoidni artritis. Opisano je nekoliko prikaza slučajeva o povezanosti PsA s HLA B51 (5) (44). Jedini podatak koji smo pretraživanjem dostupne literature o povezanosti HLA 51 (5) i reumatoidnog artritisa našli je istraživanje meksičke grupe autora koji su ustanovili da je 3,4% HLA51 (5) pozitivnih bolesnika u njihovoj kohorti zadovoljavalo kriterije reumatoidnog artritisa, dakle znatno manje nego u našoj skupini. Međutim, njihova kohorta je uključivala znatan broj Hispanaca (33).

Imunu trombocitopeničnu purpuru (ITP) razvilo je 2 bolesnika što bi moglo biti u skladu s nedavno provedenim istraživanjem čiji je zaključak bio da postoji povezanost HLA-B5 i HLA B51 (5) s ITP-om, međutim potrebna su daljnja populacijska istraživanja na većem broju bolesnika koja bi potvrdila ove rezultate (37).

Što se tiče drugih specifičnih manifestacija, od 172 bolesnika, 24 (13,9%) bolesnika je zadovoljilo dijagnostičke kriterije za sindrom suhoće (sicca sindrom) koji nismo mogli povezati s pridruženom bolešću kao što je Sjogrenov sindrom. Dakle radi se zasebnom kliničkom poremećaju te je značenje prisutnosti HLA 51 (5) u ovom sindromu nejasno.

Uveitis je zabilježen u 6 (3,5%) bolesnika i nije bio povezan s spondiloartritisima. Istraživanje S. Shenavamdeh i suradnika imalo je za cilj prikazati učestalost HLA B5, HLA B51 (5) i HLA B27 u bolesnika s idiopatskim uveitisom i Behcetovom bolešću. Rezultati njihovog istraživanja su pokazali da je HLA B5, u usporedbi s ostalim ispitivanim haplotipovima bio najčešći u bolesnika s idiopatskim uveitisom i Behcetom, međutim nije bilo značajne povezanosti između HLA B51 (5) i idiopatskog uveitisa (45).

Od ostalih poremećaja, 25 (14,53%) bolesnika je imalo poremećaje rada štitnjače i to najčešće hipotireozu koja je utvrđena u 17 bolesnika (39,53%). U literature se HLA B51 (5) spominje tek u kontekstu papilarnog karcinoma štitnjače što nije zabilježeno kod naših bolesnika (46).

Rezultati ovog istraživanja upućuju da bi HLA-B51 (5) mogao imati do sada nepriznatu ulogu u induciranju, moduliranju ili u regulaciji i drugih oblika autoimunih bolesti osim Behcetove bolesti. Naime, L. Salayandia i suradnici su u opservacijskoj studiji pokazali da dvije trećine analiziranih HLA B51 (5) pozitivnih bolesnika je imalo druge autoimune bolesti (sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis, reumatsku polimijalgiju, Sjogrenov sindrom,

spondiloartropatije, sklerodermiju, dermatomiozitis). Behcetova bolest je dijagnosticirana tek u 25% bolesnika unutar HLA B51 (5) pozitivne skupine, dok je u našoj skupini zabilježena još manja učestalost bolesti (33).

Od 176 bolesnika, samo 4 bolesnika je zadovoljilo dijagostičke kriterije za Behcetovu bolest što ukazuje na smanjenu povezanost HLA B51 (5) i Becheta u našoj populaciji ispitanika, odnosno rijetko pojavljivanje Behcetove bolesti u HLA B51 (5) pozitivnih osoba.

Ograničenje ove studije je da se radi o retrospektivnoj studiji provedenoj u jednom centru. Podaci su dobiveni pregledom medicinske dokumentacije koja je nepotpuna te dio podataka nedostaje.

Najčešće kliničke manifestacije HLA B51 (5) pozitivnih bolesnika u našoj populaciji ispitanika su artritisi i artralgije, a najčešći oblik artritisa su spondiloartropatije, što bi upućivalo da HLA B51 (5) leukocitni antigen tkivne podudarnosti može predstavljati potencijalni rizični genetički čimbenik u razvoju spondiloartropatija. Od ostalih upalnih reumatskih bolesti, 19 (11,04%) bolesnika je zadovoljilo dijagnostičke kriterije za reumatoidni artritis. To nameće zaključak da HLA B51 (5) ima dosada nepriznatu ulogu bilo u induciranju, moduliranju ili u regulaciji drugih oblika autoimunih bolesti, a ne samo u Behcetovoj bolesti.

6. ZAKLJUČCI

Ovo istraživanje pokazuje kliničke manifestacije kod HLA B51 (5) pozitivnih bolesnika liječenih na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Glavni zaključci proizašli iz provedenog istraživanja su sljedeći:

1. Najčešće kliničke manifestacije HLA B51 (5) pozitivnih bolesnika u našoj populaciji ispitanika su artritisi i artralgije. Javljaju se u 88,37% bolesnika, a najčešći oblik artritisa je spondiloartropatija utvrđena u 73 (42,44%) ispitanika.
2. HLA B51 (5) leukocitni antigen tkivne podudarnosti može predstavljati potencijalni rizični genetički čimbenik u razvoju spondiloartropatija.
3. Od ostalih specifičnih kliničkih manifestacija, 24 (13,9%) bolesnika su zadovoljili dijagnostičke kriterije za sindrom suhoće (sicca sindrom), 19 (11,04%) za reumatoidni artritis, 25 (14,53%) bolesnika je imalo poremećaje rada štitnjače (od toga 17 hipotireoza, 6 kroničnih tireoditisa i 2 hipertireoze) i 1 (0,58%) za polimiozitis.
4. HLA B51 (5) leukocitni antigen tkivne podudarnosti može imati do sada nepriznatu ulogu bilo u induciranju, moduliranju ili u regulaciji drugih oblika autoimunih bolesti osim Becheta.
5. Od 176 ispitanika, samo 4 ispitanika je zadovoljilo dijagostičke kriterije za Bechetovu bolest što ukazuje na smanjenu povezanost HLA B51 (5) i Behcetove bolesti u našoj populaciji ispitanika.

7. LITERATURA

1. Labar B, Hauptmann E i suradnici. Hematologija. 4. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2007. str. 54-9.
2. Abbas KA, Lichtman HA, Pillai S. Basic Immunology. 5.izdanje. Elsevier Inc; 2016. str. 62-77.
3. Beck S, Trowsdale J. The human major histocompatability complex: lessons from the DNA sequence. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2000;1:117-37.
4. Genoma Excellence in genetic testing. The HLA complex. 2005 [citirano 20. ožujka 2021.] Dostupno na adresi: http://www.preimplantationgeneticdiagnosis.it/the-hla-complex.htm.
5. Sertić J i sur. Klinička kemija i molekularna dijagnostika. 2.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 56-61.
6. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA i sur. Nomenclature for factors of the HLA system, 2004. Tissue Antigens. 2005;65:301-69.
7. Kallon D. Histocompatibility Immunogenetics. A collection of brief revision notes. 2001 [citirano 20. ožujka 2021.]. Dostupno adresi: http://www.histocompatibilityandimmunogenetics.com/
8. Gamulin S., Marušić M., Kovač Z. i suradnici. Patofiziologija. 8.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 501-07.
9. Marušić M., Grčević D. Imunologija. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. str 98-113.
10. Masternak K, Muhlethaler-Mottet A, Villard J, Peretti M, Reith W. Molecular genetics of the Bare lymphocyte syndrome. Rev Immunogenet. 2000;2:267-82.
11. Reith W, Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. Annu Rev Immunol. 2001;19:331-73.
12. Anderson P, Aptsiauri N, Ruiz-Cabello F, Garrido F. HLA class I loss in colorectal cancer: implications for immune escape and immunotherapy. Cell Mol Immunol. 2021;18:556-65.
13. Mahdi BM. A glow of HLA typing in organ transplantation. Clin Transl Med. 2013;2:6.
14. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. Rheumatol Ther. 2018;5:5-20.
15. Gough SC, Simmonds MJ. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action. Curr. genomics. 2007;8:453-65.
16. Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Makki R, Garcia – Porrua C, Thomson W i sur. Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA association. J Rheumatol. 2001;28:122-5.

17. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol. 2012;18:6036-59.
18. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68:777-83.
19. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. Arch Ophthalmol. 1982;100:1455-8.
20. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. Rheumatology (Oxford). 2012;51:887-900.
21. Sugisaki K, Saito R, Takagi T, Shio K, Shioya Y, Fukaya E i sur. HLA-B52-positive vasculo-Behçet disease: usefulness of magnetic resonance angiography, ultrasound study, and computed tomographic angiography for the early evaluation of multiarterial lesions. Mod Rheumatol. 2005;15:56-61.
22. Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1991;50:351-3.
23. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. Br J Ophthalmol. 2003;87:1175-83.
24. Demirseren DD, Ceylan GG, Akoglu G, Emre S, Erten S, Arman A i sur. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behçet's disease and their correlation with clinical manifestations. Genet Mol Res. 20142;13:4788-96.
25. Zuber PJ, Bart AP, Leimgruber A, Spertini F. Maladie de Behçet: d'Hippocrate aux antagonistes du TNF-alpha [Behçet's disease: from hippocrates to TNF-alpha-blockers]. Rev Med Suisse. 2008;4(154):1045-8, 1050-4.
26. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M i sur. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol. 2003;42:803-6.
27. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O i sur. Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. Arthritis Rheumatol. 2008;58:3951-9.
28. Çölgeçen E, Özyurt K, Ferahbaş A, Borlu M, Kulluk P, Öztürk A i sur. The prevalence of Behçet's disease in a city in Central Anatolia in Turkey. Int J Dermatol. 2015;54:286-9.
29. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. Arch Ophthalmol. 1982;100:1455-8.

30. Kirino Y, Ideguchi H, Takeno M, Suda A, Higashitani K, Kunishita Y i sur. Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective observational study. Arthritis Res Ther. 2016;18:217.
31. International Team for the Revision of the International. Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:338-47.
32. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum. 2009;61:1287-96.
33. Salayandia L, Sibbitt W Jr., Bankhurst A, Fields R, Cook G, Konstantinov K i sur. HLA B51 and Possible Associated Autoimmune Disorders Other Than Behcets Disease: A Retrospective Cohort Study [sažetak]. Arthritis Rheumatol. 2015 [citirano 31. svibnja 2021.]. Dostupno na: https://acrabstracts.org/abstract/hla-b51-and-possible-associated-autoimmune-disorders-other-than-behcets-disease-a-retrospective-cohort-study/.
34. Shimamoto Y, Sugiyama H, Hirohata S. Reiter's syndrome associated with HLA-B51. Intern Med. 2000;39:182-4.
35. Taniguchi Y, Yorioka N, Kyuden Y, Asakimori Y. Reiter's syndrome associated with HLA-B51: a case report. J Int Med Res. 2003;31:55-7.
36. Kobayashi S, Ando S. Reactive arthritis or Reiter's syndrome and B51-associated seronegative spondyloarthropathy. Intern Med. 2000;39:89.
37. Pezeshki SMS, Jalali MT, Amin Asnafi A, Jaseb K, Saki N. HLA-B5, 7, 8, 27, and 51 Antigens and Immune Thrombocytopenic Purpura: Is There an Association? J Pediatr Hematol Oncol. 2020;42:32-7.
38. Marušić M. Uvod u znastveni rad u medicini. 5.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str 39-40.
39. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26:135-45.
40. Kataria RK, Brent LH. Spondyloarthropathies. Am Fam Physician. 2004;69:2853-60.
41. Matsumoto Y, Hurumura T, Nanba D, Banno S, Sugiura Y, Ueda R. HLA-B-51-related arthritis belongs to seronegative spondyloarthropathy (in Japanese), Nihon Naika Gakkai Zasshi. 1998:87:325.
42. Jung JH, Bang CH, Seok H, Choi SJ, Song GG. Clinical Findings of Ankylosing Spondylitis With and Without Human Leukocyte Antigen (HLA)-B27 and HLA-B51. Ann Acad Med Singap. 2019;48:321-329.

43. Chang HK, Lee DH, Jung SM, Choi SJ, Kim JU, Choi YJ i sur. The comparison between Behçet's disease and spondyloarthritides: does Behçet's disease belong to the spondyloarthropathy complex? J Korean Med Sci. 2002;17:524-9.
44. Yamamoto T, Yokozeki H, Nishioka K. Psoriasis arthropathy and HLA-B51: report of 5 cases. J Dermatol. 2005;32:606-10.
45. Shenavandeh S, Jahanshahi KA, Aflaki E, Tavassoli A. Frequency of HLA-B5, HLA-B51 and HLA-B27 in patients with idiopathic uveitis and Behçet's disease: a case-control study. Reumatologia. 2018;56:67-72.
46. Shuxian J, Xiaoyun C, Zhihui F, Xiaohua L, Zhanhui D, Bin H, Lin Z. Association of HLA-B*51:01 with papillary thyroid carcinoma in the Chinese Han population of the Shandong coastal areas. Thyroid. 2014;24:867-71.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi kliničke manifestacije HLA B51(5) pozitivnih bolesnika u populaciji bolesnika koji su pregledani u poliklinici, dnevnoj bolnici te stacionaru Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra Split i ispitati demografska obilježja bolesnika s pozitivnim HLA B51(5) leukocitnim antigenom tkivne podudarnosti.

Ispitanici i metode: Istraživanje je obuhvatilo 176 bolesnika koji su nositelji su HLA B51 (5) leukocitnog antigena tkivne podudarnosti u razdoblju od 2010. do lipnja 2021.godine. Uključni kriterij je bio pozitivan HLA B51 (5), a isključni kriterij je bila dijagnoza Behcetove bolesti. Analizirana je medicinska dokumentacija poliklinike, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Od 176 HLA B51(5) pozitivnih bolesnika, 4 su zadovoljili dijagnostičke kriterije za Behcetovu bolest te su isključeni iz daljnje analize.

Rezultati: Od 172 bolesnika, bile su 128 (74%) osobe ženskog spola i 44 (26%) osobe muškog spola. Omjer između žena i muškaraca iznosio je 2,91 i prosječna dob je bila 56 godina. Najčešće kliničke manifestacije HLA B51 (5) u našoj populaciji ispitanika su artritisi i artralgije pristune u 88,37% bolesnika, a najčešći oblik artritisa je spondiloartropatija prisutna u 73 (42,44%) ispitanika. Od ostalih specifičnih kliničkih manifestacija, 24 (13,9%) bolesnika su zadovoljili dijagnostičke kriterije za sindrom suhoće (sicca sindrom), 19 (11,04%) za reumatoidni artritis, 25 (14,53%) bolesnika je imalo poremećaje rada štitnjače (od toga 17 hipotireoza, 6 kroničnih tireoditisa i 2 hipertireoze) i 1 (0,58%) za polimiozitis.

Zaključak: Najčešće kliničke manifestacije HLA B51 (5) pozitivnih bolesnika u našoj populaciji ispitanika su artritisi i artralgije, a najčešći oblik artritisa su spondiloartropatije, što bi upućivalo da HLA B51 (5) leukocitni antigen tkivne podudarnosti može predstavljati potencijalni rizični genetički čimbenik u razvoju spondiloartropatija. Od ostalih upalnih reumatskih bolesti, 19 (11,04%) bolesnika je zadovoljilo dijagnostičke kriterije za reumatoidni artritis. To nameće zaključak da HLA B51 (5) ima dosada nepriznatu ulogu bilo u induciranju, moduliranju ili u regulaciji drugih oblika autoimunih bolesti, a ne samo u Behcetovoj bolesti.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Clinical manifestations of HLA B51 (5) positive patients in University Hospital of Split.

Objectives: The aim of this study was to assess the clinical manifestations of HLA B51 (5) positive patients in the population of patients examined in the clinic of the Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Hospital of Split and to examine the demographic characteristics of patients with positive HLA B51 (5).

Participants and methods: This study included 176 patients who are carriers of HLA B51 (5). The data were collected from archives of the Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Hospital of Split for the period from 2010 to June 2021. The inclusion criteria was a positive HLA B51 (5) and the exclusion criteria was the diagnosis of Behcet's disease. Of the 176 HLA B51 (5) positive patients, 4 met the diagnostic criteria for Behcet's disease and were excluded from further analysis.

Results: Of the 172 patients, 128 (74%) were female and 44 (26%) were male. The ratio between women and man was 2.91 and the average age was 56 years. The most common clinical manifestations of HLA B51 (5) in our population are arthritis and arthralgia present in 88.37% of patients, and the most common form of arthritis is spondyloarthropathy present in 73 (42.44%) subjects. Regarding other specific clinical manifestations, we had 24 (13,9%) who meet the diagnostic criteria for dryness syndrome (sicca syndrome), 19 (11,04%) for rheumatoid arthritis, 25 (14.53%) patients who had thyroid dysfunction (17 with hypothyrodidism, 6 with chronic thyroiditis and 2 with hyperthyroidism) and 1 (0.58%) with polymyositis.

Conclusion: The most common clinical manifestations of HLA B51 (5) positive patients in our population are arthritis and arthralgia, and the most common from of arthritis is spondyloarthropathy, suggesting that HLA B51 (5) may be a potential risk factor for developing spondyloarhritis. Regarding other inflammatory rheumatic diseases, 19 (11.04%) patients met the diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. This suggests that HLA B51 (5) has a unrecognized role either in inducing, modulating, or regulating other forms of autoimmune diseases, not just Behcet's disease.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Martina Madunić

Datum i mjesto rođenja: 24.11.1995., Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Valpovačka 9, 21000 Split, Hrvatska

E-adresa: martina.madunic1@gmail.com

OBRAZOVANJE

2002. – 2010. Osnovna škola Ivana Gorana Kovačića, Cista Velika

2010. – 2014. IV. gimnazija Marko Marulić, Split

2015. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

ZNANJE I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom

Poznavanje talijanskog jezika