

# POLIMORFIZMI GENA ZA PROTEIN VISOKE POKRETLJIVOSTI IZ SKUPINE 1 (HMGB1) U DJECE OBOLJELE OD IgA VASKULITISA (HENOCH-SCHÖNLEINOVE PURPURE (HSP))

---

**Batnožić Varga, Mateja**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:084864>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-30**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Mateja Batnožić Varga

POLIMORFIZMI GENA ZA PROTEIN VISOKE POKRETLJIVOSTI IZ SKUPINE 1  
(HMGB1) U DJECE OBOLJELE OD  
IgA VASKULITISA (HENOCH-SCHÖNLEINOVE PURPURE (HSP))  
Doktorska disertacija

Osijek, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Mateja Batnožić Varga

POLIMORFIZMI GENA ZA PROTEIN VISOKE POKRETLJIVOSTI IZ SKUPINE 1  
(HMGB1) U DJECE OBOLJELE OD  
IgA VASKULITISA (HENOCH-SCHÖNLEINOVE PURPURE (HSP))

Doktorska disertacija

Osijek, 2021.

Mentor rada: prof. dr. sc. Marija Jelušić

Komentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić

Rad ima 148 stranica.

## **Predgovor radu**

Zahvaljujem svojoj mentorici **prof. dr. sc. Mariji Jelušić** na prihvaćanju mentorstva, velikom znanju koje mi je prenijela, savjetima, motivaciji, dostupnosti i poticaju u izradi ovog istraživanja. Bila je pravi mentor u punom smislu te riječi.

Zahvaljujem svojoj komentorici **izv. prof. prim. dr. sc. Silviji Pušeljić** na prihvaćanju mentorstva, savjetima i dostupnosti, kako u radu na samom istraživanju, tako i u svakodnevnoj kliničkoj praksi, motivaciji i prijedlozima za poboljšanje istraživanja.

Zahvala **izv. prof. dr. sc. Jasenki Wagner Kostadinović** na velikoj pomoći i suradnji tijekom analize genskih polimorfizama.

Ovaj je rad sufinancirala Hrvatska zaklada za znanost projektom IP-2019-04-8822. Također zahvala Zakladi Zergollern-Čupak na financijskoj podršci tijekom studija i izrade same doktorske disertacije.

Također, zahvaljujem svim kolegama i medicinskim sestrama Klinike za pedijatriju, KBC-a Osijek i Zavoda za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju, KBC-a Zagreb, posebice Sandri Hranić, Lauri Štefinovec, Danici Grgurić i Serafini Barišić, koji su na mnoge načine pomogli u realizaciji ovog istraživanja.

Zahvaljujem svim ispitanicima i njihovim roditeljima na volji da sudjeluju u ovom istraživanju.

Hvala mojim roditeljima Zoranu i Draženki te teti Vesni na velikoj podršci i ljubavi tijekom svih mojih godina školovanja i edukacije. Također, hvala sestri Tei, bratićima Marku i Ivanu, sestrični Andrei, kumovima i bliskim prijateljima na ljubavi i podršci.

Najveća zahvala ide mojem suprugu Mirku te mojoj djeci Petri i Borni. Od srca im hvala na svojoj ljubavi, pažnji, razumijevanju, strpljenju i beskrajnoj podršci u svim lijepim, ali i manje lijepim trenucima. Hvala za svaki osmijeh, zagrljaj i zajedničku suzu...

Doktorat posvećujem svojem suprugu i djeci!

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| POPIS KRATICA.....   | 7  |
| POPIS TABLICA .....  | 10 |
| POPIS SLIKA.....   | 15 |
| 1. UVOD.....   | 16 |
| 1.1. INCIDENCIJA I ETIOLOGIJA IgA VASKULITISA.....   | 16 |
| 1.2. PATOGENEZA IgA VASKULITISA .....  | 17 |
| 1.1. GENETSKI ASPEKT IgA VASKULITISA .....   | 22 |
| 1.2. KLINIČKA OBILJEŽJA IgA VASKULITISA .....  | 23 |
| 1.2.1. KOŽA .....  | 23 |
| 1.2.2. ZGLOBOVI.....   | 24 |
| 1.2.3. GASTROINTESTINALNI (GI) SUSTAV.....   | 24 |
| 1.2.4. BUBREŽNI I UROGENITALNI SUSTAV.....   | 24 |
| 1.2.5. NEUROLOŠKI I KARDIOPULMONALNI SUSTAV .....  | 25 |
| 1.3. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP IgAV .....  | 25 |
| 1.4. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA IgA VASKULITISA.....   | 29 |
| 1.4.1. BOLESTI S PURPUROM.....   | 30 |
| 1.4.2. BOLESTI S IgA DEPOZITIMA .....  | 30 |
| 1.5. LIJEČENJE IgA VASKULITISA .....   | 31 |
| 1.6. KLINIČKI TIJEK I PROGNOZA IgA VASKULITISA .....   | 33 |
| 1.7. PROTEIN VISOKE POKRETLJIVOSTI IZ SKUPINE 1 (HMGB 1).....  | 33 |
| 2. HIPOTEZA .....  | 40 |
| 3. CILJEVI.....  | 41 |
| 3.1. OPĆI CILJ .....   | 41 |
| 3.2. SPECIFIČNI CILJEVI.....   | 41 |
| 4. ISPITANICI I METODE .....   | 43 |
| 4.1. ETIČKA NAČELA I USTROJ STUDIJE.....   | 43 |
| 4.2. ISPITANICI.....   | 43 |
| 4.3. METODE.....   | 43 |
| 4.3.1. PRIKUPLJANJE PODATAKA.....  | 43 |
| 4.3.2. UZORKOVANJE KRVI I IZOLACIJA DNA .....  | 45 |
| 4.3.3. LANČANA REAKCIJA POLIMERAZE U STVARNOM VREMENU .....  | 46 |
| 4.3.4. STATISTIČKI POSTUPCI .....  | 49 |
| 4.3.5. ODREĐIVANJE VELIČINE UZORKA.....  | 50 |
| 5. REZULTATI.....  | 52 |
| 5.1. OPĆE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA .....  | 52 |
| 5.2. OPĆE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S NEFRITISOM U SKLOPU IgA<br>VASKULITISA .....  | 60 |
| 5.3. ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348,<br>rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgA VASKULITISOM I<br>KONTROLA.....         | 67 |
| 5.4. ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348,<br>rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgA VASKULITISOM S I BEZ<br>NEFRITISA ..... | 72 |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 5.5.  | ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgA VASKULITISOM S I BEZ GASTROINTESTINALNIH SIMPTOMA ..... | 77  |
| 5.6.  | ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAV-om S I BEZ GENERALIZIRANOG OSIPA .....                 | 82  |
| 5.7.  | ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAV-om S I BEZ ARTRITISA/ARTRALGIJA .....                  | 87  |
| 5.8.  | ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAVN-om I KONTROLA .....                                   | 92  |
| 5.9.  | ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAV-om s GI SIMPTOMIMA I KONTROLA.....                     | 96  |
| 5.10. | ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAV-om S GENERELIZIRANIM OSIPOM I KONTROLA .....           | 100 |
| 5.11. | ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAV-om S ARTRITISOM/ARTRALGIJOM I KONTROLA .....           | 105 |
| 5.12. | POVEZANOST KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH VARIJABLI NA POČETKU BOLESTI S POLIMORFIZMIMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) .....        | 110 |
| 6.    | RASPRAVA .....   | 115 |
| 7.    | ZAKLJUČCI.....   | 126 |
| 8.    | SAŽETAK .....  | 127 |
| 9.    | SUMMARY .....  | 128 |
| 10.   | LITERATURA .....   | 129 |
| 11.   | ŽIVOTOPIS .....  | 143 |

## POPIS KRATICA

**ACE** (engl. *angiotensin-converting enzyme*) - angiotenzin konvertirajući enzim

**ANA** (engl. *antinuclear antibodies*) - antinuklearna protutijela

**ANCA** (engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) - antineutrofilna citoplazmatska protutijela

**Anti-dsDNA** (engl. *anti-double stranded deoxyribonucleic acid*) - antitijela na dvostruku uzvojnici deoksiribonukleinske kiseline

**ASGP-R** (engl. *asialoglycoprotein receptor*) - asijaloglikoproteinski receptor

**AST-O** - antistreptolizinski O titar

**BHS-A** - beta-hemolitički streptokok grupe A

**C3** (engl. *complement component 3*) - komponenta komplementa 3

**C4** (engl. *complement component 4*) - komponenta komplementa 4

**CD71** (engl. *cluster of differentiation 71*) - transferinski receptor

**CD89** (engl. *cluster of differentiation 89*) - receptor za konstantnu regiju imunoglobulina A

**CRP** - C-reaktivni protein

**cSLE** (engl. *childhood-onset systemic lupus erythematosus*) - sistemski eritemtozni lupus koji počinje u dječjoj dobi

**EDTA** - etilendiamintetraoctena kiselina

**EGPA** - eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (Churg Straussova bolest)

**EULAR** (engl. *The European League Against Rheumatism*) - Europska liga protiv reumatizma

**Fab** (engl. *fragment antigen binding*) - dio koji veže antigen

**Fc** (engl. *fragment crystallizable region*) - konstantna regija

**FcαRI** (engl. *Fc receptor for IgA*) - receptor za konstantnu regiju imunoglobulina A

**FRET** (engl. *Fluorescence Resonance Energy Transfer*) - prijenos fluorescentne rezonantne energije



**GAL** - galaktoza

**GalNAc** (engl. *N-acetylgalactosamine*) - N-acetilgalaktozamin

**Gd-IgA1** (engl. *galactose-deficient IgA1*) - imunoglobulin A1 bez galaktoze

**GFR** (engl. *Glomerular filtration rate*) - brzina glomerularne filtracije

**GPA** - granulomatoza s poliangitisom (Wegenerova granulomatoza)

**GWAS** (engl. *genome-wide association studies*) - cjelogenomske asocijacijske studije

**HLA** (engl. *human leukocyte antigen*) - humani leukocitni antigen

**HMGB 1 protein** (engl. *high mobility group box 1 protein*) - protein visoke pokretljivosti iz skupine 1

**HSP** - Henoch-Schönleinova purpura

**HSP** (engl. *heat-shock proteins*) - proteini toplinskog šoka

**IgA** - imunoglobulin A

**IgAV** - IgA vaskulitis

**IgAVN** - nefritis u sklopu IgA vaskulitisa

**IgG** - imunoglobulin G

**IgM** - imunoglobulin M

**IL** - interleukin

**INF** - interferon

**JIA** - juvenilni idiopatski artritis

**MASP** (engl. *MBL-associated serine protease*) - MBL-povezane serinske proteaze

**MBL** (engl. *manose binding lectin*) - manosa vezujući lektin

**NSAID** (engl. *non-steroidal antiinflammatory drugs*) - nesteroidni protuupalni lijekovi

**OR** (engl. *odds ratio*) - omjer izgleda

**PCR** (engl. *Polymerase Chain Reaction*) - lančana reakcija polimeraze

**PRES** (engl. *The Pediatric Rheumatology European Society*) - Europsko društvo pedijatrijskih reumatologa

**PRINTO** (engl. *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*) - Međunarodna organizacija za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiji

**RAGE** (engl. *receptor for advanced glycation end products*) - receptor za napredne krajnje produkte glikacije

**RF** (engl. *rheumatoid factor*) - reumatoidni faktor

**SA** (engl. *sialic acid*) - sijalična kiselina

**S100** (engl. *calcium-binding proteins*) - proteini koji vežu kalcij

**SE** - sedimentacija eritrocita

**SIRS** (engl. *Systemic inflammatory response syndrome*) - sindrom sustavnog upalnog odgovora

**SLE** (engl. *Systemic lupus erythematosus*) - sistemski eritematozni lupus

**SNP** (engl. *single nucleotide polymorphism*) - polimorfizam jednog nukleotida

**TGF-beta** (engl. *Transforming growth factor beta*) - transformirajući čimbenik rasta beta

**Th** (engl. *helper cells*) - pomoćnički limfociti T

**TLR** (engl. *Toll-like receptors*) - receptori slični Toll-u

**TNF** (engl. *tumor necrosis factor*) - čimbenik tumorske nekroze

## POPIS TABLICA

|  |    |
|--|----|
| Tablica 1.1. Senzitivnost i specifičnost pojedinih kriterija za postavljanja dijagnoze IgAV ...  | 26 |
| Tablica 4.1. TaqMan™ metodologija .....  | 48 |
| Tablica 4.2. Relativni rizici za genotip A/a i genotip A/A .....   | 51 |
| Tablica 5.1. Podjela skupina ispitanika po dobi (Mann-Whitney U test).....   | 52 |
| Tablica 5.2. Podjela skupina ispitanika po spolu ( $\chi^2$ test).....   | 52 |
| Tablica 5.3. Karakteristike bolesnika s IgA vaskulitisom .....   | 54 |
| Tablica 5.4. Pojedina klinička obilježja kod bolesnika iz manje (< 100 000 stanovnika) i veće (> 100 000 stanovnika) sredine ( $\chi^2$ test)..... | 55 |
| Tablica 5.5. Razlika između bolesnika s i bez relapsa s obzirom na dob (Mann-Whitney U test).....  | 55 |
| Tablica 5.6. Vrijeme u danima od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze (Mann-Whitney U test).....  | 56 |
| Tablica 5.7. Usporedba laboratorijskih vrijednosti između bolesnika s i bez relapsa u sklopu IgA vaskulitisa (Mann-Whitney U test).....            | 57 |
| Tablica 5.8. Logistička regresija predikcije pojave relapsa s obzirom na laboratorijske vrijednosti* na početku bolesti .....                      | 59 |
| Tablica 5.9. Logistička regresija predikcije pojave relapsa s obzirom na pojedine čimbenike  | 60 |
| Tablica 5.10. Karakteristike bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez nefritisa .....  | 60 |
| Tablica 5.11. Podjela bolesnika s i bez nefritisa s obzirom na dob (Mann-Whitney U test)....   | 61 |
| Tablica 5.12. Podjela bolesnika s i bez nefritisa s obzirom na spol ( $\chi^2$ test) .....   | 61 |
| Tablica 5.13. Vrijeme praćenja bolesnika s i bez nefritisa u mjesecima (Mann-Whitney U test) .....   | 62 |
| Tablica 5.14. Zahvaćanje gastrointestinalnog sustava u bolesnika s i bez nefritisa (Pearson $\chi^2$ test).....                                    | 62 |
| Tablica 5.15. Artritis/artralgija u bolesnika s i bez nefritisa (Pearson $\chi^2$ test).....   | 62 |
| Tablica 5.16. Generalizirani osip u bolesnika s i bez nefritisa (Pearson $\chi^2$ test) .....  | 63 |
| Tablica 5.17. Učestalost pojavljivanja pojedinih kliničkih simptoma IgA vaskulitisa u djece s i bez nefritisa .....                                | 63 |
| Tablica 5.18. Usporedba laboratorijskih vrijednosti između bolesnika s i bez nefritisa (Mann-Whitney U test) .....                                 | 64 |
| Tablica 5.19. Logistička regresija predikcije pojave nefritisa u sklopu kliničke slike IgA vaskulitisa s obzirom na pojedine čimbenike .....       | 66 |
| Tablica 5.20. Logistička regresija predikcije pojave nefritisa s obzirom na laboratorijske vrijednosti* na početku bolesti .....                   | 67 |
| Tablica 5.21. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgA vaskulitisom i kontrola .....  | 68 |
| Tablica 5.22. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak IgA vaskulitisa .....                          | 68 |
| Tablica 5.23. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgA vaskulitisom i kontrola .....  | 69 |
| Tablica 5.24. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs10603481 za nastanak IgA vaskulitisa .....                         | 69 |
| Tablica 5.25. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgA vaskulitisom i kontrola .....  | 70 |

|  |    |
|--|----|
| Tablica 5.26. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak IgA vaskulitisa .....                                  | 70 |
| Tablica 5.27. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgA vaskulitisom i kontrola.....  | 71 |
| Tablica 5.28. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak IgA vaskulitisa .....                                 | 72 |
| Tablica 5.29. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez nefritisa .....   | 73 |
| Tablica 5.30. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak nefritisa kod IgA vaskulitisa .....                    | 74 |
| Tablica 5.31. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez nefritisa .....   | 74 |
| Tablica 5.32. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1065411 za nastanak nefritisa kod IgA vaskulitisa .....                    | 75 |
| Tablica 5.33. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez nefritisa .....   | 75 |
| Tablica 5.34. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak nefritisa kod IgA vaskulitisa .....                    | 76 |
| Tablica 5.35. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez nefritisa.....   | 76 |
| Tablica 5.36. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak nefritisa kod IgA vaskulitisa .....                   | 77 |
| Tablica 5.37. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez gastrointestinalnih simptoma .....                      | 78 |
| Tablica 5.38. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak gastrointestinalnih simptoma kod IgA vaskulitisa.....  | 79 |
| Tablica 5.39. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez gastrointestinalnih simptoma .....                      | 79 |
| Tablica 5.40. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1065411 za nastanak gastrointestinalnih simptoma kod IgA vaskulitisa.....  | 80 |
| Tablica 5.41. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez gastrointestinalnih simptoma .....                      | 80 |
| Tablica 5.42. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak gastrointestinalnih simptoma kod IgA vaskulitisa.....  | 81 |
| Tablica 5.43. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez gastrointestinalnih simptoma.....                      | 81 |
| Tablica 5.44. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak gastrointestinalnih simptoma kod IgA vaskulitisa..... | 82 |
| Tablica 5.45. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez generaliziranog osipa .....                             | 83 |
| Tablica 5.46. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak generaliziranog osipa kod IgA vaskulitisa.....         | 83 |
| Tablica 5.47. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez generaliziranog osipa .....                             | 84 |
| Tablica 5.48. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1065411 za nastanak generaliziranog osipa kod IgA vaskulitisa.....         | 84 |

|   |    |
|---|----|
| Tablica 5.49. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez generaliziranog osipa .....                                  | 85 |
| Tablica 5.50. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak generaliziranog osipa kod IgA vaskulitisa .....             | 86 |
| Tablica 5.51. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez generaliziranog osipa.....                                  | 86 |
| Tablica 5.52. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak generaliziranog osipa kod IgA vaskulitisa .....            | 87 |
| Tablica 5.53. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez artritisa/artralgija.....                                    | 88 |
| Tablica 5.54. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak artritisa/artralgija kod IgA vaskulitisa .....              | 88 |
| Tablica 5.55. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez artritisa/artralgija.....                                    | 89 |
| Tablica 5.56. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1065411 za nastanak artritisa/artralgija kod IgA vaskulitisa .....              | 89 |
| Tablica 5.57. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez artritisa/artralgija.....                                    | 90 |
| Tablica 5.58. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak artritisa/artralgija kod IgA vaskulitisa .....              | 90 |
| Tablica 5.59. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez artritisa/artralgija .....                                  | 91 |
| Tablica 5.60. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak artritisa/artralgija kod IgA vaskulitisa .....             | 91 |
| Tablica 5.61. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s nefritisom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola .....                                  | 92 |
| Tablica 5.62. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak IgA vaskulitisa s nefritisom .....                          | 93 |
| Tablica 5.63. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s nefritisom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola .....                                  | 93 |
| Tablica 5.64. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs10603481 za nastanak IgA vaskulitisa s nefritisom .....                         | 94 |
| Tablica 5.65. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s nefritisom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola .....                                  | 94 |
| Tablica 5.66. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak IgA vaskulitisa s nefritisom .....                          | 95 |
| Tablica 5.67. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s nefritisom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola .....                                 | 95 |
| Tablica 5.68. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak IgA vaskulitisa s nefritisom .....                         | 96 |
| Tablica 5.69. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s gastrointestinalnim simptomima u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola .....              | 96 |
| Tablica 5.70. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak gastrointestinalnih simptoma u sklopu IgA vaskulitisa ..... | 97 |
| Tablica 5.71. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s gastrointestinalnim simptomima u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola .....              | 97 |

|  |     |
|--|-----|
| Tablica 5.72. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs10603481 za nastanak gastrointestinalnih simptoma u sklopu IgA vaskulitisa ..... | 98  |
| Tablica 5.73. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s gastrointestinalnim simptomima u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola .....               | 98  |
| Tablica 5.74. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak gastrointestinalnih simptoma u sklopu IgA vaskulitisa .....  | 99  |
| Tablica 5.75. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s gastrointestinalnim simptomima u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola .....              | 99  |
| Tablica 5.76. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak gastrointestinalnih simptoma u sklopu IgA vaskulitisa ..... | 100 |
| Tablica 5.77. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s generaliziranim osipom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola .....                       | 100 |
| Tablica 5.78. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak generaliziranog osipa u sklopu IgA vaskulitisa .....         | 101 |
| Tablica 5.79. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s generaliziranim osipom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola .....                       | 102 |
| Tablica 5.80. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs10603481 za nastanak generaliziranog osipa u sklopu IgA vaskulitisa .....        | 102 |
| Tablica 5.82. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak generaliziranog osipa u sklopu IgA vaskulitisa .....         | 104 |
| Tablica 5.83. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s generaliziranim osipom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola .....                      | 104 |
| Tablica 5.84. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak generaliziranog osipa u sklopu IgA vaskulitisa .....        | 105 |
| Tablica 5.85. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s artritism/artralgijom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola.....                         | 105 |
| Tablica 5.86. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak IgA vaskulitisa s artritism/artralgijom .....                | 106 |
| Tablica 5.87. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s artritism/artralgijom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola.....                         | 107 |
| Tablica 5.88. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs10603481 za nastanak IgA vaskulitisa s artritism/artralgijom .....               | 107 |
| Tablica 5.89. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s artritism/artralgijom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola.....                         | 108 |
| Tablica 5.90. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak IgA vaskulitisa s artritism/artralgijom .....                | 109 |
| Tablica 5.91. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s artritism/artralgijom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola.....                        | 109 |
| Tablica 5.92. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak IgA vaskulitisa s artritism/artralgijom .....               | 110 |
| Tablica 5.93. Analiza raspodjele genotipova polimorfizma rs1045411 u odnosu na kliničke odrednice i laboratorijske analite* bolesnika s IgA vaskulitisom .....   | 111 |
| Tablica 5.94. Analiza raspodjele genotipova polimorfizma rs1060438 u odnosu na kliničke odrednice i laboratorijske analite* bolesnika s IgA vaskulitisom .....   | 112 |
| Tablica 5.95. Analiza raspodjele genotipova polimorfizma rs2249825 u odnosu na kliničke odrednice i laboratorijske analite* bolesnika s IgA vaskulitisom .....   | 113 |

Tablica 5.96. Analiza raspodjele genotipova polimorfizma rs41369348 u odnosu na kliničke  
odrednice i laboratorijske analite\* bolesnika s IgA vaskulitisom .....114

## POPIS SLIKA

|  |    |
|--|----|
| Slika 1.1. Normalna i abnormalna glikozilacija. ....   | 19 |
| Slika 1.2. Nastanak velikih cirkulirajućih IgG-IgA1 imunokompleksa. ....                                 | 21 |
| Slika 1.3. Leukocitoklastični vaskulitis u djeteta s IgAV-om. ....                                       | 28 |
| Slika 1.4. Indirektna imunoflorescencija glomerula koja pokazuje predomnantly zrnate depozite IgA.....   | 29 |
| Slika 1.5. Indirektna imunoflorescencija glomerula koja pokazuje depozite C3 komponente komplementa..... | 29 |
| Slika 1.6. Struktura HMGB1. ....   | 34 |
| Slika 1.7. Otpuštanje HMGB1.....   | 36 |
| Slika 4.1. Graf distribucije genotipova. ....  | 49 |
| Slika 5.1. Prvi simptom kod bolesnika s IgA vaskulitisom.....  | 53 |
| Slika 5.2. Učestalost izoliranih uzročnika .....   | 54 |



## 1. UVOD

Vaskulitisi su prema definiciji skupina bolesti kojima je osnovno obilježje nekrotizirajuća upala krvnih žila. IgA vaskulitis (IgAV) ili Henoch-Schönleinova purpura (HSP) je netrombocitopenični vaskulitis malih krvnih žila posredovan depozitima imunoglobina A (IgA)-imunih kompleksa.

Prvi zapis datira iz 1801. godine kada je William Heberden opisao petogodišnjeg dječaka s točkastim krvarenjima po nogama, artralgijom, makroskopskom hematurijom, abdominalnim bolovima i krvavim stolicama (1).

Kasnije, 1837. godine, Johann Schönlein opisuje povezanost purpuričnih kožnih promjena s artralgijom (2), nakon čega se njegov učenik, Eduard Henoch, nadovezuje s prepoznavanjem gastrointestinalnih i bubrežnih simptoma te na taj način upotpunjuje modernu definiciju ovog sindroma (3).

Nakon prvog opisa, terminologija se višekratno mijenjala, uključujući anfilaktoidna purpura, alergijski vaskulitis, Sindrom Henoch-Schönlein, reumatoidna purpura i Schönlein-Henoch purpura (4).

### 1.1. INCIDENCIJA I ETIOLOGIJA IgA VASKULITISA

IgAV je najčešći vaskulitis dječje dobi s incidencijom od 3-26,7 na 100000 djece (5–13). U Hrvatskoj je prosječna godišnja incidencija 6,79 na 100000 djece (14). Ovakva razlika u incidenciji u različitim istraživanjima može odražavati genetske i/ili okolišne čimbenike u patogenezi ove bolesti. Također može biti odraz različite metodologije pojedinih istraživača u kojoj se ne zabilježe pacijenti koji zbog blagih simptoma nisu liječeni u sekundarnoj ili tercijarnoj ustanovi (15). IgAV može biti prisutan u bilo kojoj dobi, čak i u odrasloj, ali je puno češći u dječjoj dobi s vršnom incidencijom od 4. do 7. godine. U pedijatrijskoj dobi, 90 % slučajeva se pojavljuje prije desete godine života. Postoji blaga dominantnost muškog spola u omjeru 1,2:1. Može se pojaviti u bilo kojem dijelu svijeta, no nešto je češći u nekim dijelovima svijeta poput Koreje i Japana. Godišnja incidencija je znatno niža kod crne djece u odnosu na bijelu ili azijsku djecu (10).

Iako točna etiologija bolesti nije poznata, izlaganje različitim infektivnim uzročnicima, lijekovima, cjepivima, alergenima iz hrane i ugrizima kukaca, može biti imunološki okidač u genetski predodređenih pojedinaca (13, 16–19). IgAV obično u 90 % slučajeva prethodi, 1-3 tjedna prije pojave bolesti, infekcija gornjeg dišnog sustava, rjeđe donjeg ili probavnog sustava.

Incidencija je najveća tijekom ranog djetinjstva i pokazuje izrazito sezonsko odstupanje s vrhuncem tijekom jeseni i zime. I rano djetinjstvo i hladnija godišnja doba razdoblja su čestih infekcija, stoga klinička zapažanja sugeriraju bitnu ulogu infekcija u IgAV etiologiji i patogenezi (20, 21). Među najčešćim uzročnicima koji se dovode u vezu s IgAV-om su: beta-hemolitički streptokok grupe A (BHSA), parvovirus B19, Mycoplasma pneumoniae, virusi hepatits B i C, Bartonella henselae i Helicobacter pylori (21, 22).

Neinfektivni uzročnici koji se povezuju s razvojem IgAV-a, češće su opisani kod odraslih. Oni uključuju neke lijekove kao što su inhibitori angiotenzinskih receptora (losartan), inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), antibiotici (klaritromicin, ciprofloksacin, vankomicin), nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, engl. *non-steroidal antiinflammatory drugs*) (24). Osim lijekova u neinfektivne uzročnike ubrajaju se i ugrizi kukaca, cjepiva i alergeni iz hrane (18, 24, 25).

## 1.2. PATOGENEZA IgA VASKULITISA

IgAV je poznat kao IgA-kompleksom posredovana bolest, no sama patogeneza nije u potpunosti poznata (27). Prema dosadašnjim studijama, smatra se da u osoba s genetskom predispozicijom dolazi do reakcije između različitih antigena i protutijela na te antigene što dovodi do stvaranja imunokompleksa.

U genetski predodređenih osoba, epitopi prethodno navedenih antigena (virusi, bakterije, lijekovi, cjepiva...) jako su slični vlastitim antigenima malih krvnih žila. Navedena sličnost dovodi do križne reakcije i reakcije imunološkog sustava domaćina na antigene vlastitih krvnih žila različitih sustava (kože, urogenitalnog i probavnog sustava...).

IgA je protutijelo usmjereno protiv virusnih i bakterijskih antigena te ima važnu ulogu u humoralnoj imunosti mukoznih membrana. Kompleksi IgA se stvaraju i odlažu u koži, crijevima i bubrežnim glomerulima te na taj način okidaju lokalizirani upalni odgovor. Povišene serumske IgA koncentracije opisane su u polovice pacijenata s IgAV-om (28), no to samo po sebi nije predispozicija za razvoj bolesti.

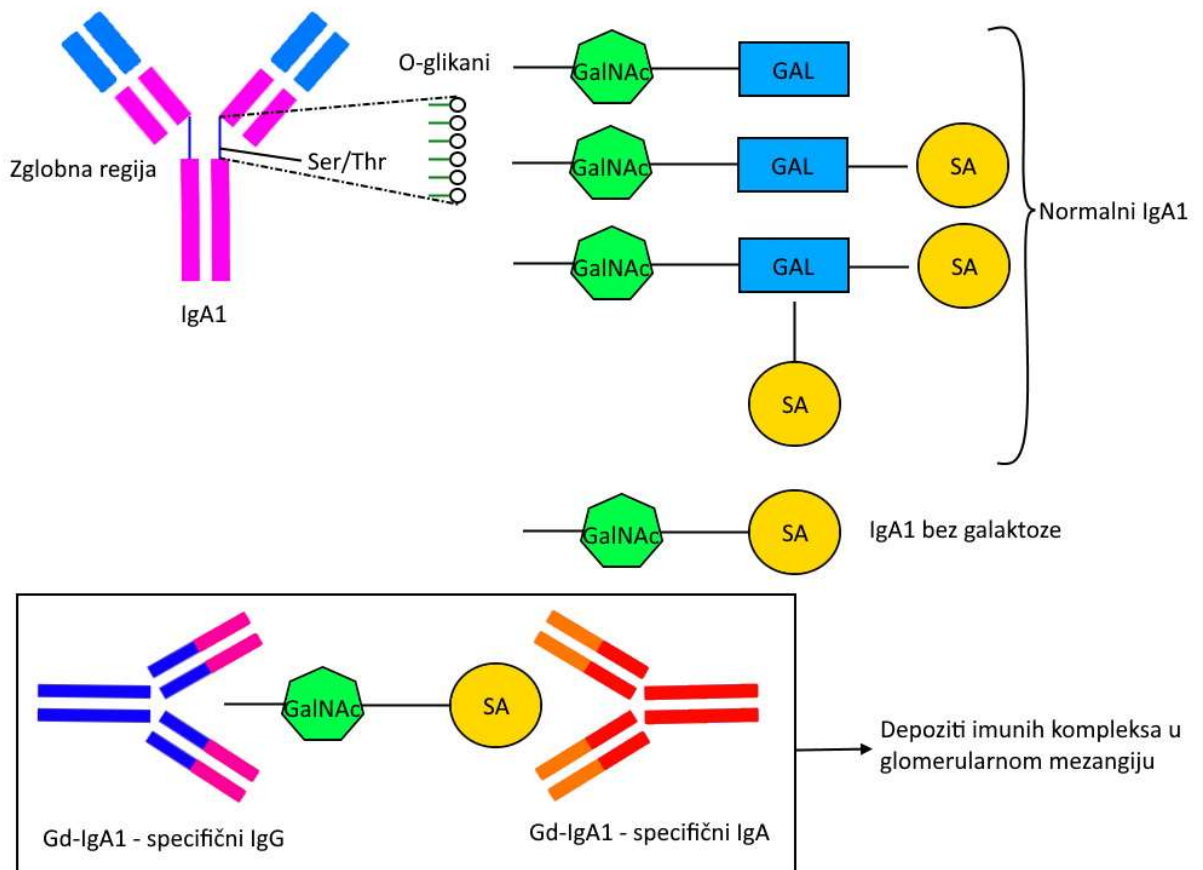
IgA1 i IgA2 su dva poznata izotopa IgA. IgA1 je dominantno serumski izotop i čini 90 % ukupnog IgA, dok IgA2 čini većinu u sekretima mukoznih membrana. IgA1 stvara vezu s receptorom za teški lanac svoje konstantne regije (Fc $\alpha$ RI, engl. *Fc receptor for IgA*), transmembranskim glikoproteinom koji je prisutan na dendritičnim stanicama, neutrofilima, eozinofilima, monocitima/makrofazima i Kuppferovima stanicama (29). Navedeni receptor

poznat je i kao receptor za konstantnu regiju imunoglobulina A (CD89, engl. *cluster of differentiation 89*). Tom interakcijom IgA1 i Fc $\alpha$ RI (CD89) oslobađaju se reaktivni kisikovi radikali i enzimi iz degranuliranih neutrofila, monocita/makrofaga i eozinofila. Kod zdravih osoba, nakon prepoznavanja terminalne galaktoze na N-glikiranim dijelovima IgA1 od strane asijaloglikoproteinskih receptora (ASGP-R) na hepatocitima, čitava molekula IgA1 biva potpuno razgrađena unutar hepatocita.

Građu IgA1 kao monomera (normalni oblik) čine dva jednako teška (C H1-3 i VH) i dva jednako laka lanca (VL i CL), od kojih svaki sadrži konstantnu i varijabilnu domenu (VH i VL). Fleksibilna „zglobna regija“ povezuje dvije susjedne konstantne domene teškog lanca (CH1, CH2), a čine ju tri aminokiselinska niza: serina, treonina i prolina. Na 5 ili 6 serinskih ili treoninskih ostataka uobičajeno se veže isto toliko O-glikoziliranih jednostavnih šećera. Na glavni šećer N-acetilgalaktozamin (GalNAc) se putem  $\beta$ -1,3 veze dodaje galaktoza. Daljnjim dodavanjem N-acetilneuraminske kiseline na galaktozu izravno na GalNAc  $\alpha$ -2,6 vezu ili preko  $\alpha$ -2,3 veze dolazi do glikozilacije lanca (slika 1.1.). Prema dosadašnjim spoznajama, smatra se da je uklanjanje čitave molekule IgA1 iz krvi olakšano upravo glikozilacijom IgA1, jer ASGP-R-i na hepatocitima prepoznaju samo normalno vezanu galaktozu i sijaličnu kiselinu (17).

Nasljedni ili stečeni manjak galaktoze će kod pacijenata s IgAV-om dovesti do nenormalne glikozilacije IgA1. Uslijed manjka galaktoze, molekula IgA1 na krajnim dijelovima ima N-acetilgalaktozamin i/ili N-acetilneuraminsku kiselinu te neće biti prepoznata od strane ASGP-R i samim time neće biti uklonjena iz krvi (26, 29).

Smanjena aktivnost enzima  $\beta$ -1,3-galaktoziltransferaze u B-limfocitima pojačava aktivnost  $\alpha$ -2,6-sijaltransferaze stvarajući nenormalno sijaliziranu molekulu IgA1 bez galaktoze (Gd-IgA1). Navedeno je nasljedni uzrok nenormalne glikozilacije IgA1 (26, 29, 30). Polimerni imunokompleksi nastaju nakon što Gd-IgA1 biva prepoznat od imunoglobulina G kao strani antigen (slika 1.1.).

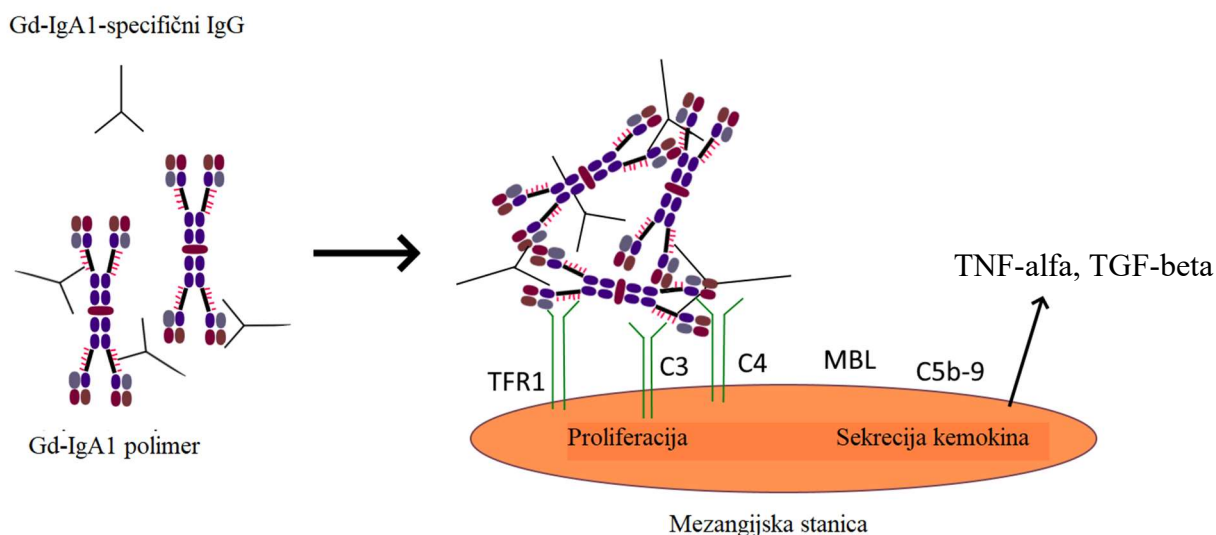


Slika 1.1. Normalna i abnormalna glikozilacija.

Uz aminokiselinu prolin, zglobna regija IgA1 molekule obuhvaća, aminokiseline serin i treonin čije se hidroksilne funkcionalne grupe O-glikoziliraju. Glikozilacija započinje vezanjem glikana N-acetilgalaktozamin (GalNAc), potom se na njega dodaje galaktoza (GAL)  $\beta$  -1,3 vezom. Na galaktozu se u idućem koraku dodaje N-acetilneuraminska kiselina preko  $\alpha$ -2,3 veze ili izravno na GalNAc  $\alpha$ -2,6 vezu. Sijalična kiselina (SA) se može dodati ili na GAL ili na GalNAc. Kod IgAV bolesnika, IgA1 je bez galaktoze, pa se SA veže za GalNAc, što dovodi do stvaranja nenormalno sijalizirane molekule IgA1 bez galaktoze (Gd-IgA1). Porastom razine Gd-IgA1 u cirkulaciji, dolazi do stvaranja protutijela usmjerena na njih (anti-Gd-IgA1-specifični IgG-ovi ili IgA-ovi) te nastaju imunokompleksi. Taloženjem navedenih imunokompleksa u glomerularnom mezangiju, dolazi do aktivacije sustava komponenti komplementa, otpuštanja citokina i proliferacije mezangija, a to sve dovodi do oštećenja glomerula (prilagođeno iz referencije (32)).

Stečeni manjak/nedostatak galaktoze može nastati u uvjetima imunološki oslabljene sluznice gornjeg dišnog sustava zbog prethodne virusne ili BHSA infekcije, kada dolazi do invazije mukozne sluznice od strane bakterija koje čine normalnu floru epitela predškolske populacije (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus sanguis*, *Haemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis*). Nakon što prodru kroz sluznicu, navedene bakterije na dva načina utječu na to da molekula IgA1 više nije monomerna, već polimerna te tako dolazi do započinjanja autoimunog procesa i stvaranja imunokompleksa. Prvi način je cijepanje molekule IgA1 unutar zglobne regije na konstantnu regiju (Fc, engl. *fragment crystallizable region*) i dio koji veže antigen (Fab, engl. *fragment antigen binding*) uz pomoć IgA1 proteaze koju luče (33). Drugi način dovodi do stečenog manjka galaktoze i desijalizacije, jer navedene bakterije, kako bi nastavile svoj rast i razvoj, troše galaktozu i sijaličnu kiselinu s N-acetilgalaktozamina u IgA1 molekuli.

Dodatni mehanizam stvaranja imunokompleksa čine i normalno stvorena antiglikanska protutijeka IgG i IgA (usmjerena na šećerne ostatke građene od galaktoze, sijalične kiseline, N-acetilgalaktozamina i N-acetilneuraminske kiseline, koji čine dio stanične površine bakterija). Navedena protutijela križno reagiraju s Gd-IgA1, točnije sa šećernim ostacima. Tako nastali nenormalno glikozilirani i veliki IgA1-IgG/IgA imunokompleksi ne mogu se vezati s asijaloglikoproteinskim receptorima na hepatocitima te stoga cirkuliraju u krvi (16, 28). Veličina imunokompleksa im ipak omogućava prolazak kroz fenestre glomerularnog endotela i vezanje za transferinski receptor (CD71) na mezangijskim stanicama. Na taj način se pokreće alternativni i lektinski put komplementa (26, 30, 33) (slika 1.2.).



Slika 1.2. Nastanak velikih cirkulirajućih IgG-IgA1 imunokompleksa.

Prepoznavanje Gd-IgA1 polimera od strane Gd-IgA1 specifičnih IgG protutijela dovodi do nastanka velikih cirkulirajućih IgG-IgA1 imunokompleksa. Tako stvoreni imunokompleksi vežu se za CD71 na mezangijskim stanicama te na taj način pokreću alternativni put komplementa (C3, C4, C5b-9, manosa vezujući lektin-MBL), proliferaciju mezangijskih stanica i sekreciju citokina (čimbenik nekroze tumora alfa (TNF-alfa) i transformirajući čimbenik rasta beta (TGF-beta)) (prilagođeno iz referencije (34)).

Združivanje polimernih IgA1-IgG/IgA imunokompleksa koja se događa u mezangiju, također potiče alternativni put komplementa dovodeći do izravne aktivacije komponente C3. Dokazano je da je koncentracija C3 komponente komplementa povećana kod bolesnika s bubrežnim simptomima u sklopu IgAV-a, ali ne i u bolesnika bez bubrežne manifestacije bolesti (31, 34). Spajanjem manosa vezujućeg lektina (MBL, engl. *manosa binding lectin*) s manozom i drugim šećerima prisutnim na staničnoj površini mikroorganizama, dolazi do poticanja lektinskog puta koji dodatno aktivira sustav komplementa. Do razgradnje komponenata komplementa C4 i C2 te njihove daljnje reakcije s C3 komponentom komplementa, dolazi djelovanjem MBL povezane serinske proteaze 1 i 2 (MASP-1 i MASP-2, engl. *MBL-associated serine protease*), nakone vezanja MBL s površinom mikroorganizama.

Stvoreni IgA1-IgG/IgA imunokompleksi mogu se osim u glomerulima odlagati i na drugim dijelovima urogenitalnog sustava, ali i na endotel malih krvnih žila raznih organa (kože, sinovije, crijeva...). Klasični put komplementa biva pokrenut vezanjem konstantne domene Fc IgG i C1q. Dodatno stvaranje C3 komponente komplementa nastaje tako pokrenutom kaskadom. Do lučenja citokina, IL-8, kemokina, aktivacije neutrofila i makrofaga te potom i fagocitoze stvorenih imunokompleksa, dovest će C3a i C3b komponente nastale dijeljenjem C3. Patohistološka slika leukocitoklastičnog vaskulitisa nastat će u konačnici posredstvom aktiviranih neutrofila, koji će uz pomoć svojih oksidativnih enzima (mijeloperoksidaze, proteaze i lizozima), dovesti do oštećenja endotela i potom fibrinoidne nekroze malih krvnih žila.

### 1.1.GENETSKI ASPEKT IgA VASKULITISA

Značajne geografske i etničke različitosti u prevalenciji IgAV-a govore u prilog da geni igraju značajnu ulogu u ovoj bolesti (10). Osim navedenog, u prilog genskoj osnovi, ide i činjenica da je povećan rizik za pojavu IgAV-a kod bolesnikovih rođaka prvog koljena kao i obiteljsko grupiranje (35). Usprkos tome, svi dosadašnji napori da se otkrije gen koji uzrokuje IgAV su propali (36). Genetska sastavnica patogeneze IgAV-a je složena, rezultat vjerojatno međudjelovanja gena s genom, pri čemu je zasebna uloga pojedinačnog gena mala.

Regija humanog leukocitnog antigena (HLA, engl. *human leukocyte antigen*) uključuje grupu gena lokaliziranih na kromosomu 6p21 koji kodiraju klasu I i II antigen prezentirajućih molekula (37). Na temelju toga, HLA je glavni genetski čimbenik uključen u imunološki posredovane bolesti te je povezan s najviše bolesti u odnosu na druge regije ljudskog genoma. Novije studije su pokazale da HLA-B kod bjelaca ima utjecaj na pojavljivanje IgAV-a, ističući HLA-B\*41:02 kao etiološki alel (38). Ren i suradnici su dokazali da su HLA-B\*7, HLA-B\*15, HLA-B\*35, HLA-B\*40 i HLA-B\*52 povezani s predispozicijom za razvoj IgAV-a kod bolesnika iz područja unutrašnjosti Mongolije (39). Tursko istraživanje povezalo je HLA-B\*35, HLA-B\*49 i HLA-B\*50 s IgAV-om (40). Ako govorimo o težini kliničke slike IgAV-a, HLA-B\*35 je predložen kao rizični alel za bubrežno oštećenje u maloj seriji bolesnika u Španjolskoj (41) i Velikoj Britaniji (42). Suprotne rezultate po pitanju HLA-B\*35 pokazalo je najveće kohortno istraživanje u Španjolskoj (38).

Prvo cjelogenomsko asocijacijsko istraživanje (GWAS, engl. *genome-wide association study*), učinjeno na najvećem broju IgAV bolesnika u Europi, pokazalo je da je HLA regija klase II glavni lokus koji se povezuje s IgAV-om (43). Najveća povezanost dokazana je za regiju od

HLA-DQA1 do HLA-DQB1. U navedenoj studiji, slabija povezanost dokazana je za HLA regiju klase I i za nekoliko regija izvan HLA.

Druge studije su dokazale da polimorfizam gena lociranih izvan HLA regije, uključujući one koji kodiraju nenormalnu glikozilaciju IgA1, polimorfizam gena koji modulira krvožilnu ravnotežu (stvaranje dušičnog oksida, sustav renin-angiotenzin i aktivaciju endotelnih stanica) ili neoangiogenezu, onih koji su povezani s T limfocitima, proupalnih citokina ili metabolizma homocisteina, može biti povezan ne samo s predispozicijom za nastanak nego i s težinom kliničke slike IgAV-a (43, 44). Primjer toga je polimorfizam gena za antagonistu receptora interleukina 1 (IL-1ra), koji kodira endogenu molekulu koja se veže za IL-1 receptor i inhibira vezanje IL-1 $\beta$ , a koja je povezana s nefritisom i težim glomerularnim oštećenjem kod IgAV bolesnika (46). Također je dokazano da nositelji alela A polimorfizma gena za IL-8 imaju veći rizik za razvoj nefritisa u sklopu IgAV-a (47).

Genomske analize predstavljaju samo jednu razinu u shvaćanju mehanizma nastanka bolesti. Epigenetski mehanizmi su ti koji reguliraju gensku aktivnost i izražaj te na taj način imaju utjecaj na fenotip bolesti. Luo i suradnici dokazali su u perifernim mononuklearnim stanicama bolesnika s nefritisom u sklopu IgAV-a (IgAVN), sustavnu H3 acetilaciju i H3K4 metilaciju duž genoma, koja je korelirala s aktivnošću bolesti (48). Također su dokazali da je unutar CD4+ T limfocita bolesnika s IgAV-om, povećana H3 metilacija i H3K4 metilacija u promotorskoj i pojačivačkoj regiji IL-4, koji je citokin pomoćničkih limfocita T 2 (Th2, engl. *T helper cells*) na taj način sugerirajući ulogu Th2 stanica u patogenezi IgAV-a (48).

## 1.2.KLINIČKA OBILJEŽJA IgA VASKULITISA

O opsegu i mjestu zahvaćanja krvnih žila kod IgAV-a ovisit će klinička slika pojedinih pacijenata (49). Glavna klinička obilježja su palpabilna purpura i petehije, artritis/artralgiya, abdominalni bolovi i nefritis. Povremeno mogu biti zahvaćeni i drugi organi kao što su mozak, pluća i skrotum.

### 1.2.1. KOŽA

Za postavljanje dijagnoze IgaV obavezno je postojanje netrombocitopenične palpabilne purpura i/ili petehija (50). Tipična purpura u sklopu IgAV-a je lagano uzdignuta i palpabilna kao rezultat ektravazacije krvi i tekućine povezanih s upalom (51). Osip može nalikovati urtikarijalnom ili eritematoznom makulo-papuloznom osipu prije nego se razvije palpabilna purpura. Tipično je simetričan na ekstenzornim stranama potkoljenica i podlaktica te stražnjici, a može se proširiti po rukama, trbuhu i licu. Purpurične lezije blijede nakon par dana, a bivaju



zamijenjene hiperpigmentacijama koje će s vremenom u potpunosti nestati. Hemoragične bulozne lezije, nekroze i ulceracije su rijetke kod djece (52). Do navedenih težih kožnih manifestacije dolazi ukoliko IgAV nije ograničen samo na gornji sloj dermisa kao obično, već se proteže po svim slojevima (53).

#### 1.2.2. ZGLOBOVI

Bolovi u zglobovima, edem i ograničenost pokreta upućuju na zahvaćenost zglobova u sklopu IgAV-a, tipično na donjim ekstremitetima, posebice gležnjevi i koljena. Zglobovi na gornjim ekstremitetima također mogu biti zahvaćeni. U četvrtine bolesnika s IgAV-om prvi simptom je artralgiya i/ili artritis, dok se osip javlja u iduća 2 tjedna (20). Simtomi od strane zglobova rjeđi su kod starije djece i odraslih nego kod mlađih (54). Zahvaćenost zglobova spontano prolazi za nekoliko dana bez dugotrajnih posljedica (17, 19).

#### 1.2.3. GASTROINTESTINALNI (GI) SUSTAV

U sklopu IgAV-a približno dvije trećine djece ima GI simptome, najčešće blage periumbilikalne kolike ili bol u epigastriju s mučninom, kod nekih je prisutno povraćanje te krv i sluz u stolici (17). Rijetko bol u trbuhu prethodi osipu, već se uobičajeno pojavljuje unutar sedam dana od pojave osipa. Uzrok bolova je submukozno krvarenje i edem stijenke tankog crijeva što dovodi do izlaska intersticijske tekućine i krvi u lumen crijeva. U oko 10-20 % bolesnika javljaju se komplikacije GI sustava, od kojih je najčešća invaginacija, tipično ileo-ilealna (55). Ostale komplikacije uključuju perforaciju, masivno krvarenje, opstrukcije i strikture crijeva, apendicitis, pankreatitis (56).

#### 1.2.4. BUBREŽNI I UROGENITALNI SUSTAV

Bubrežna zahvaćenost se u bolesnika s IgAV-om pojavljuje u različitim postotcima (20-60 %) (10, 57, 58). Većina djece s IgAV-om razvijaju simptome bubrežne zahvaćenosti u prvih 4 do 6 tjedana od početka bolesti, a gotovo svi (97 %) unutar prvih 6 mjeseci, no povremeno se nefritis javlja i kasnije (57, 59–61). Bubrežna bolest ima raspon od mokraćnih abnormalnosti (uključujući hematuriju i/ili proteinuriju) preko nefritičkog i nefrotskog sindroma do kroničnog bubrežnog zatajenja. Zahvaćenost bubrega je najčešće blaga i manifestira se samo patološkim nalazom urina. Većina pacijenata, njih oko 50 %, razvija istovremeno hematuriju i proteinuriju (58). Nefritički ili nefrotski sindrom javlja se u oko 20 % bolesnika s IgAV-om (60), dok pojavnost kroničnog bubrežnog zatajenja ima širok raspon, od 1-15 % (57, 60, 62). Pacijenti koji imaju i nefritički i nefrotski sindrom imaju najveći rizik za progresiju do krajnjeg stadija

bubrežnog zatajenja: više od 50 % razvija dugotrajno bubrežno oštećenje, u odnosu na samo 5 % bolesnika sa samo mokraćnim abnormalnostima (hematurija i/ili proteinurija) (60).

Studije su pokazale da zahvaćenost skrotuma u sklopu IgAV-a varira od 2-38 %, djelomično zbog širokog raspona definicije zahvaćenosti, koje može biti od samo edema kože do izražene skrotalne boli (63). Skrotalni simptomi su tipično blagi, ali mogu prikriti torziju testis (64). Sama torzija testis u sklopu IgAV-a je izuzetno rijetka. Opisani su također rijetki slučajevi ureteralne stenoze, prijavizma i penilnog otoka (65, 66).

#### 1.2.5. NEUROLOŠKI I KARDIOPULMONALNI SUSTAV

Središnji živčani sustav je rijetko zahvaćen kod IgAV-a. Najčešća manifestacija je glavobolja, blaga encefalopatija s minimalnim promjenama u mentalnom statusu, promjenama raspoloženja, apatijom i hiperaktivnošću. Cerebralni napadaji, intrakranijalna krvarenja, infarkti i periferne neuropatije također su zapaženi u sklopu IgAV-a (67, 68). Neurološke simptome također može uzrokovati izražena hipertenzija u sklopu bubrežne zahvaćenosti u sklopu IgAV-a (67).

Postojanje izražene hipertenzije bez bubrežne zahvaćenosti u sklopu IgAV-a javlja se vrlo rijetko (70, 71). Aritmije i zahvaćanje koronarnih krvnih žila ili miokarda izrazito rijetko se javljaju kod odraslih pacijenata s IgAV-om (71).

Pulmonalne manifestacije su također izrazito rijetke. Difuzno alveolarno krvarenje je najčešća među njima, ujedno i najteža pulmonalna manifestacija, a opisane su i intestinalne upale pluća te intestinalna fibroza (73, 74).

#### 1.3. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP IgAV

Godine 2008. Europska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR, engl. *European League Against Rheumatism*), Međunarodna organizacija za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiji (PRINTO, engl. *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*) i Europsko društvo pedijatrijskih reumatologa (PRES, engl. *Paediatric Rheumatology European Society*) donijelo je nove klasifikacijske kriterije vaskulitisa kod djece. Za postavljanje dijagnoze obavezan klinički kriterij je netrombocitopenična palpabilna purpura dominantno na donjim ekstremitetima uz prisutnost barem još jednog od navedenih kriterija (tablica 1.1.). Senzitivnost ovih kriterija za dijagnozu IgAV je 100 %, a specifičnost 87 % (50).

Tablica 1.1. Senzitivnost i specifičnost pojedinih kriterija za postavljanja dijagnoze IgAV

(preuzeto i prilagođeno iz referencije (50))

| KRITERIJI  | SENZITIVNOST | SPECIFIČNOST |
|--|--------------|--------------|
| NEOPHODAN: palpabilna netrombocitopenična purpura/petehije + barem jedan od sljedećih kriterija:   | 89 %         | 86 %         |
| 1. DIFUZNA BOL U ABDOMENU (može uključivati intususcepciju ili krvarenje iz probavnog sustava)   | 61 %         | 64 %         |
| 2. PATOHISTOLOGIJA: tipičan leukocitoklastičan vaskulitis s predominantnim IgA depozitima ili proliferativni glomerulonefritis s predominantnim IgA depozitima   | 93 %         | 89 %         |
| 3. ARTRITIS ili ARTRALGIJA   | 78 %         | 42 %         |
| 4. BUBREŽNA BOLEST<br>-PROTEINURIJA > 0,3 g/24h ili ≥ 2 proteina u kvalitativnom pregledu urina test trakom ili albumin/kreatinin >30 mmol/mg u prvom jutarnjem urinu<br>-HEMATURIJA > 5 eritrocita u mokraćnom segmentu ili ≥ 2 eritrocita u kvalitativnom pregledu urina test trakom | 33 %         | 70 %         |

IgA-imunoglobulin A

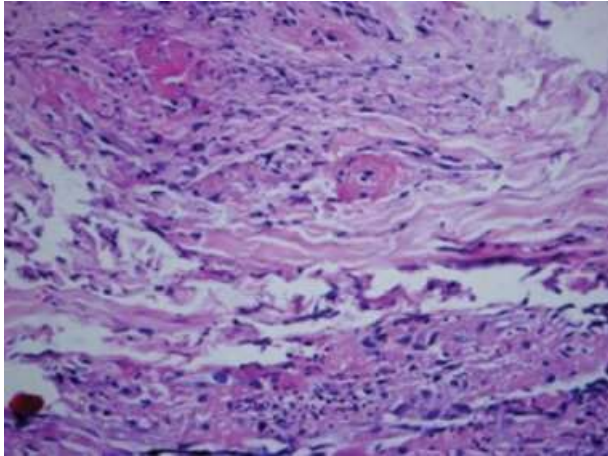
Za postavljanje dijagnoze IgAV, svakako je korisna detaljna anamneza, uključujući nedavne infekcije, alergije i korištenje određenih lijekova. Dijagnoza se u pravilu postavlja na temelju potpunog kliničkog pregleda, definirajući EULAR/PRINTO/PRES kriterije. Svrha laboratorijskih i radioloških obrada je isključivanje drugih bolesti te prepoznavanje eventualnih komplikacija u sklopu IgAV-a.

Kompletna krvna slika može pokazati anemiju, leukocitozu i normalan ili čak povišen broj trombocita te uredan koagulogram. U akutnoj fazi bolesti blago je ubrzana sedimentacija

eritrocita (SE), povišeni su C-reaktivni protein (CRP) i fibrinogen, kao reaktanti akutne faze (20). Svakako je potrebno učiniti kvantitativnu analizu jednokratnog urina i 24-satnog urina kako bi se isključila zahvaćenost bubrežnog sustava. Prilikom analize 24-satnog urina potrebno je izmjeriti dnevnu količinu izlučenih proteina (proteinuriju smo definirali kao količinu izlučenih proteina  $\geq 0,15$  g/dU) te omjer albumina i kreatinina ( $\geq 3$  mg/mmol), kako bi se evaluirala težina eventualne bubrežne bolesti. U akutnoj fazi bolesti također je u otprilike 50 % bolesnika povišena razina IgA i IgM (20). Povišena razina serumskog IgA nije specifičan nalaz, ali više govori u prilog za IgAV nego za druge leukocitoklastične vaskulitise. Ne postoji povezanost između serumske razine IgA i kliničkih obilježja IgAV-a (15). Serumska razina C3 i C4 komponenti komplementa su normalne, antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA, engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) su negativna, antinuklearna protutijela (ANA, engl. *antinuclear antibodies*) i reumatoidni faktor (RF, engl. *rheumatoid factor*) nisu karakteristični za IgAV (13). U slučaju na kliničku sumnju na zahvaćenost gastrointestinalni sustav, potrebno je učiniti analizu stolice na okultno krvarenje i na fekalni kalprotektin. Ukoliko su prisutni klinički znakovi respiratorne infekcije, potrebno je učiniti mikrobiološku analizu brisa ždrijela i nazofarinksa te analizirati antistreptolizinski titar (AST-O).

U slučaju netipičnih simptoma IgAV, kao što je sumnja na intususcepciju, pankreatitis, plućne komplikacije i zahvaćenost živčanog sustava, potrebno je učiniti i radiološke pretrage.

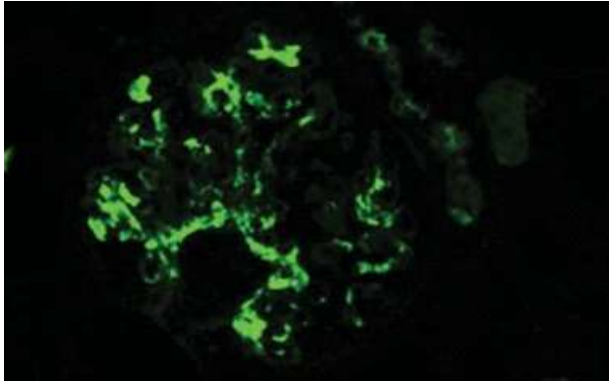
Ultrazvučnom analizom trbuha mogu se vidjeti umnoženi limfni čvorovi i pojačana vaskularizacija terminalnog ileuma, a kod komplikacija kao što je intususcepcija prikazuje se okrugla tvorba s vanjskim hipoehogenim rubom koji okružuje ehogeni središnji dio („znak krofne”) i intestinalni edem uz manju količinu slobodne intrapritonealne tekućine karaktera ascitesa (75, 76). U slučaju kliničke sumnje na cerebralni vaskulitis potrebno je učiniti magnetnu rezonanciju s angiografijom mozga (67). Vrlo rijetko je indicirano učiniti biopsiju kože uz patohistološku analizu svjetlosnim mikroskopom, koja u slučaju IgAV-a prikazuje leukocitoklastični vaskulitis (slika 1.3.).



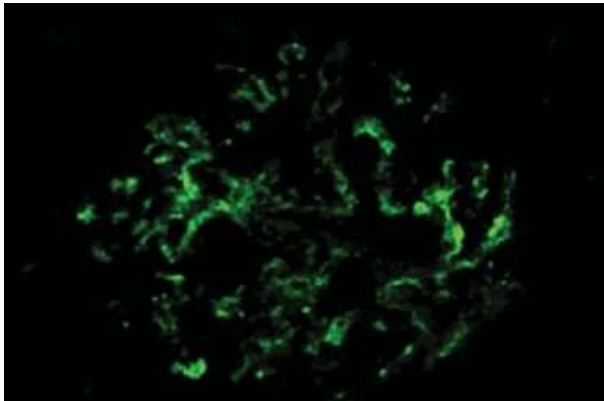
Slika 1.3. Leukocitoklastični vaskulitis u djeteta s IgAV-om.

Krvne žile u dermisu pokazuju upalnu infiltraciju predominantno neutrofilima i eozinofilima. Bojenje hemalaun-eozinom, povećanje 100x (Ljubaznošću izv. prof. dr. sc. M. Ćorić, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb).

U slučaju izražene hematurije i/ili proteinurije te radi procjene težine i prognoze bubrežne bolesti potrebno je učiniti biopsiju bubrega s patohistološkom analizom. Iako se svjetlosnim mikroskopom može vidjeti proliferacija mezangijskih stanica unutar glomerula, za potvrdu dijagnoze zahvaćanja bubrega u sklopu IgAV-a potreban je imunofluorescentna mikroskopija. Potvrda dijagnoze se temelji na nalazu pretežno zrnatih depozita IgA i C3 komponente komplementa uz nedostatak komponenti klasičnog puta komplementa (C1q i C4) (slika 1.4. i 1.5.). Sigurnost dijagnoze IgAVN dodatno potvrđuje nalaz mezangijskih osmiofilnih depozita u glomerularnoj bazalnoj membrani uz pomoć elektronskog mikroskopa (17).



Slika 1.4. Indirektna imunoflorescencija glomerula koja pokazuje predominantno zrnate depozite IgA  
(Ljubaznošću izv. prof. dr. sc. M. Ćorić, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb).



Slika 1.5. Indirektna imunoflorescencija glomerula koja pokazuje depozite C3 komponente komplementa  
(Ljubaznošću izv. prof. dr. sc. M. Ćorić, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb).

#### 1.4. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA IgA VASKULITISA

Iako je sama dijagnoza IgAV obično jasna, ukoliko je prisutna karakteristična palpabilna purpura i petehije, ali svakako se moraju razmotriti druge bolesti u slučaju netipične kliničke manifestacije (72). Svakako je bitno isključiti ANCA-pozitivni vaskulitis, s obzirom da je on povezan s mnogo lošijom prognozom od IgAV-a i zahtijeva ranu agresivniju terapiju (76).

#### 1.4.1. BOLESTI S PURPUROM

Kod pojave purpura i petehija svakako moramo isključiti trombocitopeniju i bolesti zgrušavanja. Sepsa, posebice meningokokna septikemija, može također biti uzrok lezijama sličnim purpuri, no dijagnoza septikemije je u pravilu klinički vrlo jasna (72). Osipi povezani s uzimanjem lijekova, urtikarija i eritema multiforme, mogu nalikovati kožnim promjenama u sklopu IgAV-a (15). Međutim, dijagnoza IgAV zahtijeva prisutnost kožnih promjena na tipičnim mjestima i postojanje barem jednog dodatnog kriterija (50). U nejasnim slučajevima, dijagnoza IgAV se treba potvrditi kožnom ili bubrežnom biopsijom. Hipersenzitivni vaskulitis, kutani leukocitoklastični angitis i IgAV imaju zajedničke karakteristike leukocitoklastičnog vaskulitisa malih krvnih žila s istaknutom zahvaćenošću kože, ali se razlikuju po učestalosti i tipu zahvaćanja drugih sustava (72). I drugi oblici vaskulitisa, kao što su poliarteritis nodosa, granulomatoza s poliangiitisom (GPA, Wegenerova granulomatoza), eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA, Churg Straussova bolest), mikroskopski poliangiitis i upala krvnih žila povezana s bolestima vezivnog tkiva (npr. sistemski eritemtozni lupus (SLE)), mogu imati sličnu kliničku prezentaciju kao IgAV. Imunološko-serološki parametri su korisni za razlikovanje nekih od navedenih stanja. ANA i antitijela na dvostruku uzvojnica deoksiribonukleinske kiseline (anti-dsDNA, engl. *anti-double stranded deoxyribonucleic acid*) će isključiti SLE, a ANCA će isključiti ANCA-pozitivne vaskulitisa, kao što su granulomatoza s poliangiitisom, eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom i mikropski poliangiitis (77). Opisani su slučajevi kronične Epstein-Barr virusne infekcije, koji su s palpabilnom purpurom, hematurijom, abdominalnim bolovima i artritisom nalikovali IgAV-u. Opisani pacijenti imali su i povišenu temperaturu, anemiju, limfadenopatiju, splenomagaliju i hepatomegaliju (78).

#### 1.4.2. BOLESTI S IgA DEPOZITIMA

Patognomično za IgAV je prisutnost IgA depozita u bioptatu kože i bubrega. Uz IgAV, depoziti IgA u glomerularnom mezangiju mogu biti prisutni i kod SLE-vezanom nefritisu, koji se lako diferencira uz pomoć kliničkih i seroloških karakteristika te na temelju prisutnosti IgG, IgM, IgA, C3 i C1q u glomerulima (79). Slični imunohistološki nalazi bubrega mogu se naći i kod pacijenata s autoimunim ili jetrenim bolestima, kao što su dermatitis herpetiformis, ciroza jetre, celijakija ili Chronova bolest (80). IgAV i IgA nefropatija se ne mogu razlikovati na temelju nalaza bioptata bubrega. Obje bolesti se smatraju srodnima, s obzirom da imaju identične patologijske i biologijske nepravilnosti (80). Također postoje prikazi o razvoju IgAV-a nekoliko godina nakon dijagnoze IgA nefropatije (81).

## 1.5.LIJEČENJE IgA VASKULITISA

Kako bi se omogućilo poboljšanje i ujednačenost skrbi za bolesnike s IgAV-om, grupa autora iz sekcije za vaskulitis, u sklopu SHARE projekta (engl. *Single – Hub Access for Pediatric Rheumatology in Europe*), nastoji formirati jasne znanstveno utemeljene smjernice za liječenje dječjih vaskulitisa (82).

U većini slučajeva sama bolest ima povoljan spontani ishod, kod kojih akutna faza zahtijeva samo simptomatsko liječenje (83). U slučaju akutne artralgijske preporučeno je mirovanje i analgetici, acetaminofen ili nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, engl. *non-steroidal antiinflammatory drugs*). Blaži abdominalni bolovi dobro reagiraju na mirovanje i acetaminofen, a kod izraženih abdominalnih bolova i povraćanja, dodaje se još i intravenska rehidracija (15). Kako bi skratili trajanje akutne faze bolesti, neki liječnici se odlučuju i za oralni prednizon u dozi od 1-2 mg/kg/dan (83). Kožne manifestacije rijetko zahtijevaju terapiju, no postoje izvještaji o uspješnom liječenju kortikosteroidima, posebice buloznih lezija (84). Dapson i kolhicin su također korišteni u slučaju buloznih lezija, koje također mogu proći spontano (85).

Meta analiza uloge kortikosteroida u liječenju IgAV-a uočila je tri randomizirana i 12 opservacijskih istraživanja koja su uključivala 1309 bolesnika, koji su svi liječeni ranim kortikosteroidima ili suportivnim metodama. Kortikosteroidi su skratili srednje vrijeme povlačenja abdominalnih bolova, stopu recidiva i učestalost intususcepcije, iako razlike nisu bile statistički značajne (86). Randomizirani kontrolirani pokus pokazao je da prednizon smanjuje težinu i trajanje abdominalnih bolova te artralgijske, a ujedno ubrzava nestajanje blažih nefritisa (87). Veliko retrospektivno istraživanje pokazalo je da je rana primjena kortikosteroida povezana sa smanjenom potrebom za radiološkom dijagnostikom, endoskopijom i operacijama kod bolesnika s abdominalnim oblikom IgAV-a (88). Druge kliničke manifestacije IgAV-a koje zahtijevaju primjenu kortikosteroida su teži orhitis (89) te cerebralni vaskulitis i pulmonalna hemoragija (87).

Istraživanja pokazuju da primjena kortikosteroida ne prevenira nastanak bubrežnih simptoma u sklopu IgAV-a (90). No primjena steroida u kombinaciji s imunosupresivima i antihipertenzivima kod bolesnika s ozbiljnijim bubrežnim komplikacijama, dokazano brže dovodi do remisije same bolesti (91). U većini slučajeva zahvaćenost bubrega kod IgAV-a je blažeg oblika bez dugoročnih posljedica na funkciju bubrega. Najčešće se manifestira kao izolirana hematurija i izolirana proteinurija, bez potrebe za biopsijom bubrega niti



imunosupresivnom terapijom, no svakako je potrebno te bolesnike pratiti barem 6 mjeseci (34). Postoje mnogi dokazi o korisnim učincima blokade renin-angiotenzina kod pacijenata s proteinurijom (92). Stoga je preporuka da se bolesnicima koji imaju dugotrajniju proteinuriju (trajanja dužeg od 3 mjeseca), neovisno o tome imaju li u terapiji prednizolon ili drugu imunosupresivnu terapiju, uvede i ACE-inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora kako bi se prevenirala i/ili ograničila sekundarna glomerularna ozljeda (93).

Ovisno o stupnju IgAV nefritisa (blagi, umjereni i teški oblik) izdane su preporuke o terapiji. Kada je u pitanju blagi nefritis, s normalnom brzinom glomerularne filtracije (GFR, engl. *glomerular filtration rate*), blagom ili umjerenom proteinurijom (normalni GFR > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, blaga proteinurija-omjer albumina i kreatinina < 100 mg/mmol, umjerene proteinurija- omjer albumina i kreatinina 100-250 mg/mmol) kao prva linija koristi se prednizon (94). U slučaju da bolesnici unatoč tome imaju dugotrajnu proteinuriju, dodaje se azatioprim, mofetilmikofenolat ili ciklosporin kao druga linija terapije (95–97). Vrlo rijetko je potrebna pulsna doza metilprednizolona kod bolesnika s blagim oblikom nefritisa.

U slučaju umjerenog oblika nefritisa, koji ima < 50 % polumjeseca vidljivih u bioptatu bubrega, smanjenu GFR (< 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili dugotrajnu proteinuriju, kao prva linija se koristi oralni prednizon ili pulsna intravenska doza metilprednizolona (98). Dugotrajna proteinurija se definira kao omjer proteina i kreatinina u urinu (UP:UC) > 250 mg/mmol kroz 4 tjedna, UP:UC > 100 mg/mmol tijekom 3 mjeseca ili UP:UC > 50 mg/mmol tijekom 6 mjeseci (82). Dodatak azatioprime, mofetilmikofenolata ili intravenskog ciklofosfamida se također preporuča kao prva ili druga linija terapije ovisno o patohistološkom nalazu bioptata bubrega (99).

Teški oblik IgAV nefritisa, s > 50 % polumjeseca vidljivih u bioptatu bubrega, smanjenom GFR (< 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili dugotrajnom teškom proteinurijom, liječi se slično kao sistemski vaskulitis malih krvnih žila sa zahvaćanjem bubrega (npr. ANCA-vaskulitis) (100), uobičajeno visokim dozama kortikosteroida i intravenskim ciklofosfamidom kako bi se postigla remisija, a potom niskim dozama kortikosteroida u kombinaciji s azatioprimom ili mofetilmikofenolatom kao terapija održavanja (83, 97, 98, 102). U slučaju refraktornih oblika IgAV nefritisa, u liječenje se uključuje biološka terapija (100). Ovaj pristup liječenju ima malo znanstvenih dokaza, pa je liječenje ovih bolesnika potrebno nadzirati s velikim oprezom i jedino od strane iskusnih pedijatrijskih reumatologa.

## 1.6. KLINIČKI TIJEK I PROGNOZA IgA VASKULITISA

Prognoza je kod većine bolesnika IgAV-a odlična i većina se oporavi za 6-8 tjedana bez ikakvih posljedica (52). Istraživanja pokazuju da su izvanbubrežni simptomi u 83 % bolesnika s IgAV-om samoograničavajući unutar 2 tjedna (9). Obično unutar 4 mjeseca od početka bolesti, kod trećine bolesnika dolazi do pojave recidiva (17). Epizode recidiva manifestiraju se najčešće osipom, no često su povezane s hematurijom i bolovima u zglobovima (9, 52). Gonzales i suradnici dokazali su da je veća vjerojatnost dugotrajnije hematurije i/ili proteinurije ukoliko je kod bolesnika s IgAV-om osip trajao dulje od mjesec dana i ukoliko su imali jače abdominalne bolove (20). Brojna istraživanja pokazala su da je potrebno pratiti bolesnike s IgAV-om bez početnog nefritisa najmanje 6 mjeseci, a preporučljivo je i 12 mjeseci (19, 33, 83, 103). Stupanj zahvaćenosti bubrega najviše utječe na dugotrajnost morbiditeta kod bolesnika s IgAV-om (17). Meyers je u svom istraživanju dokazao da bolesnici s izoliranom hematurijom imaju najbolju prognozu, jer ona prolazi spontano ili uz minimalnu kortikosteroidnu terapiju (103). Ukoliko se pojavi proteinurija, oporavak bez posljedica je moguć, samo ako je ona  $< 20 \text{ mg/h/m}^2$ , jer u tom slučaju promjene na glomerulima nisu opsežne. U tim slučajevima nije potrebna ni biopsija bubrega, već se terapija provodi ACE-inhibitorima i kortikosteroidima (57). Težu prognozu imaju bolesnici kod kojih su se na početku bolesti već razvili simptomi nefritisa, a posebice nefrotskog sindroma, jer je vjerojatnost razvoja zatajenja bubrega 1-3 %, posebice ako su stariji. Praćenje takvih bolesnika traje najmanje 5 godina (17, 24, 55, 103). Bolesnici s brzoprogresivnim nefritisom u sklopu IgAV-a imaju najtežu prognozu. Kod takvih bolesnika pogoršanje bubrežne funkcije te gubitak i do 50 % glomerula nastupaju jako brzo. Indukcijska terapija u tim slučajevima mora biti energična, kako bi dovela do brzog odgovora, jer je vjerojatnost bubrežnog zatajenja velika (6). Prema istraživanjima, bolesnici kojima je potrebna transplantacija bubrega imaju dobru prognozu, pri čemu je ukupna stopa preživljenja 87,7 % unutar 10 godina (17, 105).

## 1.7. PROTEIN VISOKE POKRETLJIVOSTI IZ SKUPINE 1 (HMGB 1)

Protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (HMGB 1, engl. *high mobility group box 1 protein*) je nehistski kromosomski protein otkriven prije više od 40 godina (105). Prisutan je kod svih sisavaca kao jednolančani protein molekularne mase oko 27 kDa (106). HMGB1 gen nalazi na kromosomu 13q12 (107). Obitelj HMGB čine jezgrini proteini uključujući HMGB1 (prethodno nazvan amfoterinor i HMG1) te HMGB2 i HMGB3. HMGB1 je mali protein, građen kao jednostruki polipeptidni lanac duljine 214 aminokiselina (gen kodira 215 aminokiselina, no

početni metionin nije izražen). Sadrži dvije pozitivno nabijene domene koje se nazivaju „HMG skupina A i B“ te kiseli C -terminalni rep dugog 30 aminokiselina. Strukturne jedinice HMG čine tri alfa-uzvojnice koje su konfigurirane u obliku slova L (108) (slika 1.6.).



Slika 1.6. Struktura HMGB1.

HMGB1 je organiziran u tri različite domene, dvije HMG domene (A i B) i kiselog C -terminalnog repa (prilagođeno iz referencije (109)).

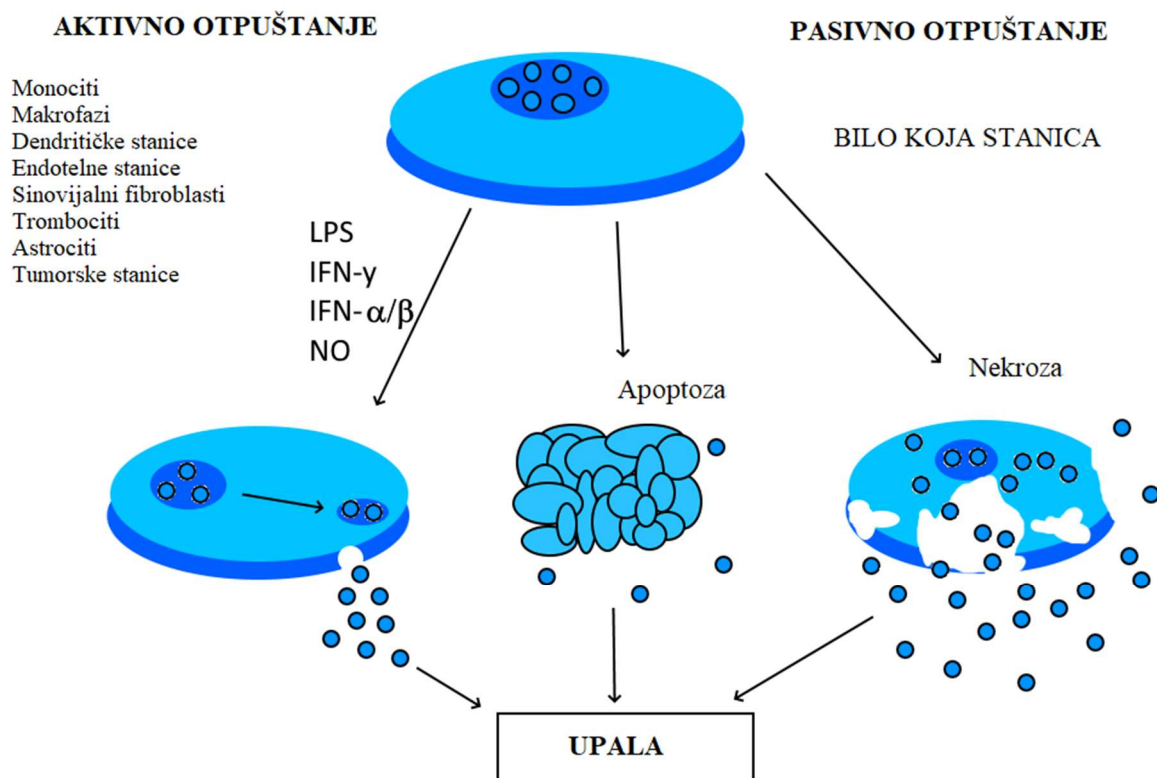
Spada u skupinu alarmina koju čine strukturno različite, multifunkcionalne, endogene molekule koje se pasivno otpuštaju nakon infekcije ili oštećenja tkiva iz nekrotičnih stanica ili ih nakon stimulacije izlučuju leukociti i epitelne stanice. Unutar stanice također imaju brojne uloge: regulacija transkripcije DNA, regulacija kalcija, pokretljivost stanice, regulacija stanične proliferacije i diferencijacije, homeostaza kalcija, enzimske aktivnosti, pomažu u slaganju proteinskih struktura i polipeptidnih lanaca... Međutim, nakon otpuštanja u međustanični prostor, alarmini djeluju kao citokini, aktivirajući stanice prirodene imunosti uz regrutiranje antigen prezentirajućih stanica putem prepoznavanja receptora za molekularne obrasce npr. receptora sličnih Toll-u (TLR, engl. *Toll-like receptors*) (110). Ključna sposobnost alarmina je da pojačavanjem prirodnog imunog odgovora kroz utjecaj na antigen prezentirajuće stanice, posredno djeluju na stečenu imunost te povezuju prirodni i stečeni krak imunskog odgovora (111).

Osim HMGB1, u alarmine se ubrajaju: proteini iz skupine S100 koji vežu kalcij (npr. S100A8, S100A9 i S100A12), proteini toplinskog šoka (HSP) i neki citokini npr. IL1-alfa i IL- 33, fibrile amiloida-beta, hijaluronske fragmente (112).

Funkcijska uloga HMGB1 ovisi o njegovom položaju. Kada je unutar jezgre, HMGB1 se ponaša kao arhitektonski nehistski protein koji veže DNA, sudjelujući u različitim procesima: replikaciji, remodeliranju i rekombinaciji; također regulirajući fizičku interakciju između DNA i transkripcijskih faktora. Jedinstvena konfiguracija A i B domene igra važnu

ulogu u načinu na koji su te domene u interakciji s kromatinom. Za razliku od A i B domene, koje su detaljno proučavane, za kiseli C-terminalni rep još se uvijek ne zna prava funkcija. Novija istraživanja upućuju na to da C-terminalni rep regulira interakciju HMGB1 s DNA (113).

U međustaničnom prostoru HMGB1 tek postaje citokin, a tamo dopijeva ili aktivno ili pasivno (slika 1.7.). Aktivno oslobađanje HMGB1 odvija se postupno bilo zbog ishemije ili međudjelovanja receptora stanične membrane i egzogenih patogenih molekula ili endogenih citokina (115, 116). Navedeno oslobađanje se događa u mnogim stanicama, kao što su monociti, dendritičke stanice, endotelne stanice, sinovijalni fibroblasti, trombociti i tumorske stanice. Također otpuštanje HMGB1 iz jezgre u citosol uz pomoć sekretornih lizosoma ili suzbijanje ulaska novosintetiziranog HMGB1 u jezgru spada u aktivno oslobađanje HMGB1 (116–118). Oštećenje, nekroza ili hipoksija stanice će dovesti do trenutnog pasivnog oslobađanja HMGB1 (117, 118), iako neke studije pokazuju da stanična hipoksija dovodi do aktivnog, a ne pasivnog oslobađanja HMGB1. Programirana stanična smrt neće dovesti do oslobađanja HMGB1 u izvanstanični prostor, već će HMGB1 unutar jezgre biti snažno vezan za hipoacetilirani kromatin (119). No ukoliko ne dođe do pravilnog otklanjanja apoptotične stanice, one podliježu sekundarnoj nekrozi i samim time kasnog otpuštanja HMGB1 (121).



Slika 1.7. Otpuštanje HMGB1.

HMGB1 može biti aktivno oslobođen nakon stimulacije egzogenim patogenim molekulama, endogenim citokinima ili zbog ishemije, a pasivno može biti otpušten tijekom oštećenja ili nekroze stanice (prilagođeno iz više izvora); LPS-liposaharidi, INF-interferon, NO-dušični oksid

Izvanstanični HMGB1 bitan je dio prirodnog imunskog odgovora. Osim što aktivira neutrofile i makrofage potom pojačava njihovo izlučivanje proupalnih citokina (kao što su IL-1, IL-6 i TNF-alfa), potiče i njihovu adheziju te migratorna svojstva (122, 123). Mehanizmom pozitivne povratne sprege TNF-alfa, interferon gama i IL-1 potiču makrofage na otpuštanje HMGB1 (124). HMGB1 također potiče sazrijevanje dendritičkih stanica (125).

Djelovanje izvanstaničnog HMGB1 moguće je zahvaljujući brojnim receptorima, a prvi otkriven među njima je bio receptor za napredne krajnje produkte glikacije (RAGE, engl. *Receptor for advanced glycation endproducts*) (126). RAGE pripada u imunoglobulinsku superobitelj i obuhvaća tri izvanstanične imunoglobulinske domene, transmembranski segment

i kratki citoplazmatski rep. Drugi receptori za koje se HMGB1 može vezati su iz obitelji TLR i to TLR2, TLR4 te TLR9 (128, 129).

Prema recentnim radovima, HMGB1 kao proupalni citokin opisan je u patogenezi mnogih upalnih i autoimunih bolesti, kako kod odraslih tako i kod djece (129). Zhu i grupa autora su na temelju provedene meta analize zaključili da je serumska koncentracija HMGB1 značajno veća kod bolesnika s autoimunim bolestima u odnosu na zdrave kontrole i može odražavati aktivnost bolesti (130).

Chen i suradnici prvi su dokazali da su serumske koncentracije HMGB1 povišene kod djece s IgAV-om, dokazujući da je HMGB1 značajni medijator endotelne upale, inducirajući proizvodnju TNF-alfa i IL-6, koji na taj način ima značajnu ulogu u patogenezi IgAV-a (131). Wang i suradnici su u svom istraživanju dokazali da je serumska koncentracija HMGB1 značajno veća kod bolesnika s IgAV-om koji imaju nefritis u sklopu kliničke slike u odnosu na bolesnike s IgAV-om bez zahvaćanja bubrega (132). Bobek i suradnici su dokazali da je upalna reakcija potaknuta HMGB1 važna u patogenezi juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) i SLE s početkom u dječjoj dobi (cSLE, engl. *childhood-onset systemic lupus erythematosus*), sugerirajući HMGB1 kao biomarker i moguću terapijsku metu kod navedenih bolesnika (129). Navedenu ulogu HMGB1 u JIA i cSLE potvrdilo je i niz drugih istraživanja (133–135). Novije studije ističu fekalni HMGB1 izoliran kod djece s upalnom bolesti crijeva kao biomarker crijevne upale (136). Serumska koncentracija HMGB1 također dokazano je povišena kod djece sa šećernom bolešću tip (137), dok je kod astme dokazano povišena razina HMGB1 u sputumu bolesnika (138). Kawasakijska bolest još je jedna u nizu imunoloških bolesti kod djece, kod kojih je serumska koncentracija HMGB1 povišena (139).

Istraživanje provedeno od strane Lua i grupe autora pokazalo je da je razina HMGB1 značajno povišena kod bolesnika sa SLE, da je uzajamno povezana s aktivnošću bolesti i s razinom proupalnih citokina kao što su TNF-alfa i IL-6 (140). Autori smatraju da se navedeno događa zbog HMGB1-posredovanog upalnog odgovora makrofaga. U zaključku navode da bi HMGB1 mogao biti rizični čimbenik za razvoj SLE, a ujedno i terapijska meta. Niz istraživanja je dokazalo ulogu HMGB1 u patogenezi reumatoidnog artritisa, ističući ulogu i doprinos HMGB1 u progresiji reumatoidnog artritisa kao kasnog medijatora upale (141). Taniguchi i Kokkola te njihovi suradnici dokazali su da je HMGB1 značajno povišen u sinovijalnoj tekućini bolesnika s reumatoidnim artritisom (143, 144). Wang i suradnici su u svojem istraživanju pokazali da su plazmatske vrijednosti HMGB1 veće kod bolesnika s aktivnim ANCA-vaskulitisom u odnosu

na one koji su bili u remisiji (144). Također su navedene plazmatske vrijednosti korelirale s vrijednostima CRP-a i ANCA, pa su autori zaključili kako bi vrijednost HMGB1 mogla odražavati aktivnost ANCA-vaskulitisa.

Značajnost HMGB1 opisana je i u patogenezi različitih bubrežnih bolesti, uključujući akutno i kronično bubrežno oštećenje, dijabetičku nefropatiju, lupusni nefritis, granulomatozu te karcinome bubrega (145).

Mnogi autori, među njima Sunden-Cullberg i njegova grupa autora, dokazali su da je HMGB1 važan promotor kasne upale u patogenezi sepse (146). Studije pokazuju da su serumske vrijednosti HMGB1 povišene i do tjedan dana od početka sepse. Autori smatraju da je snižavanje navedene vrijednosti dobra terapijska opcija za nekontroliranu upalu kakva se viđa kod sepse.

Istraživanja su pokazala da je HMGB1 značajan i u patogenezi različitih karcinoma te se njegova koncentracija u krvi može koristiti kao klinički biomarker u predviđanju, prognozi, praćenju terapije i stupnjevanju tumora (147). Shang i suradnici su dokazali da je HMGB1 biomarker za praćenje progresije nemikrocelularnih karcinoma pluća, a ujedno da ima potencijalni prognostički značaj (148). Chung i suradnici su kod gastričnih karcinoma dokazali značaj HMGB1 proteina kao serološkog biomarkera za ranu dijagnozu, kao i tumorogenezu, stadije tumora i prognozu (149). HMGB1 je našao svoje mjesto i u patogenezi hepatocelularnog karcinoma prema Liu i grupi suradnika (150).

Prethodna istraživanja su nedvojbeno dokazala da su polimorfizmi ključnih gena za citokine, posebice polimorfizmi jednog nukleotida (SNP), kritične odrednice za jačinu upalnog imunološkog odgovora (151). Polimorfizmi gena za HMGB1 (HGNC:4983; 13q12.3) povezuju se s različitim bolestima.

Kornblit i suradnici dokazali su da je SNP rs41369348 (delT; chr13:30467220-30467227 (GRCh38.p12) značajno povezan s povećanim rizikom za odgođenu smrtnost kod pacijenata sa sindromom sustavnog upalnog odgovora (SIRS) (152).

Isto istraživanje dokazalo je da je SNP rs1060348 (G > A; chr13:30462700 (GRCh38.p12)) povezan sa značajno većom vjerojatnošću rane smrti kao posljedica infekcije kod bolesnika sa SIRSom (152).

SNP rs2249825 (G > A/G > C/G > T; chr13:30463766 (GRCh38.p12)) je bio predmet mnogih znanstvenih istraživanja. Song i suradnici su dokazali povezanost navedenog polimorfizma s

vjerojatnošću oboljevanja od pneumonije, težinom kliničke slike i upalnim odgovorom (153). Zeng i suradnici su dokazali da je polimorfizam rs2249825 rizični čimbenik za razvoj sepse i multiorganskog zatajenja kod bolesnika nakon velike traume (151). Različita istraživanja dokazala su značaj prethodno navedenog polimorfizma kao predskazivača progresije raka i razvoja metastaza (154–156). Također se SNP rs2249825 povezuje s razvojem hipertenzije (157), ali isto tako navedeni polimorfizam smanjuje rizik za razvoj reumatoidnog artritisa (158). Lee i suradnici su dokazali da je SNP rs1045411 (C > T; chr13:30459095 (GRCh38.p12)) povezan s težim upalnim odgovorom kod septičnih bolesnika (159).



## 2. HIPOTEZA

Polimorfizmi gena za HMGB1 predstavljaju rizične čimbenike za pojavu IgA vaskulitisa, posebice za pojavu bubrežnih manifestacija u sklopu kliničke slike.

### 3. CILJEVI

#### 3.1. OPĆI CILJ

Odrediti prisutnost pojedinih polimorfizama gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) u bolesnika s IgAV-om u odnosu na zdravu populaciju.

#### 3.2. SPECIFIČNI CILJEVI

- usporediti učestalost pojedinih polimorfizama gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) u bolesnika s IgAV nefritisom u odnosu na bolesnike s IgAV-om bez nefritisa
- usporediti učestalost pojedinih polimorfizama gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) u IgAV bolesnika s i bez GI manifestacija
- usporediti učestalost pojedinih polimorfizama gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) u IgAV bolesnika s i bez generaliziranog osipa
- usporediti učestalost pojedinih polimorfizama gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) u IgAV bolesnika s i bez artritisa/artralgijs
- usporediti učestalost pojedinih polimorfizama gena za HMGB1 (rs41369348, rs2249825, rs20145411 i rs1060348) u bolesnika s IgAVN-om u odnosu na zdravu populaciju
- usporediti učestalost pojedinih polimorfizama gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) u IgAV bolesnika s GI manifestacijama u odnosu na zdravu populaciju
- usporediti učestalost pojedinih polimorfizama gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) u IgAV bolesnika s generaliziranim osipom u odnosu na zdravu populaciju
- usporediti učestalost pojedinih polimorfizama gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) u IgAV bolesnika s artritisom/artralgijom u odnosu na zdravu populaciju
- utvrditi stupanj korelacije pojedinog polimorfizma gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) s laboratorijskim parametrima na početku bolesti: SE, CRP, hemoglobin, leukociti, trombociti, fibrinogen, D-dimeri, imunoglobulini A, G i M, protrombinsko vrijeme, 24h proteinurija, komponente komplementa C3 i C4)

- utvrditi stupanj korelacije pojedinog polimorfizma gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) sa spolom, dobi, pojavom prethodne infekcije, prvim simptomom bolesti i relapsima

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. ETIČKA NAČELA I USTROJ STUDIJE

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Osijek (URBROJ: R2:17233-4/2017), Kliničkog bolničkog centra Zagreb (URBROJ: 02/21 AG), Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (URBROJ: 380-59-10106-19-11/215) te Medicinskog fakulteta Osijek (URBROJ: 2158-61-07-18-16). Identitet bolesnika bio je zaštićen. Roditelji sve djece koja su sudjelovala u istraživanju, kao i djeca starija od 8 godina, prije uzimanja uzorka krvi, potpisali su informirani pristanak.

Ustroj studije je postavljen kao istraživanje parova (engl. *case-control*).

### 4.2. ISPITANICI

U istraživanje je bilo uključeno 232 ispitanika iz Klinike za pedijatriju, KBC Osijek i Zavoda za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju, Referentnog centra za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske, Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb u razdoblju od ožujka 2018. do rujna 2020. S obzirom na ustroj studije (istraživanje parova), ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine:

- BOLESNICI (n=81) - djeca s dijagnozom IgAV, koja je postavljena na temelju kriterija EULAR/PRES/PRINTO (50), a koji ne boluju od kroničnih upalnih bolesti i kroničnih bubrežnih bolesti
- KONTROLNA SKUPINA (n=151) - djeca koja nisu imala kliničkih niti laboratorijskih znakova upale, a kojima se zbog drugih (neupalnih) bolesti uzimala venska krv te se po dobi i spolu ne razlikuju od djece s IgAV-om.

Klinički dio znanstvenog istraživanja proveden je u Klinici za pedijatriju, KBC Osijek te u Zavodu za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb, a laboratorijski dio proveden je u Laboratoriju za medicinsku genetiku, Medicinskog fakulteta u Osijeku.

### 4.3. METODE

#### 4.3.1. PRIKUPLJANJE PODATAKA

Klinički i laboratorijski parametri prikupljeni su iz medicinske dokumentacije za sve bolesnike s IgAV-om. Klinički podaci su uključivali: spol, dob pri postavljanju dijagnoze, mjesto stanovanja, godišnje doba pri pojavi bolesti, vrijeme praćenja, prethodne infekcije prije pojave

IgAV-a, prvi simptom IgAV-a, broj relapsa (relaps se definira kada u bolesnika s prethodno postavljenom dijagnozom IgAV i periodom od barem 4 tjedna bez simptoma, ponovno dođe do pojave kožnih promjena ili drugih sistemskih manifestacija vaskulitisa), zahvaćenost zglobova, bubrega, skrotuma i gastrointestinalnog sustava te distribucija kožnih promjena. Laboratorijski parametri su uključivali:

- SE - na početku bolesti i maksimalna vrijednost
- CRP - na početku bolesti i maksimalna vrijednost
- serumska koncentracija hemoglobina - na početku bolesti i maksimalna vrijednost
- broj leukocita i trombocita u perifernoj krvi - na početku bolesti i maksimalna vrijednost
- prosječni volumen trombocita (MPV) - na početku bolesti i maksimalna vrijednost
- serumska koncentracija ureje i kreatinina - na početku bolesti i maksimalna vrijednost
- serumska koncentracija d-dimera - na početku bolesti i maksimalna vrijednost
- koncentracija serumskih proteina i albumina
- serumska koncentracija imunoglobulinskih razreda IgA, IgG i IgM
- serumska koncentracija fibrinogena - na početku bolesti i maksimalna vrijednost
- D-dimeri –na početku bolesti i maksimalna vrijednost
- serumska koncentracija komponenti komplekta C3 i C4
- serumska koncentracija AST-O
- koncentracija proteina u uzorku 24-satnog urina
- prisutnost krvi u stolici (test stolice na okultno krvarenje)
- detektiranjem proteinurije, definirane kao nalaz ekskrecije proteina  $\geq 0,15$  grama po volumenu urina prikupljenog tijekom 24 sata (g/dU)
- detektiranjem hematurije, definirane kao nalaz  $> 5$  E po volumenu u  $\text{mm}^3$  ( $\text{E}/\text{mm}^3$ )

Usporedivost i harmonizaciju navedenih laboratorijskih nalaza prikupljenih iz dvaju medicinsko-biokemijska laboratorija, jamči odluka Izvršnog odbora Hrvatske komore medicinske biokemije od 1. 1. 2005.

#### 4.3.2. UZORKOVANJE KRVI I IZOLACIJA DNA

U sklopu obvezatnog dijagnostičkog postupka, dodatno se uzorkovalo 3 ml venske krvi u epruvete s podtlakom (Vacutainer, Becton Dickinson) koje sadrže antikoagulans etilendiamintetraoctena kiselina (EDTA). Označeni uzorci krvi potom su bili pohranjeni u Laboratoriju za medicinsku genetiku, Medicinskog fakulteta u Osijeku, na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  kao i u Zavodu za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb do analize koja je bila izvedena u Laboratoriju za medicinsku genetiku, Medicinskog fakulteta u Osijeku. Kako bi se izolirala DNA iz pune krvi, korišten je komplet kemikalija s komercijalnim kolonama sa silika-membranom QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). Izolacija DNA započela je inkubiranjem  $200\text{ }\mu\text{L}$  pune krvi u  $200\text{ }\mu\text{L}$  odgovarajućeg pufera za liziranje uz prisutnost  $20\text{ }\mu\text{L}$  proteinaze K, enzima koji se nalazi u sastavu kompleta reagensa i koji neselektivno razgrađuje proteine. Nakon inkubacije smjese u vremenu od 10 minuta pri  $56\text{ }^{\circ}\text{C}$  i precipitacije DNA uz pomoć  $200\text{ }\mu\text{L}$   $100\text{ }\%$ -tnog etanola, smjesa je prebačena na tzv. silika-membranu unutar kolone. Potom se smjesa centrifugira na  $6000\text{ g}$  tijekom jedne minute. DNA se pri tom veže na membranu, a ostatak smjese prolazi kroz pore membrane. Različiti puferi koji se potom dodaju, dodatno pročišćavaju na ovaj način izoliranu DNA. Prvo se dodaje  $500\text{ }\mu\text{L}$  AW1 pufera te se smjesa centrifugira na  $6000\text{ g}$  tijekom jedne minute. Nakon prebacivanja QIAamp Mini spin kolone u novu epruvetu, dodaje se  $500\text{ }\mu\text{L}$  pufera AW2 i ponovno centrifugira na  $20000\text{ g}$  tijekom tri minute. Tijekom postupka dolazi do promjene ionske jakosti. Uvjeti visoke ionske jakosti omogućuju vezanje DNA za kolonu i mogućnost ispiranja nečistoća. Na kraju se koristi pufer niske ionske jakosti koji potiče otpuštanje DNA s kolone (cijepa veze između DNA i membrane). Nakon

prebacivanja QIAamp Mini spin kolone u novu epruvetu, dodavanja 100  $\mu$ L AE pufera te inkubiranja na sobnoj temperaturi tijekom jedne minute, potrebno je epruvetu centrifugirati na 6000 g tijekom jedne minute. Tako izolirana DNA pohranjuje se u AE puferu na -20 °C. Nakon navedenog postupka izolacije, određena je koncentracija DNA uzoraka pomoću Qubit 3.0 Fluorometra (Life Technologies, Carlsbad, California, USA) i programa APP v1.02 + MCU v0.21, uz korištenje kompleta kemikalija za određivanje dvolančane DNA širokog spektra.

#### 4.3.3. LANČANA REAKCIJA POLIMERAZE U STVARNOM VREMENU

Uređajem za lančanu reakciju polimerazom u stvarnom vremenu Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR (Thermo Fisher Scientific, Foster City, California, USA) određen je polimorfizam gena (160). Lančana reakcija polimeraze u stvarnom vremenu (engl. *real time PCR*, *Polymerase Chain Reaction*) varijanta je PCR-a kojom je moguće neprekidno, tijekom same reakcije, na ekranu uređaja pratiti nastajanje podataka. Istovremeno s nastankom produkta, bilježi se, obrađuje te analizira i intenzitet oslobođene fluorescencije, koji se potom pohranjuje u samom uređaju. Završetkom analize rezultate je moguće izvoziti i dalje obrađivati. Metoda PCR-a u stvarnom vremenu ima prednost pred konvencionalnim metodom PCR-a u tome što omogućava pouzdano određivanje promjene samo jednog nukleotida i što nema potrebe za dodatnom analizom PCR produkata. Kod rezultata je značajno smanjena mogućnost kontaminacije te je povećana brzina analize.

Temelj TaqMan™ metodologije je 5'-3' egzonukleazna aktivnost AmpliTaq Gold DNA polimeraze (161). TaqMan™ sonda ima na suprotnim krajevima dva tipa fluorofora (reporter, R i prigušivač, Q). Do emitiranja fluorescencije neće doći sve dok su obje fluorofore vezane za sondu. Uloga nefluorescentnog prigušivača (koji je vezan na 3' kraju sonde) je emitiranje svjetlosti velike valne duljine kojom se prikriva signal koji emitira reporterska fluorescentna boja (manje valne duljine, vezane na 5' kraju sonde). To se postiže putem prijenosa fluorescentne rezonantne energije (FRET, engl. *Fluorescence Resonance Energy Transfer*) gdje

dolazi do inhibicije jedne boje drugom bez emisije protona. Hibridizirana TaqMan™ sonda razgrađuje se uz pomoć egzonukleazne aktivnosti DNA polimeraze samo onda kada je sonda vezana za ciljni odsječak između uzvodne i nizvodne početnice, odnosno ukoliko se ciljni odsječak umnožava. Navedeno uzrokuje razdvajanje reporterske fluorescentne boje od nefluorescentnog prigušivača i time se postiže emitiranje fluorescencije određene valne duljine. Potom se fragmenti sonde odstranjuju s ciljnog odsječka DNA i nastavlja se polimerizacija. Da bi se izbjeglo produljenje sonde za vrijeme PCR-a, preostali 3' kraj sonde je blokiran. Povećanja fluorescentnog signala nastat će samo onda kada je ciljna sekvenca komplementarna sondi i amplificirana tijekom PCR reakcije. Na ovaj način se ne detektiraju nespecifična umnažanja.

Protokol za PCR reakciju je sljedeći: početna denaturacija na 95 °C tijekom 10 minuta, potom 40 ciklusa koji sadrže 2 koraka (denaturacija na 92 °C tijekom 15 sekundi, potom vezanje proba i primera te sinteza komplementarnog lanca DNA na 60 °C tijekom 1 minute) i završno produženje na 60 °C tijekom 1 minute.

Kemikalije korištene za PCR reakciju u stvarnom vremenu su TaqMan™ Genotyping Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Foster City, California, USA) i TaqMan™ SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific, Foster City, California, USA). Ukupni reakcijski volumen po svakoj jažici bio je 25 mikrolitara i sadržavao je 12,5 mikrolitara Master Mix-a, 10,5 mikrolitra genotyping assay-a i 2 mikrolitra DNA izolata.

TaqMan™ Genotyping Master Mix set je kemikalija koji je optimiziran za SNP genotipizaciju primjenom TaqMan™ proba te sadrži ultra čistu AmpliTaq Gold™ DNA Polimerazu, dNTP-ove (deoksinukleotide) bez dUTP (deoksiuridintrifosfata), pasivnu referentnu boju i optimizirane komponente smjese. Applied Biosystems TaqMan™ SNP Genotyping Assay koristi TaqMan™ 5'-egzonukleaznu kemiju za umnožavanje i detekciju specifičnih polimorfizama u pročišćenim uzorcima genomske DNA. Svaki set reagensa omogućava



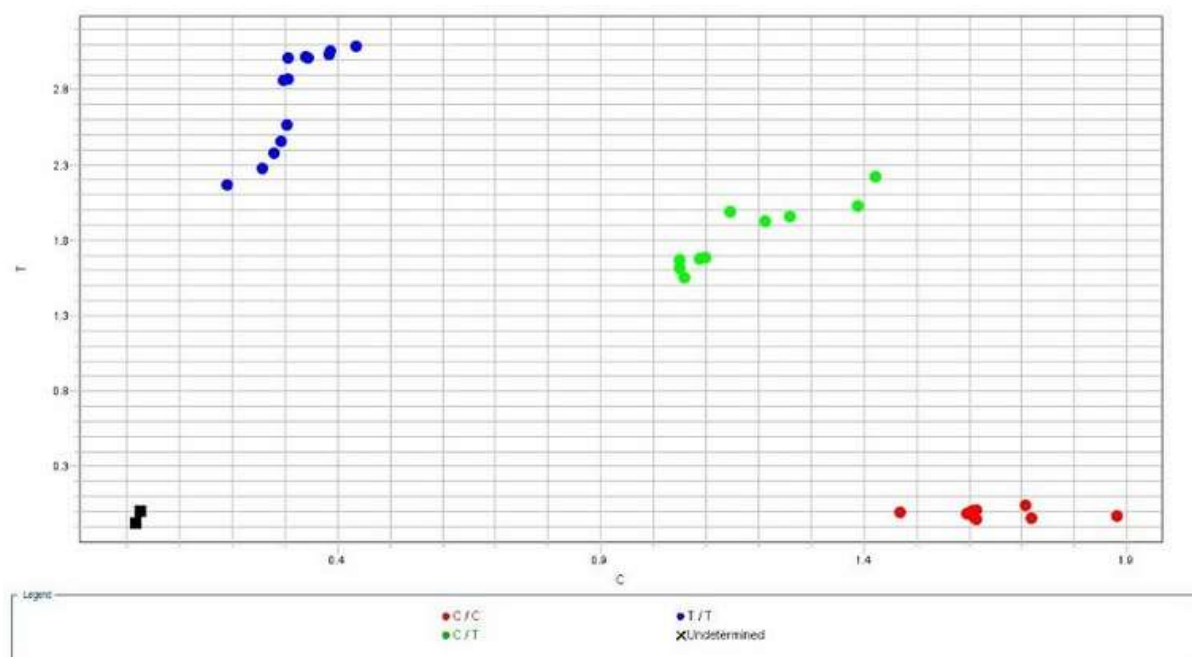
genotipizaciju SNP-a, a sastoji se od dviju sekvencija specifične početnice i dviju TaqMan™ sonde s nefluorescentnim prigušivačem. Jedna sonda označena je VIC bojom i detektira sekvencije alela 1, druga sonda označena je FAM bojom i detektira sekvencije alela 2 (tablica 4.1.).

Tablica 4.1. TaqMan™ metodologija

| <i>SNP ID</i>     | <i>Polimorfizam +<br/>pridruženi<br/>fluorokrom</i> | <i>Ciljana sekvencija</i>   |
|-------------------|---|---|
| <i>rs1045411</i>  | <i>C (VIC)/<br/>T (FAM)</i>                         | <i>ATGTCAACAAAGTCTTTAAACCCCA[C/T]AGCACTGT<br/>AACTATCTTGGCATTA</i>  |
| <i>rs1060348</i>  | <i>A (VIC) /<br/>G (FAM)</i>                        | <i>TTGGGCGATACTCAGAGCAGAAGAG[A/G]AAGAAGG<br/>CCGAACTAAAAAAAAAAT</i> |
| <i>rs2249825</i>  | <i>C (VIC) /<br/>G (FAM)</i>                        | <i>TATAAGACCTTAAAGTACTTAGTAA[C/G]GGAATGAA<br/>AACCAAAGTACTGGTTA</i> |
| <i>rs41369348</i> | <i>T (VIC) /<br/>* (FAM)</i>                        | <i>CCTATTCAGTTATAACAGACTTCCC[T/*]TTTTTTTCA<br/>CTCTCTAATGGTATTT</i> |

*\*delT (delA)*

Očitavanje i analiza genotipova učinjena je uz pomoć SDS 7500 programska verzija 2.3. (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Program istovremeno određuje genotipove svih DNA uzoraka i to tako da se prvo normalizira fluorescencija reporterske boje prema fluorescenciji pasivne referentne boje u svakoj jažici. Zatim program odredi normalizirane intezitete reporterske boje svakog uzorka na grafu, nasuprot intezitetima reporterske boje alela specifičnih sonde. Program algoritamski dodjeljuje genotipove uzorcima ovisno o njihovom položaju na grafu (slika 4.1.).



Slika 4.1. Graf distribucije genotipova.

Prikazani su rezultati polimorfizma rs1045411 gena za HMGB1. Legenda: crveno-homozigot C/C, zeleno-heterozigot C/T, plavo-homozigot T/T, crno-negativna kontrola. Grupiranje podataka mijenja se duž horizontalne osi (alel C), vertikalne osi (alel T) ili dijagonalno (aleli C/T). Odstupanja u rezultatima nastaju zbog razlike inteziteta fluorescencije reporterske boje nakon umožavanja PCR-om.

#### 4.3.4. STATISTIČKI POSTUPCI

Podaci dobiveni istraživanjem statistički su obrađeni pomoću programa „Statistica for Windows“ v 13.5.0.17 i programa za tablične proračune „MS Excel“ programskog paketa „Office 2016“, a dobiveni rezultati prikazani su tablično i grafički. Matematičko očekivanje  $E[x]$  prikazano je aritmetičkom sredinom sa standardnom devijacijom, medijanom i modom, a statistički značajne razlike između pojedinih skupina prikazane su na razini  $p < 0,05$ . General Clasification/Regression Tree Models Data Mining metoda, Breakdown analiza i Pivot analiza upotrijebljene su pri općoj analizi podataka. Test omjera izgleda (OR, *engl. Odds Ratio*) je primijenjen kod dihotomnih varijabli gdje je statistička značajnost provjerene Fisher

exact testom, Maximum-Likelihood Ratio i Pearsonov-im  $\chi^2$  testom. Breakdown analiza je korištena za kategoričke varijable koje su prikazane u tablicama kontigencije 2x2, i/ili NxN (za N>2).  $\chi^2$  testom kod parametrijskih testova provjerena je pripadnost empirijskih podataka zakonu odabrane raspodjele, a homogenost varijanci F-testom. Za provjeru signifikantnosti razlika parametara po skupinama upotrijebljeni su T-test i ANOVA. Za statistički značajne razlike od neparametrijskih testova korišteni su Mann-Whitney U test i Kruskal-Wallis test, a za homogenost varijanci Brown & Forsythe test i Levene test. Stupanj međusobne povezanosti različitih varijabli iskazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Razlike u distribuciji i frekvenciji javljanja alela ispitane su  $\chi^2$  testom. Određeni su OR i 95 %-tni intervali pouzdanosti (95 % CI, engl. *confidence intervals*) za usporedbu raspodjele alela i genotipova među bolesnicima i kontrolama. Napravljen je i  $\chi^2$  test uz jedan stupanj slobode o pretpostavljenom obliku raspodjele genotipova zbog mogućeg odstupanja od Hardy-Weinbergove ravnoteže, što predstavlja dodatan korak u procjeni kontrole genotipova (162). Ukoliko je vrijednost  $P > 0,05$  smatra se da nema odstupanja. Korekcija praga značajnosti za broj testiranih polimorfizama učinjena je pomoću Benjamini-Hochberg metode. Analize su napravljene pomoću mrežnog alata SNPStats (164, 165). U logističkoj regresiji korišteno je više modela kako bi se ispitala povezanost pojedinih genotipova i alela s različitim kliničkim obilježjima IgAV-a. Kodominantni model je standardni model u kojem su ispitanici podijeljeni u tri skupine po genotipovima (npr. C/C, C/T, T/T, gdje je T recesivni alel). U dominantnom modelu ispitanici su podijeljeni u dvije skupine-npr. C/C i C/T+T/T. Ovaj model pretpostavlja da je učinak dominantan. U recesivnom modelu ispitanici su također podijeljeni u dvije skupine-npr. C/C+C/T i T/T. Navedeni model pretpostavlja kako su za promjenu u riziku potrebna oba recesivna alela. Superdominantni model prije svega služi za ispitivanje moguće heterozigotne prednosti, a ispitanici su podijeljeni u dvije skupine-npr. C/C+T/T i C/T. U svim testovima P-vrijednost manja od 0,05 predstavljala je razinu statističke značajnosti.

#### 4.3.5. ODREĐIVANJE VELIČINE UZORKA

Predviđena snaga testa je 0,8. Uz 5 % pogreške (amount of error), interval pouzdanosti 80 %, incidenciju IgAV-a u Republici Hrvatskoj koja iznosi 6,79 % i pretpostavljenu populaciju veću od dvadeset tisuća djece, najmanja potrebna veličina uzorka je 42. Za snagu testa 90 % uz iste ostale parametre, najmanja potrebna veličina uzorka je 69, za snagu testa 95 % uz iste ostale parametre veličina uzorka je 98, dok je za snagu testa 99 % uz iste ostale parametre veličina uzorka je 168.

Statistička snaga za alelne i genotipske asocijacije procijenjena je Genetic Power Calculator programom (165). U tablici 4.2. prikazani su relativni rizici za genotip A/a i genotip A/A pod pretpostavkom multiplikativnog modela alelnih učinaka, za 81 bolesnika i 151 kontrolu, dvostranoga  $\alpha = 0,05$ , populacijske prevalencije bolesti od 0,0033 % (166),  $D' = 1$ , a za koje se postiže  $\beta = 0,8$ . Za sve vrijednosti ispod ovog praga, ustroj nema dovoljnu statističku snagu.

Tablica 4.2. Relativni rizici za genotip A/a i genotip A/A

| MAF | Relativni rizik za genotip A/a | Relativni rizik za genotip A/A |
|-----|--------------------------------|--------------------------------|
| 0,1 | 2,14                           | 4,57                           |
| 0,2 | 1,85                           | 3,42                           |
| 0,3 | 1,76                           | 3,10                           |

MAF – učestalost rjeđeg alela, engl. *minor allele frequency*

## 5. REZULTATI

### 5.1. OPĆE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 232 djece iz dviju Klinika za pedijatriju, KBC-a Osijek i KBC-a Zagreb. Od ukupnog broja djece, kod 81 djeteta je postavljena dijagnoza IgAV. Medijan dobi bolesnika s IgAV-om je bio 6,25 (min 1,50; max 16,00) godina. U skupini bolesnika bilo je ukupno 45 dječaka i 36 djevojčica (1,25 : 1). Kontrolnu skupinu je činilo 151 dijete, a medijan dobi je bio 9,71 (min 1,58; max 18,14) godina. Omjer ženske i muške djece u kontrolnoj skupini je bio 1,29. Kontrolna skupina se u odnosu na skupinu bolesnika nije značajno razlikovala prema spolu, no djeca u kontrolnoj skupini bila su statistički značajno starija (tablice 5.1. i 5.2.).

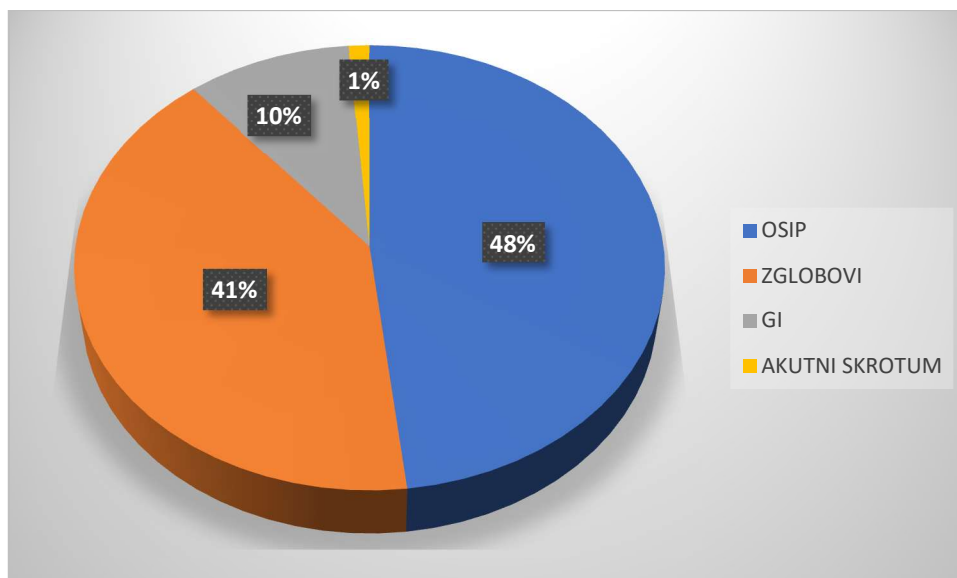
Tablica 5.1. Podjela skupina ispitanika po dobi (Mann-Whitney U test)

|                 | Skupina   | N   | Min. | Max.  | Centile |         |       | P      |
|-----------------|-----------|-----|------|-------|---------|---------|-------|--------|
|                 |           |     |      |       | 25.     | Medijan | 75.   |        |
| Dob<br>(godine) | Kontrole  | 151 | 1,58 | 18,14 | 7,58    | 9,71    | 13,74 | <0,001 |
|                 | Bolesnici | 81  | 1,50 | 16,00 | 4,55    | 6,25    | 8,30  |        |

Tablica 5.2. Podjela skupina ispitanika po spolu ( $\chi^2$  test)

|      | Skupina  | Skupina   |      |          |      | P    |
|------|----------|-----------|------|----------|------|------|
|      |          | Kontrolna |      | Bolesnik |      |      |
| Spol |          | N         | %    | N        | %    | 0,09 |
|      | Muškarci | 66        | 60 % | 45       | 40 % |      |
|      | Žene     | 85        | 70 % | 36       | 30 % |      |

Purpura, kao obvezan simptom za postavljanje dijagnoze IgAV, registrirana je u sve oboljele djece, a ujedno je u 39 djece (48 %) bila prvi simptom (slika 5.1.).



Slika 5.1. Prvi simptom kod bolesnika s IgA vaskulitisom  
GI – gastrointestinalni

Kod bolesnika s IgAV-om nema statističke značajne razlike u dobi postavljanja dijagnoze između djevojčica i dječaka ( $p=0,87$ ), medijan dobi za djevojčice je 6,25 (min 2,75; max 13,77) godina, a medijan dobi za dječake je 6,18 (min 1,50; max 16,00) godina. Također nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na klinička obilježja IgAV-a (GI simptomi, generalizirani osip i artritis/artralgija) u odnosu na spol.

Medijan od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze IgAV je bio 1 (min 0; max 30) dan. Medijan praćenja IgAV bolesnika je bio 30,60 (min 6,33; max 117,60) mjeseci.

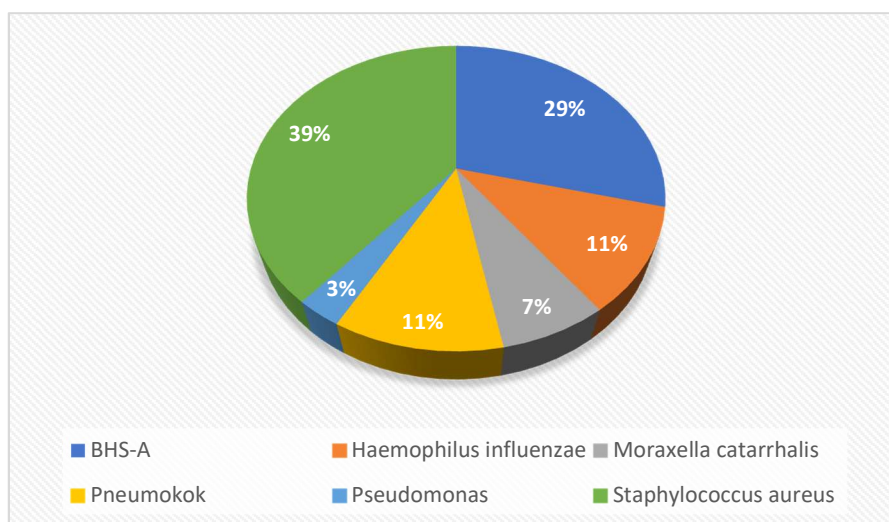
Ostale karakteristike bolesnika s IgAV-om prikazane su u tablici 5.3.

Tablica 5.3. Karakteristike bolesnika s IgA vaskulitisom

| Karakteristike  | Bolesnici (n=81) |
|---|------------------|
| Veliki grad kao mjesto stanovanja, n (%)              | 35 (43)          |
| Pojava bolesti u hladnom dijelu godine, n (%)         | 54 (67)          |
| Prethodna infekcija, n (%)                            | 60 (74)          |
| - respiratorna, n (%)                                 | 56 (93)          |
| - gastrointestinalna, n (%)                           | 4 (7)            |
| Purpura kao prvi simptom, n (%)                       | 39 (48)          |
| Abdominalni simptomi kao prvi simptom, n (%)          | 8 (10)           |
| Artritis/artralgija kao prvi simptom, n (%)           | 33 (41)          |
| Akutni skrotum kao prvi simptom, n (%)                | 1 (1)            |
| Generalizirani osip, n (%)                            | 35 (43)          |
| - spol (ženski/muški), n                              | 15/20            |
| Artritis/artralgija, n (%)                            | 58 (72)          |
| - spol (ženski/muški), n                              | 25/33            |
| GI manifestacije, n (%)                               | 24 (30)          |
| - spol (ženski/muški), n                              | 8/16             |
| Bubrežne manifestacije, n (%)                         | 22 (27)          |
| - spol (ženski/muški)                                 | 13/9             |
| Eritrociturija/proteinurija kod pojave bolesti, n (%) | 7 (32)           |
| Terapija steroidima, n (%)                            | 43 (53)          |
| Barem jedan relaps, n (%)                             | 22 (27)          |

GI – gastrointestinalne

Kod 60 bolesnika (74 %) pojavi IgAV-a prethodila je infekcija i to kod najvećeg broja bolesnika respiratorna (93 %). Od izoliranih uzročnika, najčešći su zlatni stafilokok i beta-hemolitički streptokok grupe A (slika 5.2.).



Slika 5.2. Učestalost izoliranih uzročnika

BHS-A – beta-hemolitički streptokok grupe A

U manjim sredinama živi 57 % bolesnika. Uspoređujući bolesnike koji žive u manjim i većim sredinama s obzirom na pojedina klinička obilježja, statistički je značajna razlika u pojavnosti svih ispitivanih kliničkih obilježja (generalizirani osip, GI sustav, zglobovi i nefritis) (tablica 5.4.).

Tablica 5.4. Pojedina klinička obilježja kod bolesnika iz manje (< 100 000 stanovnika) i veće (> 100 000 stanovnika) sredine ( $\chi^2$  test)

| Klinička obilježja  | Manja sredina | %  | Veća sredina | %  | Ukupno | P-vrijednost |
|---------------------|---------------|----|--------------|----|--------|--------------|
| Generalizirani osip | 26            | 74 | 9            | 26 | 35     | 0,001        |
| GI sustav           | 18            | 75 | 6            | 25 | 24     | 0,004        |
| Zglobovi            | 32            | 55 | 26           | 45 | 58     | 0,03         |
| Nefritis            | 17            | 77 | 5            | 23 | 22     | 0,003        |

GI – gastrointestinalni

Steroidnu terapiju u nekoj fazi liječenja, primilo je 53 % bolesnika.

Barem jedan relaps imalo je 27 % bolesnika, a samo je jedan bolesnik imao pet relapsa, što je ujedno i najveći broj relapsa. Najčešće su se relapsi klinički manifestirali kao kožne promjene, bilo samostalno ili zajedno s gastrointestinalnim ili bubrežnim simptomima. S obzirom na broj relapsa nema značajne razlike između ženskih i muških bolesnika ( $p=0,86$ ). Ne postoji značajna razlika između IgAV bolesnika s i bez relapsa s obzirom na dob (tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Razlika između bolesnika s i bez relapsa s obzirom na dob (Mann-Whitney U test)

|              | Skupina     | N  | Min. | Max.  | Centile |         |       | P    |
|--------------|-------------|----|------|-------|---------|---------|-------|------|
|              |             |    |      |       | 25.     | Medijan | 75.   |      |
| Dob (godine) | S relapsom  | 22 | 3,10 | 15,10 | 5,13    | 7,25    | 10,63 | 0,07 |
|              | Bez relapsa | 59 | 1,50 | 16,00 | 4,30    | 6,10    | 7,70  |      |

Dob pri postavljanju dijagnoze pokazuje pozitivnu korelaciju s obzirom na broj relapsa kod regresijske analize ( $p=0,24$ ,  $p<0,05$ ).



Najveći broj relapsa je zamijećen u hladnijem dijelu godine (zima-17 relapsa, jesen-12 relapsa, ljeto-7 relapsa, proljeće 4 relapsa). S obzirom na mjesto stanovanja, veći broj relapsa zabilježen je kod bolesnika koji žive u manjim sredinama (< 100 000 stanovnika).

Kod bolesnika s barem jednim relapsom u tijeku kliničke slike IgAV, prošlo je značajno više dana od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze IgAV u odnosu na skupinu bolesnika bez relapsa (tablica 5.6.).

Tablica 5.6. Vrijeme u danima od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze (Mann-Whitney U test)

|   | Skupina     | N  | Min. | Max. | Centile |         |      | P    |
|---|-------------|----|------|------|---------|---------|------|------|
|   |             |    |      |      | 25.     | Medijan | 75.  |      |
| Vrijeme od pojave simptoma do dijagnoze | S relapsom  | 22 | 0    | 30   | 1       | 3       | 6,75 | 0,01 |
|   | Bez relapsa | 59 | 0    | 16   | 0       | 1       | 3    |      |

IgAV – IgA vaskulitis

Uspoređujući laboratorijske vrijednosti između bolesnika s i bez relapsa, bolesnici s najmanje jednim relapsom imaju značajno veće maksimalne vrijednosti hemoglobina i kreatinina te veću 24h proteinuriju na početku i maksimalnu 24h proteinuriju. Bolesnici bez relapsa imaju značajno veće vrijednosti SE i CRP-a na početku bolesti (tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Usporedba laboratorijskih vrijednosti između bolesnika s i bez relapsa u sklopu IgA vaskulitisa (Mann-Whitney U test)

|                                       | Skupina     | N  | Min.   | Max.     | Centile |         |         | P             |
|---------------------------------------|-------------|----|--------|----------|---------|---------|---------|---------------|
|                                       |             |    |        |          | 25.     | Medijan | 75.     |               |
| SE (mm/h) - na početku                | bez relapsa | 54 | 3,00   | 70,00    | 15,00   | 19,50   | 30,00   | <b>0,04</b>   |
|                                       | s relapsom  | 22 | 2,00   | 43,00    | 7,00    | 15,50   | 24,00   |               |
| SE (mm/h) - maksimalna                | bez relapsa | 57 | 6,00   | 70,00    | 15,00   | 22,00   | 30,00   | 0,63          |
|                                       | s relapsom  | 22 | 2,00   | 75,00    | 11,00   | 20,00   | 30,00   |               |
| CRP (mg/L) - na početku               | bez relapsa | 56 | 0,00   | 131,60   | 3,82    | 8,65    | 16,65   | <b>0,01</b>   |
|                                       | s relapsom  | 22 | 0,00   | 52,20    | 0,70    | 2,65    | 6,20    |               |
| CRP (mg/L) - maksimalna               | bez relapsa | 57 | 0,30   | 131,60   | 5,30    | 9,80    | 21,70   | 0,71          |
|                                       | s relapsom  | 21 | 0,30   | 133,70   | 4,30    | 6,60    | 21,30   |               |
| L ( $\times 10^9/L$ ) - na početku    | bez relapsa | 57 | 5,10   | 22,81    | 8,50    | 10,60   | 12,20   | 0,86          |
|                                       | s relapsom  | 22 | 5,20   | 21,06    | 7,81    | 10,45   | 12,90   |               |
| L ( $\times 10^9/L$ ) - maksimalna    | bez relapsa | 58 | 6,70   | 23,30    | 10,30   | 12,16   | 16,30   | 0,07          |
|                                       | s relapsom  | 22 | 5,90   | 30,63    | 12,00   | 15,52   | 18,40   |               |
| Hb (g/L) - na početku                 | bez relapsa | 56 | 89,00  | 147,00   | 117,00  | 125,00  | 130,00  | 0,06          |
|                                       | s relapsom  | 22 | 105,00 | 146,00   | 121,00  | 130,00  | 137,00  |               |
| Hb (g/L) - maksimalna                 | bez relapsa | 57 | 96,00  | 153,00   | 123,00  | 129,00  | 135,00  | <b>0,003</b>  |
|                                       | s relapsom  | 22 | 115,00 | 153,00   | 129,00  | 138,50  | 146,00  |               |
| Trc ( $\times 10^9/L$ ) - na početku  | bez relapsa | 56 | 127,00 | 554,00   | 273,00  | 340,50  | 399,50  | 0,94          |
|                                       | s relapsom  | 22 | 199,00 | 492,00   | 253,00  | 350,00  | 437,00  |               |
| Trc ( $\times 10^9/L$ ) - maksimalna  | bez relapsa | 58 | 233,00 | 836,00   | 339,00  | 404,00  | 477,00  | 0,94          |
|                                       | s relapsom  | 22 | 286,00 | 559,00   | 364,00  | 384,00  | 446,00  |               |
| 24h proteinurija (g/dan) - na početku | bez relapsa | 55 | 0,04   | 1,34     | 0,06    | 0,08    | 0,12    | <b>0,01</b>   |
|                                       | s relapsom  | 22 | 0,02   | 1,07     | 0,08    | 0,14    | 0,19    |               |
| 24h proteinurija (g/dan) - maksimalna | bez relapsa | 57 | 0,04   | 1,34     | 0,07    | 0,09    | 0,13    | <b>0,0001</b> |
|                                       | s relapsom  | 22 | 0,05   | 6,00     | 0,10    | 0,18    | 0,94    |               |
| Kreatinin (mmol/L) - na početku       | bez relapsa | 57 | 19,00  | 78,00    | 31,00   | 35,00   | 42,00   | 0,07          |
|                                       | s relapsom  | 22 | 20,00  | 75,00    | 35,00   | 39,50   | 53,00   |               |
| Kreatinin (mmol/L) - maksimalna       | bez relapsa | 58 | 21,00  | 83,00    | 31,00   | 37,50   | 44,00   | <b>0,02</b>   |
|                                       | s relapsom  | 22 | 25,00  | 88,00    | 36,00   | 44,50   | 63,00   |               |
| Ureja (mmol/L) - na početku           | bez relapsa | 57 | 1,80   | 8,00     | 3,30    | 4,00    | 4,70    | 0,81          |
|                                       | s relapsom  | 22 | 2,50   | 7,60     | 3,00    | 3,70    | 4,80    |               |
| Ureja (mmol/L) - maksimalna           | bez relapsa | 58 | 1,80   | 9,70     | 3,70    | 4,40    | 5,50    | 0,14          |
|                                       | s relapsom  | 22 | 3,30   | 8,90     | 3,90    | 5,00    | 6,70    |               |
| D-dimeri (ug/L) - na početku          | bez relapsa | 55 | 160,00 | 20720,00 | 1070,90 | 2440,00 | 4540,00 | 0,09          |
|                                       | s relapsom  | 21 | 110,00 | 25980,00 | 430,00  | 1840,00 | 4180,00 |               |
| D-dimeri (ug/L) - maksimalna          | bez relapsa | 57 | 350,00 | 20720,00 | 1690,00 | 2880,00 | 5000,00 | 0,06          |
|                                       | s relapsom  | 21 | 110,00 | 25980,00 | 460,00  | 1840,00 | 4180,00 |               |

|                                |             |    |       |         |       |        |        |      |
|--------------------------------|-------------|----|-------|---------|-------|--------|--------|------|
| Ukupni serumski proteini (g/L) | bez relapsa | 57 | 53,00 | 82,00   | 66,00 | 68,00  | 71,00  | 0,60 |
|                                | s relapsom  | 22 | 61,00 | 85,00   | 66,20 | 68,50  | 71,20  |      |
| Serumski albumin (g/L)         | bez relapsa | 55 | 29,10 | 51,10   | 34,70 | 38,30  | 41,10  | 0,46 |
|                                | s relapsom  | 21 | 31,30 | 48,10   | 35,80 | 38,60  | 40,60  |      |
| IgA (g/L)                      | bez relapsa | 57 | 0,62  | 3,78    | 1,30  | 1,75   | 2,28   | 0,11 |
|                                | s relapsom  | 22 | 0,82  | 4,58    | 1,57  | 2,09   | 2,69   |      |
| IgG (g/L)                      | bez relapsa | 57 | 5,34  | 13,70   | 8,71  | 10,08  | 12,37  | 0,26 |
|                                | s relapsom  | 22 | 6,08  | 16,60   | 7,47  | 9,46   | 11,05  |      |
| IgM (g/L)                      | bez relapsa | 56 | 0,41  | 8,83    | 0,67  | 0,94   | 1,27   | 0,95 |
|                                | s relapsom  | 22 | 0,53  | 1,83    | 0,72  | 0,88   | 1,20   |      |
| Fibrinogen (g/L) - na početku  | bez relapsa | 52 | 1,90  | 6,30    | 3,00  | 3,45   | 4,10   | 0,11 |
|                                | s relapsom  | 22 | 0,80  | 6,20    | 2,50  | 3,05   | 3,80   |      |
| Fibrinogen (g/L) – maksimalna  | bez relapsa | 53 | 1,90  | 6,30    | 3,00  | 3,40   | 4,00   | 0,99 |
|                                | s relapsom  | 22 | 2,30  | 6,20    | 2,90  | 3,60   | 4,00   |      |
| AST-O                          | bez relapsa | 53 | 0,00  | 2693,00 | 22,00 | 133,00 | 451,00 | 0,91 |
|                                | s relapsom  | 20 | 0,00  | 1652,00 | 25,00 | 149,50 | 350,50 |      |
| C3 (g/L)                       | bez relapsa | 37 | 0,66  | 1,74    | 1,14  | 1,28   | 1,49   | 0,12 |
|                                | s relapsom  | 15 | 0,90  | 1,82    | 0,97  | 1,15   | 1,41   |      |
| C4 (g/L)                       | bez relapsa | 37 | 0,10  | 1,36    | 0,21  | 0,26   | 0,31   | 0,27 |
|                                | s relapsom  | 15 | 0,13  | 0,43    | 0,19  | 0,21   | 0,26   |      |

SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C-reaktivni protein, Hb – hemoglobin, L – leukociti, Trc – trombociti, IgG – imunoglobulin G, IgA – imunoglobulin A, IgM – imunoglobulin M, AST-O – antistreptolizinski titar, C3 – komponenta komplekta C3, C4 – komponenta komplekta C4

Logistička regresija predikcije pojave relapsa s obzirom na izmjerene laboratorijske vrijednosti na početku bolesti, ukazuje na porast vjerojatnosti nastanka relapsa 8,8 puta (OR=8,83, 95 % CI 2,34-33,24, p=0,001) ukoliko je 24h proteinurija > 0,15 g/dan. Vjerojatnost nastanka relapsa pada ukoliko je CRP > 5 mg/L i ukoliko su D-dimeri > 500 ug/L (tablica 5.8).

Tablica 5.8. Logistička regresija predikcije pojave relapsa s obzirom na laboratorijske vrijednosti\* na početku bolesti

|                               | ≥ 1 RELAPS |    | OR   | 95 % CI      | P-vrijednost |
|-------------------------------|------------|----|------|--------------|--------------|
|                               | DA         | NE |      |              |              |
| SE > 20 mm/h                  | 6          | 27 | 0,38 | 0,13 - 1,10  | 0,07         |
| CRP > 5 mg/L                  | 8          | 38 | 0,27 | 0,09 - 0,76  | 0,01         |
| L >15 ×10 <sup>9</sup> /L     | 4          | 6  | 1,89 | 0,48 - 7,47  | 0,37         |
| Hb < 115 g/L                  | 3          | 8  | 0,95 | 0,23 -3,96   | 0,95         |
| Trc > 300 ×10 <sup>9</sup> /L | 14         | 38 | 0,83 | 0,29 - 2,33  | 0,74         |
| Fibrinogen > 4 g/L            | 3          | 13 | 0,47 | 0,12 - 1,86  | 0,29         |
| D-dimeri > 500 ug/L           | 14         | 51 | 0,16 | 0,04 - 0,61  | 0,01         |
| MPV >10 fL                    | 6          | 11 | 1,64 | 0,51 - 5,31  | 0,42         |
| IgG > 15,7 g/L**              |            |    |      |              |              |
| IgA > 2,36 g/L                | 8          | 13 | 1,93 | 0,67 - 5,62  | 0,23         |
| IgM > 2,4 g/L**               |            |    |      |              |              |
| 24h proteinurija > 0,15 g/dan | 9          | 4  | 8,83 | 2,34 - 33,24 | 0,001        |
| C3 < 0,83 g/L**               |            |    |      |              |              |
| C4 < 0,29 g/L                 | 13         | 27 | 2,41 | 0,46 – 12,61 | 0,3          |

\*\*nedovoljno podataka za analizu; \*granične (engl. *cutoff*) vrijednosti navedenih laboratorijskih analita odabrane su na temelju referentnih intervala preporučenih od strane Izvršnog odbora HKMB

OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C-reaktivni protein, Hb – hemoglobin, L – leukociti, Trc – trombociti, MPV- prosječni volumen trombocita, IgG – imunoglobulin G, IgA – imunoglobulin A, IgM – imunoglobulin M, C3 – komponenta komplementa C3, C4 – komponenta komplementa C4

Logistička regresija predikcije pojave relapsa s obzirom na pojavu generaliziranog osipa u sklopu kliničke slike ukazuje na porast vjerojatnosti nastanka relapsa za 4,2 puta (OR=4,18, 95 % CI 1,47-11,9, p=0,007). Ukoliko bolesnik ima prvi simptom artritisa/artralgijsku, statistički je značajno manja vjerojatnost da će imati najmanje jedan relaps u sklopu kliničke slike IgAV (tablica 5.9).

Tablica 5.9. Logistička regresija predikcije pojave relapsa s obzirom na pojedine čimbenike

|                                    | ≥ 1 RELAPS |    | OR   | 95 % CI      | P-vrijednost |
|------------------------------------|------------|----|------|--------------|--------------|
|                                    | DA         | NE |      |              |              |
| Spol (muški)                       | 12         | 33 | 0,95 | 0,35 - 2,53  | 0,92         |
| Dob ≥ 5 godina                     | 19         | 38 | 3,50 | 0,93 - 13,22 | 0,06         |
| Veliki grad (> 100 000 stanovnika) | 6          | 29 | 0,39 | 0,13 - 1,13  | 0,08         |
| Prvi simptom od strane GI sustava  | 3          | 5  | 1,71 | 0,37 - 7,83  | 0,50         |
| Prvi simptom osip                  | 14         | 25 | 2,38 | 0,87 - 6,54  | 0,09         |
| Prvi simptom artritis/artralgija   | 5          | 28 | 0,33 | 0,11 - 0,99  | 0,04         |
| Prethodna infekcija                | 15         | 45 | 0,67 | 0,23 - 1,96  | 0,47         |
| Generalizirani osip                | 15         | 20 | 4,18 | 1,47 - 11,90 | 0,007        |

OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, GI-gastrointestinalni

## 5.2. OPĆE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S NEFRITISOM U SKLOPU IgA VASKULITISA

Od ukupnog broja bolesnika s IgAV-om, 22 djece (27 %) je imalo nefritis. Karakteristike bolesnika s i bez nefritisa prikazane su u tablici 5.10.

Tablica 5.10. Karakteristike bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez nefritisa

| Karakteristike                            | S nefritisom, n=22 | Bez nefritisa, n=59 |
|---|--------------------|---------------------|
| Veliki grad kao mjesto stanovanja, n      | 5                  | 30                  |
| Pojava bolesti u hladnom dijelu godine, n | 14                 | 36                  |
| Prethodna infekcija, n                    | 13                 | 47                  |
| - respiratorna, n                         | 12                 | 44                  |
| - gastrointestinalna, n                   | 1                  | 3                   |
| Purpura kao prvi simptom, n               | 13                 | 26                  |
| Abdominalni simptomi kao prvi simptom, n  | 3                  | 5                   |
| Artritis/artralgija kao prvi simptom, n   | 6                  | 27                  |
| Barem jedan relaps, n                     | 14                 | 8                   |

Nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika s i bez nefritisa s obzirom na dob pri postavljanju dijagnoze IgAV (tablica 5.11.).

Tablica 5.11. Podjela bolesnika s i bez nefritisa s obzirom na dob (Mann-Whitney U test)

|                 | Skupina       | N  | Min. | Max.  | Centile |         |       | P    |
|-----------------|---------------|----|------|-------|---------|---------|-------|------|
|                 |               |    |      |       | 25.     | Medijan | 75.   |      |
| Dob<br>(godine) | S nefritisom  | 22 | 2,75 | 15,10 | 5,00    | 7,14    | 10,20 | 0,13 |
|                 | Bez nefritisa | 59 | 1,50 | 16,00 | 4,42    | 6,10    | 7,70  |      |

Omjer ženske u odnosu na mušku djecu s IgAVN-om je 1,4:1. Nema statistički značajne razlike u pojavnosti nefritisa u sklopu kliničke slike IgA u odnosu na spol (tablica 5.12.).

Tablica 5.12. Podjela bolesnika s i bez nefritisa s obzirom na spol ( $\chi^2$  test)

|      | Skupina | Skupina      |     |               |     | P    |
|------|---------|--------------|-----|---------------|-----|------|
|      |         | S nefritisom |     | Bez nefritisa |     |      |
|      |         | N            | %   | N             | %   |      |
| Spol | Muški   | 9            | 20% | 36            | 80% | 0,11 |
|      | Ženski  | 13           | 36% | 23            | 64% |      |

Ukoliko se u sklopu kliničke slike razvio nefritis, medijan razvoja nefritisa je bio 9,5 (min 0, max 730) dana od pojave prvih simptoma IgAV-a. Kod 7 bolesnika (32 %) znakovi zahvaćanja bubrežnog sustava su uočeni već kod postavljanja dijagnoze. U jednakom broju slučajeva (41 %), nefritis se manifestirao hematurijom i proteinurijom te samo hematurijom. Četiri bolesnika s IgAVN-om imalo je samo proteinuriju.

Nema statistički značajne razlike u vremenu od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze IgAV u skupini bolesnika s i bez nefritisa ( $p=0,83$ ).

Većina bolesnika s IgAVN-om živi u manjim sredinama (77 %). U 64 % bolesnika bolest se pojavila u hladnijim dijelovima godine. Prvi simptom je bio najčešće osip (59 %) (tablica 5.10.).

Bolesnici s IgAVN-om su statistički značajno duže praćeni u odnosu na bolesnike bez nefritisa (tablica 5.13.).

Tablica 5.13. Vrijeme praćenja bolesnika s i bez nefritisa u mjesecima (Mann-Whitney U test)

|                  | Skupina       | N  | Min. | Max.   | Centile |         |       | p    |
|------------------|---------------|----|------|--------|---------|---------|-------|------|
|                  |               |    |      |        | 25.     | Medijan | 75.   |      |
| Vrijeme praćenja | S nefritisom  | 22 | 9,23 | 96,03  | 24,84   | 34,52   | 44,52 | 0,04 |
|                  | Bez nefritisa | 59 | 6,24 | 115,91 | 18,86   | 28,72   | 35,65 |      |

Od ukupnog broja bolesnika s IgAVN-om (n=22), samo 2 bolesnika nisu osim bubrega i kože imali zahvaćen niti jedan drugi organski sustav.

Nije nađena statistički značajna razlika u razvoju nefritisa u sklopu kliničke slike ukoliko su imali zahvaćen GI sustav (tablica 5.14.).

Tablica 5.14. Zahvaćanje gastrointestinalnog sustava u bolesnika s i bez nefritisa (Pearson  $\chi^2$  test)

| IgAVN          | GI sustav |           |           |           | Ukupno    | %          |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                | DA        | %         | NE        | %         |           |            |
| DA             | 9         | 41        | 13        | 59        | 22        | 27         |
| NE             | 15        | 25        | 44        | 75        | 59        | 73         |
| <b>Ukupno:</b> | <b>24</b> | <b>30</b> | <b>57</b> | <b>70</b> | <b>81</b> | <b>100</b> |

p=0,18; OR =2,03 ; 95 % CI: 0,72 - 5,70; IgAVN-nefritis u sklopu IgA vaskulitisa, GI-gastrointestinalni, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Nije nađena statistički značajna razlika u razvoju nefritisa u sklopu kliničke slike ukoliko su imali artritis/artralgiu (tablica 5.15.).

Tablica 5.15. Artritis/artralgiya u bolesnika s i bez nefritisa (Pearson  $\chi^2$  test)

| IgAVN          | Artritis/artralgiya |           |           |           | Ukupno    | %          |
|----------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                | DA                  | %         | NE        | %         |           |            |
| DA             | 14                  | 64        | 8         | 36        | 22        | 27         |
| NE             | 44                  | 75        | 15        | 25        | 59        | 73         |
| <b>Ukupno:</b> | <b>58</b>           | <b>72</b> | <b>23</b> | <b>28</b> | <b>81</b> | <b>100</b> |

P = 0,34; OR = 0,60 ; 95 % CI: 0,21 - 1,70; IgAVN-nefritis u sklopu IgA vaskulitisa, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Bolesnici s IgAV-om koji su imali generalizirani osip u sklopu kliničke slike imali su 5,6 puta veće izgleda za razvoj nefritisa (tablica 5.16.).

Tablica 5.16. Generalizirani osip u bolesnika s i bez nefritisa (Pearson  $\chi^2$  test)

| IgAVN          | Generalizirani osip |           |           |           | Ukupno: % |     |
|----------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----|
|                | DA                  | %         | NE        | %         |           | %   |
| DA             | 16                  | 73        | 6         | 27        | 22        | 27  |
| NE             | 19                  | 32        | 40        | 68        | 59        | 73  |
| <b>Ukupno:</b> | <b>35</b>           | <b>43</b> | <b>46</b> | <b>57</b> | <b>81</b> | 100 |

P = 0,002; OR = 5,61; 95 % CI: 1,89 -16,63; IgAVN-nefritis u sklopu IgA vaskulitisa, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Učestalost pojavljivanja pojedinih kliničkih simptoma IgAV u djece s i bez nefritisa prikazana je u tablici 5.17. Samo 8 bolesnika s IgAV-om imalo je biopsiju bubrega.

Tablica 5.17. Učestalost pojavljivanja pojedinih kliničkih simptoma IgA vaskulitisa u djece s i bez nefritisa

| Klinička obilježja                                    | Bolesnici s nefritisom, n=22 | Bolesnici bez nefritisa, n=59 |
|---|------------------------------|-------------------------------|
| samo tipični osip                                     | 2                            | 5                             |
| samo generalizirani osip                              | 3                            | 8                             |
| samo artritis/artralgija                              | 3                            | 25                            |
| samo GI simptomi                                      | 0                            | 2                             |
| artritis/artralgija + GI simptomi                     | 1                            | 8                             |
| artritis/artralgija + generalizirani osip             | 5                            | 6                             |
| GI simptomi+generalizirani osip                       | 4                            | 0                             |
| GI simptomi +artritis/artralgija +generalizirani osip | 4                            | 5                             |

GI-gastrointestinalni



Uspoređujući laboratorijske vrijednosti između bolesnika s nefritisom i bez nefritisa, bolesnici s nefritisom imaju značajno veće sljedeće vrijednosti: 24h proteinuriju na početku i maksimalnu 24h proteinurija te vrijednost kreatinina na početku i maksimalnu vrijednost. Vrijednost C3 komponente komplementa značajno je veća u skupini bolesnika bez nefritisa (tablica 5.18.).

Tablica 5.18. Usporedba laboratorijskih vrijednosti između bolesnika s i bez nefritisa (Mann-Whitney U test)

|                                       | Skupina       | N  | Min.   | Max.   | Centile |         |        | P             |
|---------------------------------------|---------------|----|--------|--------|---------|---------|--------|---------------|
|                                       |               |    |        |        | 25.     | Medijan | 75.    |               |
| SE (mm/h) - na početku                | bez nefritisa | 55 | 3,00   | 70,00  | 12,00   | 18,00   | 29,00  | 0,72          |
|                                       | s nefritisom  | 21 | 2,00   | 43,00  | 13,00   | 17,00   | 29,00  |               |
| SE (mm/h) – maksimalna                | bez nefritisa | 56 | 5,00   | 70,00  | 15,00   | 19,50   | 30,00  | 0,77          |
|                                       | s nefritisom  | 22 | 2,00   | 75,00  | 11,00   | 23,50   | 30,00  |               |
| CRP (mg/L) - na početku               | bez nefritisa | 57 | 0,00   | 47,50  | 2,60    | 6,70    | 14,70  | 0,74          |
|                                       | s nefritisom  | 21 | 0,00   | 131,60 | 1,70    | 6,20    | 14,60  |               |
| CRP (mg/L) – maksimalna               | bez nefritisa | 56 | 0,30   | 133,70 | 3,92    | 9,00    | 21,50  | 0,93          |
|                                       | s nefritisom  | 22 | 0,30   | 131,60 | 4,30    | 10,25   | 23,00  |               |
| L ( $\times 10^9/L$ ) - na početku    | bez nefritisa | 58 | 5,10   | 22,81  | 7,90    | 10,60   | 12,80  | 0,90          |
|                                       | s nefritisom  | 21 | 5,20   | 21,06  | 9,65    | 10,50   | 12,20  |               |
| L ( $\times 10^9/L$ ) – maksimalna    | bez nefritisa | 58 | 5,90   | 25,10  | 10,40   | 13,10   | 16,70  | 0,65          |
|                                       | s nefritisom  | 22 | 8,00   | 30,63  | 10,50   | 13,05   | 16,10  |               |
| Hb (g/L) - na početku                 | bez nefritisa | 57 | 107,00 | 147,00 | 118,00  | 127,00  | 131,00 | 0,91          |
|                                       | s nefritisom  | 21 | 89,00  | 146,00 | 118,00  | 124,00  | 132,00 |               |
| Hb (g/L) – maksimalna                 | bez nefritisa | 57 | 114,00 | 153,00 | 123,00  | 130,00  | 137,00 | 0,28          |
|                                       | s nefritisom  | 22 | 96,00  | 153,00 | 127,00  | 133,00  | 143,00 |               |
| Trc ( $\times 10^9/L$ ) - na početku  | bez nefritisa | 57 | 127,00 | 554,00 | 268,00  | 336,00  | 397,00 | 0,24          |
|                                       | s nefritisom  | 21 | 213,00 | 492,00 | 314,00  | 360,00  | 437,00 |               |
| Trc ( $\times 10^9/L$ ) – maksimalna  | bez nefritisa | 58 | 233,00 | 836,00 | 339,00  | 380,50  | 463,00 | 0,20          |
|                                       | s nefritisom  | 22 | 234,00 | 559,00 | 374,00  | 439,50  | 484,00 |               |
| 24h proteinurija (g/dan) - na početku | bez nefritisa | 56 | 0,04   | 0,19   | 0,07    | 0,08    | 0,12   | <b>0,01</b>   |
|                                       | s nefritisom  | 21 | 0,02   | 1,34   | 0,09    | 0,13    | 0,22   |               |
| 24h proteinurija (g/dan) – maksimalna | bez nefritisa | 56 | 0,04   | 0,28   | 0,07    | 0,09    | 0,13   | <b>0,0001</b> |
|                                       | s nefritisom  | 22 | 0,05   | 6,00   | 0,10    | 0,25    | 1,06   |               |
| Kreatinin (mmol/L) - na početku       | bez nefritisa | 58 | 20,00  | 78,00  | 30,00   | 35,50   | 40,00  | <b>0,01</b>   |
|                                       | s nefritisom  | 21 | 19,00  | 75,00  | 35,00   | 42,00   | 55,00  |               |
| Kreatinin (mmol/L) – maksimalna       | bez nefritisa | 58 | 21,00  | 83,00  | 32,00   | 37,00   | 44,00  | <b>0,01</b>   |
|                                       | s nefritisom  | 22 | 22,00  | 88,00  | 35,00   | 47,50   | 63,00  |               |
| Ureja (mmol/L) - na početku           | bez nefritisa | 58 | 1,80   | 6,70   | 3,30    | 4,00    | 4,70   | 0,97          |
|                                       | s nefritisom  | 21 | 2,60   | 8,00   | 3,00    | 3,40    | 5,20   |               |

|                                |               |    |        |          |         |         |         |              |
|--------------------------------|---------------|----|--------|----------|---------|---------|---------|--------------|
| Ureja (mmol/L) – maksimalna    | bez nefritisa | 58 | 1,80   | 8,00     | 3,80    | 4,35    | 5,30    | 0,07         |
|                                | s nefritisom  | 22 | 3,00   | 9,70     | 4,20    | 5,25    | 6,70    |              |
| D-dimeri (ug/L) - na početku   | bez nefritisa | 56 | 160,00 | 20720,00 | 1070,45 | 2050,00 | 4235,00 | 0,63         |
|                                | s nefritisom  | 20 | 110,00 | 25980,00 | 408,50  | 1947,50 | 5370,00 |              |
| D-dimeri (ug/L) – maksimalna   | bez nefritisa | 57 | 190,00 | 20720,00 | 1200,00 | 2559,00 | 4600,00 | 0,65         |
|                                | s nefritisom  | 21 | 110,00 | 25980,00 | 523,00  | 3670,00 | 5155,00 |              |
| Ukupni serumski proteini (g/L) | bez nefritisa | 58 | 53,00  | 85,00    | 66,00   | 68,00   | 71,00   | 0,71         |
|                                | s nefritisom  | 21 | 54,00  | 77,00    | 65,00   | 68,70   | 71,20   |              |
| Serumski albumin (g/L)         | bez nefritisa | 55 | 29,10  | 51,10    | 34,70   | 38,50   | 41,10   | 0,75         |
|                                | s nefritisom  | 21 | 30,00  | 45,90    | 35,06   | 38,40   | 40,60   |              |
| IgA (g/L)                      | bez nefritisa | 58 | 0,62   | 3,78     | 1,30    | 1,77    | 2,32    | 0,09         |
|                                | s nefritisom  | 21 | 0,82   | 4,58     | 1,57    | 2,04    | 3,00    |              |
| IgG (g/L)                      | bez nefritisa | 58 | 5,34   | 15,98    | 8,45    | 9,95    | 12,24   | 1,00         |
|                                | s nefritisom  | 21 | 6,08   | 16,60    | 7,86    | 10,01   | 11,80   |              |
| IgM (g/L)                      | bez nefritisa | 57 | 0,41   | 8,83     | 0,67    | 0,93    | 1,27    | 0,90         |
|                                | s nefritisom  | 21 | 0,53   | 1,83     | 0,76    | 0,91    | 1,12    |              |
| Fibrinogen (g/L) - na početku  | bez nefritisa | 53 | 2,00   | 6,30     | 2,99    | 3,40    | 4,00    | 0,21         |
|                                | s nefritisom  | 21 | 0,80   | 6,20     | 2,50    | 3,00    | 3,80    |              |
| Fibrinogen (g/L) – maksimalna  | bez nefritisa | 53 | 2,00   | 6,30     | 3,00    | 3,40    | 4,00    | 0,98         |
|                                | s nefritisom  | 22 | 1,90   | 6,20     | 2,60    | 3,70    | 4,10    |              |
| AST-O                          | bez nefritisa | 53 | 0,00   | 2693,00  | 22,00   | 133,00  | 451,00  | 0,79         |
|                                | s nefritisom  | 20 | 5,00   | 1652,00  | 29,00   | 168,00  | 406,00  |              |
| C3 (g/L)                       | bez nefritisa | 37 | 0,85   | 1,82     | 1,22    | 1,39    | 1,51    | <b>0,003</b> |
|                                | s nefritisom  | 15 | 0,66   | 1,44     | 0,97    | 1,05    | 1,22    |              |
| C4 (g/L)                       | bez nefritisa | 37 | 0,10   | 1,36     | 0,21    | 0,25    | 0,31    | 0,16         |
|                                | s nefritisom  | 15 | 0,11   | 0,43     | 0,17    | 0,20    | 0,27    |              |

SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C-reaktivni protein, Hb – hemoglobin, L – leukociti, Trc – trombociti, IgG – imunoglobulin G, IgA – imunoglobulin A, IgM – imunoglobulin M, AST-O – antistreptolizinski titar, C3 – komponenta komplekta C3, C4 – komponenta komplekta C4

Logistička regresija predikcije pojave nefritisa u sklopu kliničke slike IgAV s obzirom na pojavu barem jednog relapsa, ukazuje na porast vjerojatnosti nastanka nefritisa 11 puta (OR=11,16, 95 % CI 3,55-35,04, p=0,0001). Ukoliko bolesnik živi u velikom gradu (> 100 000 stanovnika), statistički je značajno manja vjerojatnost da će imati nefritis u sklopu kliničke slike IgAV. Veći broj bolesnika bez nefritisa u odnosu na bolesnike s nefritisom, imao je prethodnu infekciju u anamnezi, no razlika nije statistički značajna (tablica 5.19.).

Tablica 5.19. Logistička regresija predikcije pojave nefritisa u sklopu kliničke slike IgA vaskulitisa s obzirom na pojedine čimbenike

|                                   | NEFRITIS |    | OR    | 95 % CI      | P-vrijednost |
|-----------------------------------|----------|----|-------|--------------|--------------|
|                                   | DA       | NE |       |              |              |
| Spol (muški)                      | 9        | 36 | 0,44  | 0,16 - 1,2   | 0,11         |
| dob $\geq$ 5 godina               | 18       | 39 | 2,31  | 0,69 - 7,74  | 0,18         |
| Veliki grad (> 100000 stanovnika) | 5        | 30 | 0,28  | 0,09 - 0,87  | 0,01         |
| Prvi simptom od strane GI sustava | 3        | 5  | 1,71  | 0,37 - 7,83  | 0,49         |
| Prvi simptom osip                 | 13       | 26 | 1,83  | 0,68 - 4,95  | 0,23         |
| Prvi simptom artritis/artralgija  | 6        | 27 | 0,44  | 0,15 - 1,29  | 0,14         |
| Prehodna infekcija                | 13       | 47 | 0,37  | 0,13 - 1,06  | 0,07         |
| $\geq$ 1 relaps                   | 14       | 8  | 11,16 | 3,55 - 35,04 | 0,0001       |

OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, GI-gastrointestinalni

Logistička regresija predikcije pojave nefritisa u sklopu kliničke slike IgAV s obzirom na izmjerene laboratorijske vrijednosti na početku bolesti, ukazuje na porast vjerojatnosti nastanka nefritisa 9,7 puta (OR=9,75, 95 % CI 2,57-37,04, p=0,001) ukoliko je 24h proteinurija > 0,15 g/dan. Vjerojatnost nastanka nefritisa pada ukoliko su D-dimeri > 500 ug/L (tablica 5.20.).

Tablica 5.20. Logistička regresija predikcije pojave nefritisa s obzirom na laboratorijske vrijednosti\* na početku bolesti

|                               | NEFRITIS |    | OR   | 95 % CI      | P-vrijednost |
|-------------------------------|----------|----|------|--------------|--------------|
|                               | DA       | NE |      |              |              |
| SE > 20 mm/h                  | 9        | 24 | 0,97 | 0,35 – 2,67  | 0,95         |
| CRP > 5 mg/L                  | 12       | 34 | 0,90 | 0,33 – 2,49  | 0,84         |
| L > 15 ×10 <sup>9</sup> /L    | 3        | 7  | 1,21 | 0,28 – 5,20  | 0,79         |
| Hb < 115 g/L                  | 4        | 7  | 1,68 | 0,44 – 6,458 | 0,45         |
| Trc > 300 ×10 <sup>9</sup> /L | 3        | 14 | 0,49 | 0,13 – 1,97  | 0,33         |
| Fibrinogen > 4 g/L            | 4        | 12 | 0,80 | 0,23 – 2,85  | 0,74         |
| D-dimeri > 500 ug/L           | 14       | 51 | 0,23 | 0,06 – 0,86  | 0,03         |
| MPV > 10 fL                   | 15       | 36 | 1,08 | 0,33 – 3,58  | 0,89         |
| IgG > 15,7 g/L                | 1        | 1  | 2,85 | 0,17 – 47,73 | 0,47         |
| IgA > 2,36 g/L                | 8        | 13 | 2,13 | 0,77 – 6,24  | 0,17         |
| IgM > 2,4 g/L                 | 0        | 1  | 0,88 | 0,03 – 22,34 | 0,94         |
| 24h proteinurija > 0,15 g/dan | 9        | 4  | 9,75 | 2,57 – 37,04 | 0,001        |
| C3 < 0,83 g/L**               |          |    |      |              |              |
| C4 < 0,29 g/L                 | 13       | 27 | 2,41 | 0,46 – 12,61 | 0,3          |

\*\*nedovoljno podataka za analizu; \*granične (engl. *cutoff*) vrijednosti navedenih laboratorijskih analita odabrane su na temelju referentnih intervala preporučenih od strane Izvršnog odbora HKMB

OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C-reaktivni protein, Hb – hemoglobin, L – leukociti, Trc – trombociti, MPV- prosječni volumen trombocita, IgG – imunoglobulin G, IgA – imunoglobulin A, IgM – imunoglobulin M, C3 – komponenta komplementa C3, C4 – komponenta komplementa C4

### 5.3. ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgA VASKULITISOM I KONTROLA

Genotipske frekvencije svih analiziranih polimorfizama bile su u skladu s Hardy-Weinbergovom ravnotežom, kako u kontrolnoj skupini, tako i u ukupnom uzorku bolesnika s IgAV-om.

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgAV-om i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,73$ ) (tablica 5.21.).

Tablica 5.21. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgA vaskulitisom i kontrola

|      | Svi ispitanici |             | IgAV |             | Kontrole |             |
|------|----------------|-------------|------|-------------|----------|-------------|
| Alel | n              | Frekvencija | n    | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| C    | 339            | 73 %        | 120  | 74 %        | 219      | 73 %        |
| T    | 125            | 27 %        | 42   | 26 %        | 83       | 27 %        |

IgAV-IgA vaskulitis

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s obzirom na polimorfizam rs1045411. U kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota T/T polimorfizma rs1045411 s pojavom IgAV-a, omjer izgleda u odnosu na dominantnog homozigota C/C bio je 1,28 (95 % interval pouzdanosti 0,46-3,56). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot T/T i heterozigot C/T nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a ( $p=0,86$ ), kao ni recesivni homozigot T/T u odnosu na dominantnog homozigota C/C i heterozigota C/T u recesivnom modelu ( $p=0,63$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost C/T genotipa ( $p=0,93$ ) (tablica 5.22.).

Tablica 5.22. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV        | Kontrole     | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------|--------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | C/C     | 45 (55,6 %) | 82 (54,3 %)  | 1,00             | 0,89         |
|                 | C/T     | 30 (37 %)   | 55 (36,4 %)  | 1,01 (0,57-1,79) |              |
|                 | T/T     | 6 (7,4 %)   | 14 (9,3 %)   | 1,28 (0,46-3,56) |              |
| Dominantan      | C/C     | 45 (55,6 %) | 82 (54,3 %)  | 1,00             | 0,86         |
|                 | C/T-T/T | 36 (44,4 %) | 69 (45,7 %)  | 1,05 (0,61-1,81) |              |
| Recesivan       | C/C-C/T | 75 (92,6 %) | 137 (90,7 %) | 1,00             | 0,63         |
|                 | T/T     | 6 (7,4 %)   | 14 (9,3 %)   | 1,28 (0,47-3,46) |              |
| Superdominantan | C/C-T/T | 51 (63 %)   | 96 (63,6 %)  | 1,00             | 0,93         |
|                 | C/T     | 30 (37 %)   | 55 (36,4 %)  | 0,97 (0,56-1,70) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgAV-om i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,82$ ) (tablica 5.23.).

Tablica 5.23. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgA vaskulitisom i kontrola

|      | Svi ispitanici |             | IgAV |             | Kontrole |             |
|------|----------------|-------------|------|-------------|----------|-------------|
| Alel | n              | Frekvencija | n    | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| G    | 459            | 99 %        | 160  | 99 %        | 299      | 99 %        |
| A    | 5              | 1 %         | 2    | 1 %         | 3        | 1 %         |

IgAV-IgA vaskulitis

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s obzirom na polimorfizam rs1060348 ( $p=0,81$ ) (tablica 5.24.).

Tablica 5.24. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs10603481 za nastanak IgA vaskulitisa

| Genotip | IgAV        | Kontrola   | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|---------|-------------|------------|------------------|--------------|
| G/G     | 79 (97,5 %) | 148 (98 %) | 1,00             | 0,81         |
| A/G     | 2 (2,5 %)   | 3 (2 %)    | 0,80 (0,13-4,89) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgAV-om i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,54$ ) (tablica 5.25.).

Tablica 5.25. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgA vaskulitisom i kontrola

| Alel | Svi ispitanici |             | IgAV |             | kontrola |             |
|------|----------------|-------------|------|-------------|----------|-------------|
|      | n              | Frekvencija | n    | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| G    | 350            | 75 %        | 125  | 77 %        | 225      | 75 %        |
| C    | 114            | 25 %        | 37   | 23 %        | 77       | 25 %        |

IgAV-IgA vaskulitis

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s obzirom na polimorfizam rs2249825. U kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota C/C polimorfizma rs2249825 s pojavom IgAV-a, omjer izgleda u odnosu na dominantnog homozigota G/G bio je 1,16 (95 % interval pouzdanosti 0,41-3,29). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot C/C i heterozigot G/C nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a ( $p=0,48$ ), kao ni recesivni homozigot C/C u odnosu na dominantnog homozigota G/G i heterozigota G/C u recesivnom modelu ( $p=0,88$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost G/C genotipa ( $p=0,51$ ) (tablica 5.26.).

Tablica 5.26. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV        | Kontrole    | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------|-------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | G/G     | 50 (61,7 %) | 86 (57 %)   | 1,00             | 0,78         |
|                 | G/C     | 25 (30,9 %) | 53 (35,1 %) | 1,23 (0,68-2,22) |              |
|                 | C/C     | 6 (7,4 %)   | 12 (8 %)    | 1,16 (0,41-3,29) |              |
| Dominantan      | G/G     | 50 (61,7 %) | 86 (57 %)   | 1,00             | 0,48         |
|                 | G/C-C/C | 31 (38,3 %) | 65 (43 %)   | 1,22 (0,70-2,12) |              |
| Recesivan       | G/G-G/C | 75 (92,6 %) | 139 (92 %)  | 1,00             | 0,88         |
|                 | C/C     | 6 (7,4 %)   | 12 (8 %)    | 1,08 (0,39-2,99) |              |
| Superdominantan | G/G-C/C | 56 (69,1 %) | 98 (64,9 %) | 1,00             | 0,51         |
|                 | G/C     | 25 (30,9 %) | 53 (35,1 %) | 1,21 (0,68-2,16) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgAV-om i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,19$ ) (tablica 5.27.).

Tablica 5.27. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgA vaskulitisom i kontrola

|      |     | Svi ispitanici |     | IgAV        |     | Kontrole    |  |
|------|-----|----------------|-----|-------------|-----|-------------|--|
| Alel | n   | Frekvencija    | n   | Frekvencija | n   | Frekvencija |  |
| T    | 441 | 95 %           | 151 | 93 %        | 290 | 96 %        |  |
| delT | 23  | 5 %            | 11  | 7 %         | 12  | 4 %         |  |

IgAV-IgA vaskulitis

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s obzirom na polimorfizam rs41369348. U slučaju polimorfizma rs41369348, kodominantan i recesivan model nisu bili primjenjivi jer je izrazito mala frekvencija recesivnog homozigota delT/delT (samo kod jednog bolesnika s IgAV-om). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot delT/delT i heterozigot T/delT nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a ( $p=0,28$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost T/delT genotipa ( $p=0,43$ ) (tablica 5.28.).



Tablica 5.28. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip          | IgAV        | Kontrole    | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|------------------|-------------|-------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | T/T              | 71 (87,7 %) | 139 (92 %)  | 1,00             | 0,25         |
|                 | T/delT           | 9 (11,1 %)  | 12 (8 %)    | 0,68 (0,27-1,69) |              |
|                 | delT/delT        | 1 (1,2 %)   | 0 (0 %)     | 0,00 (0,00-NA)   |              |
| Dominantan      | T/T              | 71 (87,7 %) | 139 (92 %)  | 1,00             | 0,28         |
|                 | T/delT-delT/delT | 10 (12,3 %) | 12 (8 %)    | 0,61 (0,25-1,49) |              |
| Recesivan       | T/T-T/delT       | 80 (98,8 %) | 151 (100 %) | 1,00             | 0,15         |
|                 | delT/delT        | 1 (1,2 %)   | 0 (0 %)     | 0,00 (0,00-NA)   |              |
| Superdominantan | T/T-delT/delT    | 72 (88,9 %) | 139 (92 %)  | 1,00             | 0,43         |
|                 | T/delT           | 9 (11,1 %)  | 12 (8 %)    | 0,69 (0,28-1,72) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA- neprimjenjivo

#### 5.4.ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgA VASKULITISOM S I BEZ NEFRITISA

Genotipske frekvencije svih analiziranih polimorfizama bile su u skladu s Hardy-Weinbergovom ravnotežom, kako u skupini bolesnika s IgAV-om s nefritisom, tako i u skupini bez nefritisa.

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgAV-om s nefritisom i bez nefritisa, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,88$ ) (tablica 5.29.).

Tablica 5.29. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez nefritisa

| Alel | IgAV |             | IgAV s nefritisom |             | IgAV bez nefritisa |             |
|------|------|-------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                 | Frekvencija | n                  | Frekvencija |
| C    | 120  | 74 %        | 33                | 75 %        | 87                 | 74 %        |
| T    | 42   | 26 %        | 11                | 25 %        | 31                 | 26 %        |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući skupine bolesnika s IgAV-om s i bez nefritisa s obzirom na polimorfizam rs1045411, u kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota T/T s pojavom nefritisa, omjer izgleda u odnosu na dominantnog homozigota C/C bio je 0,81 (95 % interval pouzdanosti 0,13-4,99). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot T/T i heterozigot C/T nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a s nefritisom ( $p=0,70$ ), kao ni recesivni homozigot T/T u odnosu na dominantnog homozigota C/C i heterozigota C/T u recesivnom modelu ( $p=0,73$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost C/T genotipa ( $p=0,55$ ) (tablica 5.30.).

Tablica 5.30. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak nefritisa kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s nefritisom | IgAV bez nefritisa | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------------|--------------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | C/C     | 13 (59,1 %)       | 32 (54,2 %)        | 1,00             | 0,82         |
|                 | C/T     | 7 (31,8 %)        | 23 (39 %)          | 1,33 (0,46-3,87) |              |
|                 | T/T     | 2 (9,1 %)         | 4 (6,8 %)          | 0,81 (0,13-4,99) |              |
| Dominantan      | C/C     | 13 (59,1 %)       | 32 (54,2 %)        | 1,00             | 0,70         |
|                 | C/T-T/T | 9 (40,9 %)        | 27 (45,8 %)        | 1,22 (0,45-3,29) |              |
| Recesivan       | C/C-C/T | 20 (90,9 %)       | 55 (93,2 %)        | 1,00             | 0,73         |
|                 | T/T     | 2 (9,1 %)         | 4 (6,8 %)          | 0,73 (0,12-4,28) |              |
| Superdominantan | C/C-T/T | 15 (68,2 %)       | 36 (61 %)          | 1,00             | 0,55         |
|                 | C/T     | 7 (31,8 %)        | 23 (39 %)          | 1,37 (0,48-3,87) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgAV-om s nefritisom i bez nefritisa, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,68$ ) (tablica 5.31.).

Tablica 5.31. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez nefritisa

| Alel | IgAV |             | IgAV s nefritisom |             | IgAV bez nefritisa |             |
|------|------|-------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                 | Frekvencija | n                  | Frekvencija |
| G    | 160  | 99 %        | 44                | 100 %       | 116                | 98 %        |
| A    | 2    | 1 %         | 0                 | 0 %         | 2                  | 2 %         |

IgAV-IgA vaskulitis

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s nefritisom s obzirom na polimorfizam rs1065411 uspoređujući bolesnike s IgAV-om s nefritisom i bez nefritisa (tablica 5.32.).

Tablica 5.32. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1065411 za nastanak nefritisa kod IgA vaskulitisa

| Genotip | IgAV s nefritisom | IgAV bez nefritisa | OR (95 % CI) | P-vrijednost |
|---------|-------------------|--------------------|--------------|--------------|
| G/G     | 22 (100 %)        | 57 (96,6 %)        | 1,00         | 0,26         |
| G/A     | 0 (0 %)           | 2 (3,4 %)          | NA (0.00-NA) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA- neprimjenjivo

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgAV-om s nefritisom i bez nefritisa, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,40$ ) (tablica 5.33.).

Tablica 5.33. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez nefritisa

| Alel | IgAV |             | IgAV s nefritisom |             | IgAV bez nefritisa |             |
|------|------|-------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                 | Frekvencija | n                  | Frekvencija |
| G    | 125  | 77 %        | 36                | 82 %        | 89                 | 75 %        |
| C    | 37   | 23 %        | 8                 | 18 %        | 29                 | 25 %        |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući skupine bolesnika s IgAV-om s i bez nefritisa s obzirom na polimorfizam rs2249825, u kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota C/C polimorfizma rs2249825 s pojavom IgAV-a s nefritisom, omjer izgleda u odnosu na dominantnog homozigota G/G bio je 0,94 (95 % interval pouzdanosti 0,16-5,68). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot C/C i heterozigot G/C nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a s nefritisom ( $p=0,21$ ), kao ni recesivni homozigot C/C u odnosu na dominantnog homozigota G/G i heterozigota G/C u recesivnom modelu ( $p=0,73$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost G/C genotipa ( $p=0,12$ ) (tablica 5.34.).

Tablica 5.34. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak nefritisa kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s nefritisom | IgAV bez nefritisa | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------------|--------------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | G/G     | 16 (72,7 %)       | 34 (57,6 %)        | 1,00             | 0,30         |
|                 | G/C     | 4 (18,2 %)        | 21 (35,6 %)        | 2,47 (0,73-8,40) |              |
|                 | C/C     | 2 (9,1 %)         | 4 (6,8 %)          | 0,94 (0,16-5,68) |              |
| Dominantan      | G/G     | 16 (72,7 %)       | 34 (57,6 %)        | 1,00             | 0,21         |
|                 | G/C-C/C | 6 (27,3 %)        | 25 (42,4 %)        | 1,96 (0,67-5,72) |              |
| Recesivan       | G/G-G/C | 20 (90,9 %)       | 55 (93,2 %)        | 1,00             | 0,73         |
|                 | C/C     | 2 (9,1 %)         | 4 (6,8 %)          | 0,73 (0,12-4,28) |              |
| Superdominantan | G/G-C/C | 18 (81,8 %)       | 38 (64,4 %)        | 1,00             | 0,12         |
|                 | G/C     | 4 (18,2 %)        | 21 (35,6 %)        | 2,49 (0,74-8,32) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgAV-om s nefritisom i bez nefritisa, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,99$ ) (tablica 5.35.).

Tablica 5.35. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez nefritisa

| Alel | IgAV |             | IgAV s nefritisom |             | IgAV bez nefritisa |             |
|------|------|-------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                 | Frekvencija | n                  | Frekvencija |
| T    | 151  | 93 %        | 41                | 93 %        | 110                | 93 %        |
| delT | 11   | 7 %         | 3                 | 7 %         | 8                  | 7 %         |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući skupine bolesnika s IgAV-om s i bez nefritisa s obzirom na polimorfizam rs41369348, u dominantnom modelu nasljeđivanja recesivni homozigot delT/delT i heterozigot T/delT nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a ( $p=0,83$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost T/delT genotipa ( $p=0,66$ ). Kodominantan i recesivan model nisu bili primjenjivi jer je izrazito mala frekvencija recesivnog homozigota delT/delT (samo kod jednog bolesnika s IgAV-om bez nefritisa) (tablica 5.36.).

Tablica 5.36. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak nefritisa kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip          | IgAV s nefritisom | IgAV bez nefritisa | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | T/T              | 19 (86,4 %)       | 52 (88,1 %)        | 1,00             | 0,67         |
|                 | T/delT           | 3 (13,6 %)        | 6 (10,2 %)         | 0,73 (0,17-3,22) |              |
|                 | delT/delT        | 0 (0 %)           | 1 (1,7 %)          | NA (0,00-NA)     |              |
| Dominantan      | T/T              | 19 (86,4 %)       | 52 (88,1 %)        | 1,00             | 0,83         |
|                 | T/delT-delT/delT | 3 (13,6 %)        | 7 (11,9 %)         | 0,85 (0,20-3,64) |              |
| Recesivan       | T/T-T/delT       | 22 (100 %)        | 58 (98,3 %)        | 1,00             | 0,42         |
|                 | delT/delT        | 0 (0 %)           | 1 (1,7 %)          | NA (0,00-NA)     |              |
| Superdominantan | T/T-delT/delT    | 19 (86,4 %)       | 53 (89,8 %)        | 1,00             | 0,66         |
|                 | T/delT           | 3 (13,6 %)        | 6 (10,2 %)         | 0,72 (0,16-3,16) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA- neprimjenjivo

#### 5.5.ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgA VASKULITISOM S I BEZ GASTROINTESTINALNIH SIMPTOMA

Genotipske frekvencije svih analiziranih polimorfizama bile su u skladu s Hardy-Weinbergovom ravnotežom, kako u skupini bolesnika s IgAV-om s GI, tako i u skupini bez GI simptoma ( $p>0,05$ ).

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s GI simptomima i bez GI simptoma, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,84$ ) (tablica 5.37.).

Tablica 5.37. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez gastrointestinalnih simptoma

| Alel | IgAV |             | IgAV s GI simptomima |             | IgAV bez GI simptoma |             |
|------|------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                    | Frekvencija | n                    | Frekvencija |
| C    | 120  | 74 %        | 35                   | 73 %        | 85                   | 75 %        |
| T    | 42   | 26 %        | 13                   | 27 %        | 29                   | 25 %        |

IgAV-IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni

Uspoređujući skupine bolesnika s IgAV-om s i bez GI simptoma s obzirom na polimorfizam rs1045411, u superdominantnom modelu nasljeđivanja heterozigot C/T je imao 64 % manje izgleda za razvoj GI simptoma u sklopu IgAV-a ( $p=0,04$ ,  $p=0,05$ ). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot T/T i heterozigot C/T nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a s GI simptomima ( $p=0,25$ ). Kodominantni i recesivni model nisu ovdje bili primjenjivi (tablica 5.38.).

Tablica 5.38. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak gastrointestinalnih simptoma kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s GI simptomima | IgAV bez GI simptoma | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|----------------------|----------------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | C/C     | 11 (45,8 %)          | 34 (59,6 %)          | 1,00             | 0,03         |
|                 | C/T     | 13 (54,2 %)          | 17 (29,8 %)          | 0,42 (0,16-1,14) |              |
|                 | T/T     | 0 (0 %)              | 6 (10,5 %)           | NA (0,00-NA)     |              |
| Dominantan      | C/C     | 11 (45,8 %)          | 34 (59,6 %)          | 1,00             | 0,25         |
|                 | C/T-T/T | 13 (54,2 %)          | 23 (40,4 %)          | 0,57 (0,22-1,50) |              |
| Recesivan       | C/C-C/T | 24 (100 %)           | 51 (89,5 %)          | 1,00             | 0,04         |
|                 | T/T     | 0 (0 %)              | 6 (10,5 %)           | NA (0,00-NA)     |              |
| Superdominantan | C/C-T/T | 11 (45,8 %)          | 40 (70,2 %)          | 1,00             | 0,04         |
|                 | C/T     | 13 (54,2 %)          | 17 (29,8 %)          | 0,36 (0,13-0,96) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA-neprijemljivo

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgAV-om s GI simptomima i bez GI simptoma, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,62$ ) (tablica 5.39.).

Tablica 5.39. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez gastrointestinalnih simptoma

| Alel | IgAV |             | IgAV s GI simptomima |             | IgAV bez GI simptoma |             |
|------|------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                    | Frekvencija | n                    | Frekvencija |
| G    | 160  | 99 %        | 48                   | 100 %       | 112                  | 98 %        |
| A    | 2    | 1 %         | 0                    | 0 %         | 2                    | 2 %         |

IgAV-IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni



Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s GI simptomima s obzirom na polimorfizam rs1065411 uspoređujući bolesnike s IgAV-om s GI simptomima i bez GI simptoma (tablica 5.40.).

Tablica 5.40. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1065411 za nastanak gastrointestinalnih simptoma kod IgA vaskulitisa

| Genotip | IgAV s GI simptomima | IgAV bez GI simptoma | OR (95 % CI) | P-vrijednost |
|---------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|
| G/G     | 24 (100 %)           | 55 (96,5 %)          | 1,00         | 0,23         |
| G/A     | 0 (0 %)              | 2 (3,5 %)            | NA (0,00-NA) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, GI- gastrointestinalni, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA- neprimjenjivo

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgAV-om s GI simptomima i bez GI simptoma, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,71$ ) (tablica 5.41.).

Tablica 5.41. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez gastrointestinalnih simptoma

| Alel | IgAV |             | IgAV s GI simptomima |             | IgAV bez GI simptoma |             |
|------|------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                    | Frekvencija | n                    | Frekvencija |
| G    | 125  | 77 %        | 38                   | 79 %        | 87                   | 76 %        |
| C    | 37   | 23 %        | 10                   | 21 %        | 27                   | 24 %        |

IgAV-IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni

Uspoređujući skupine bolesnika s IgAV-om s i bez GI simptoma s obzirom na polimorfizam rs2249825, u dominantnom modelu recesivni homozigot C/C i heterozigot G/C nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a s GI simptomima ( $p=0,68$ ). Superdominantnim

modelom nije dokazana moguća prednost G/C genotipa ( $p=0,18$ ). Kodominantni i recesivni model nisu ovdje bili primjenjivi (tablica 5.42.).

Tablica 5.42. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak gastrointestinalnih simptoma kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s GI simptomima | IgAV bez GI simptoma | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|----------------------|----------------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | G/G     | 14 (58,3 %)          | 36 (63,2 %)          | 1,00             | 0,06         |
|                 | G/C     | 10 (41,7 %)          | 15 (26,3 %)          | 0,58 (0,21-1,60) |              |
|                 | C/C     | 0 (0 %)              | 6 (10,5 %)           | NA (0,00-NA)     |              |
| Dominantan      | G/G     | 14 (58,3 %)          | 36 (63,2 %)          | 1,00             | 0,68         |
|                 | G/C-C/C | 10 (41,7 %)          | 21 (36,8 %)          | 0,82 (0,31-2,16) |              |
| Recesivan       | G/G-G/C | 24 (100 %)           | 51 (89,5 %)          | 1,00             | 0,04         |
|                 | C/C     | 0 (0 %)              | 6 (10,5 %)           | NA (0,00-NA)     |              |
| Superdominantan | G/G-C/C | 14 (58,3 %)          | 42 (73,7 %)          | 1,00             | 0,18         |
|                 | G/C     | 10 (41,7 %)          | 15 (26,3 %)          | 0,50 (0,18-1,36) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA-neprimjenjivo

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgAV-om s i bez GI simptoma, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,4$ ) (tablica 5.43.).

Tablica 5.43. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez gastrointestinalnih simptoma

| Alel | IgAV |             | IgAV s GI simptomima |             | IgAV bez GI simptoma |             |
|------|------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                    | Frekvencija | n                    | Frekvencija |
| T    | 151  | 93 %        | 46                   | 96 %        | 105                  | 92 %        |
| delT | 11   | 7 %         | 2                    | 4 %         | 9                    | 8 %         |

IgAV-IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni

Uspoređujući skupine bolesnika s IgAV-om s i bez GI simptoma s obzirom na polimorfizam rs41369348, u dominantnom modelu naljeđivanja, recesivni homozigot delT i heterozigot T/delT nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a ( $p=0,46$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost T/delT genotipa ( $p=0,60$ ). Kodominantan i recesivan model nisu bili primjenjivi jer je izrazito mala frekvencija recesivnog homozigota (samo kod jednog bolesnika s IgAV-om bez GI simptoma) (tablica 5.44.).

Tablica 5.44. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak gastrointestinalnih simptoma kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip          | IgAV s GI simptomima | IgAV bez GI simptoma | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|------------------|----------------------|----------------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | T/T              | 22 (91,7 %)          | 49 (86 %)            | 1,00             | 0,60         |
|                 | T/delT           | 2 (8,3 %)            | 7 (12,3 %)           | 1,57 (0,30-8,18) |              |
|                 | delT/delT        | 0 (0 %)              | 1 (1,8 %)            | NA (0,00-NA)     |              |
| Dominantan      | T/T              | 22 (91,7 %)          | 49 (86 %)            | 1,00             | 0,46         |
|                 | T/delT-delT/delT | 2 (8,3 %)            | 8 (14 %)             | 1,80 (0,35-9,16) |              |
| Recesivan       | T/T-T/delT       | 24 (100 %)           | 56 (98,2 %)          | 1,00             | 0,40         |
|                 | delT/delT        | 0 (0 %)              | 1 (1,8 %)            | NA (0,00-NA)     |              |
| Superdominantan | T/T-delT/delT    | 22 (91,7 %)          | 50 (87,7 %)          | 1,00             | 0,60         |
|                 | T/delT           | 2 (8,3 %)            | 7 (12,3 %)           | 1,54 (0,30-8,02) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA-neprijemljivo

#### 5.6.ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAV-om S I BEZ GENERALIZIRANOG OSIPA

Genotipske frekvencije svih analiziranih polimorfizama bile su u skladu s Hardy-Weinbergovom ravnotežom, kako u skupini bolesnika s IgAV-om s generaliziranim osipom, tako i u skupini bez generaliziranog osipa.

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s i bez generaliziranog osipa, dokazana je statistički značajna razlika ( $p=0,01$ ). Nositelji alela T

polimorfizma rs1045411 imaju 2,45 puta veću vjerojatnost od razvoja generaliziranog osipa u sklopu IgAV (OR 2,45; 95 % CI 1,95-5,03) (tablica 5.45.).

Tablica 5.45. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez generaliziranog osipa

| Alel | IgAV |             | IgAV s generaliziranim osipom |             | IgAV bez generaliziranog osipa |             |
|------|------|-------------|-------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                             | Frekvencija | n                              | Frekvencija |
| C    | 120  | 74 %        | 45                            | 64 %        | 75                             | 82 %        |
| T    | 42   | 26 %        | 25                            | 36 %        | 17                             | 18 %        |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući skupine bolesnika s IgAV-om s i bez generaliziranog osipa u kodominantnom modelu nasljeđivanja, recesivni homozigot T/T polimorfizma rs1045411 imao je 90 % manje izgleda za razvoj generaliziranog osipa u sklopu IgAV-a ( $p=0,04$ ,  $p=0,05$ ). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot T/T i heterozigot C/T polimorfizma rs1045411 imali su 60 % manje izgleda za razvoj generaliziranog osipa u sklopu IgAV-a ( $p=0,04$ ,  $p=0,05$ ) (tablica 5.46.).

Tablica 5.46. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak generaliziranog osipa kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s generaliziranim osipom | IgAV bez generaliziranog osipa | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | C/C     | 15 (42,9 %)                   | 30 (65,2 %)                    | 1,00             | 0,04         |
|                 | C/T     | 15 (42,9 %)                   | 15 (32,6 %)                    | 0,50 (0,19-1,29) |              |
|                 | T/T     | 5 (14,3 %)                    | 1 (2,2 %)                      | 0,10 (0,01-0,93) |              |
| Dominantan      | C/C     | 15 (42,9 %)                   | 30 (65,2 %)                    | 1,00             | 0,04         |
|                 | C/T-T/T | 20 (57,1 %)                   | 16 (34,8 %)                    | 0,40 (0,16-0,99) |              |
| Recesivan       | C/C-C/T | 30 (85,7 %)                   | 45 (97,8 %)                    | 1,00             | 0,04         |
|                 | T/T     | 5 (14,3 %)                    | 1 (2,2 %)                      | 0,13 (0,01-1,20) |              |
| Superdominantan | C/C-T/T | 20 (57,1 %)                   | 31 (67,4 %)                    | 1,00             | 0,34         |
|                 | C/T     | 15 (42,9 %)                   | 15 (32,6 %)                    | 0,65 (0,26-1,60) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgAV-om s i bez generaliziranog osipa, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,86$ ) (tablica 5.47.).

Tablica 5.47. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez generaliziranog osipa

|      | IgAV |             | IgAV s generaliziranim osipom |             | IgAV bez generaliziranog osipa |             |
|------|------|-------------|-------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| Alel | n    | Frekvencija | n                             | Frekvencija | n                              | Frekvencija |
| G    | 160  | 99 %        | 69                            | 99 %        | 91                             | 99 %        |
| A    | 2    | 1 %         | 1                             | 1 %         | 1                              | 1 %         |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući bolesnike s IgAV-om s i bez generaliziranog osipa, nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak generaliziranog osipa s obzirom na polimorfizam rs1065411 (tablica 5.48.).

Tablica 5.48. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1065411 za nastanak generaliziranog osipa kod IgA vaskulitisa

| Genotip | IgAV s generaliziranim osipom | IgAV bez generaliziranog osipa | OR (95 % CI)      | P-vrijednost |
|---------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------|
| G/G     | 34 (97,1 %)                   | 45 (97,8 %)                    | 1,00              | 0,85         |
| G/A     | 1 (2,9 %)                     | 1 (2,2 %)                      | 0,76 (0,05-12,52) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgAV-om s i bez generaliziranog osipa, dokazana je statistički značajna razlika ( $p=0,01$ ). Nositelji alela C polimorfizma rs2249825 imaju 2,7 puta veću vjerojatnost od razvoja generaliziranog osipa u sklopu IgAV (OR 2,73; 95 % CI 1,28-5,81) (tablica 5.49.).

Tablica 5.49. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez generaliziranog osipa

| Alel | IgAV |             | IgAV s generaliziranim osipom |             | IgAV bez generaliziranog osipa |             |
|------|------|-------------|-------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                             | Frekvencija | n                              | Frekvencija |
| G    | 125  | 77 %        | 47                            | 67 %        | 78                             | 85 %        |
| C    | 37   | 23 %        | 23                            | 33 %        | 14                             | 15 %        |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući skupine bolesnika s IgAV-om s i bez generaliziranog osipa, u kodominantnom modelu nasljeđivanja recesivni homozigot C/C polimorfizma rs2249825 imao je 90 % manje izgleda za razvoj generaliziranog osipa u sklopu IgAV-a ( $p=0,04$ ,  $p=0,05$ ). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot C/C i heterozigot G/C imali su 63 % manje izgleda za razvoj generaliziranog osipa u sklopu IgAV-a ( $p=0,03$ ,  $p=0,05$ ). Kada se promatrao recesivni model nasljeđivanja, recesivni homozigot C/C imao je 87 % manje izgleda za razvoj generaliziranog osipa u sklopu IgAV-a ( $p=0,03$ ,  $p=0,05$ ) (tablica 5.50.).

Tablica 5.50. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak generaliziranog osipa kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s generaliziranim osipom | IgAV bez generaliziranog osipa | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | G/G     | 17 (48,6 %)                   | 33 (71,7 %)                    | 1,00             | 0,04         |
|                 | G/C     | 13 (37,1 %)                   | 12 (26,1 %)                    | 0,48 (0,18-1,27) |              |
|                 | C/C     | 5 (14,3 %)                    | 1 (2,2 %)                      | 0,10 (0,01-0,95) |              |
| Dominantan      | G/G     | 17 (48,6 %)                   | 33 (71,7 %)                    | 1,00             | 0,03         |
|                 | G/C-C/C | 18 (51,4 %)                   | 13 (28,3 %)                    | 0,37 (0,15-0,94) |              |
| Recesivan       | G/G-G/C | 30 (85,7 %)                   | 45 (97,8 %)                    | 1,00             | 0,04         |
|                 | C/C     | 5 (14,3 %)                    | 1 (2,2 %)                      | 0,13 (0,01-1,20) |              |
| Superdominantan | G/G-C/C | 22 (62,9 %)                   | 34 (73,9 %)                    | 1,00             | 0,29         |
|                 | G/C     | 13 (37,1 %)                   | 12 (26,1 %)                    | 0,60 (0,23-1,55) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgAV-om s i bez generaliziranog osipa, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,60$ ) (tablica 5.51.).

Tablica 5.51. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez generaliziranog osipa

| Alel | IgAV |             | IgAV s generaliziranim osipom |             | IgAV bez generaliziranog osipa |             |
|------|------|-------------|-------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                             | Frekvencija | n                              | Frekvencija |
| T    | 151  | 93 %        | 68                            | 97          | 83                             | 99 %        |
| delT | 11   | 7 %         | 2                             | 3 %         | 9                              | 1 %         |

IgAV-IgA vaskulitis

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s generaliziranim osipom s obzirom na polimorfizam rs41369348 uspoređujući bolesnike s IgAV-om s i bez generaliziranog osipa (tablica 5.52.).

Tablica 5.52. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak generaliziranog osipa kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip          | IgAV s generaliziranim osipom | IgAV bez generaliziranog osipa | OR (95 % CI)      | P-vrijednost |
|-----------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------|
| Kodominantan    | T/T              | 33 (94,3 %)                   | 38 (82,6 %)                    | 1,00              | 0,20         |
|                 | T/delT           | 2 (5,7 %)                     | 7 (15,2 %)                     | 3,04 (0,59-15,66) |              |
|                 | delT/delT        | 0 (0 %)                       | 1 (2,2 %)                      | NA (0,00-NA)      |              |
| Dominantan      | T/T              | 33 (94,3 %)                   | 38 (82,6 %)                    | 1,00              | 0,10         |
|                 | T/delT-delT/delT | 2 (5,7 %)                     | 8 (17,4 %)                     | 3,47 (0,69-17,52) |              |
| Recesivan       | T/T-T/delT       | 35 (100 %)                    | 45 (97,8 %)                    | 1,00              | 0,29         |
|                 | delT/delT        | 0 (0 %)                       | 1 (2,2 %)                      | NA (0,00-NA)      |              |
| Superdominantan | T/T-delT/delT    | 33 (94,3 %)                   | 39 (84,8 %)                    | 1,00              | 0,16         |
|                 | T/delT           | 2 (5,7 %)                     | 7 (15,2 %)                     | 2,96 (0,58-15,24) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA- neprimjenjivo

#### 5.7. ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAV-om S I BEZ ARTRITISA/ARTRALGIJA

Genotipske frekvencije svih analiziranih polimorfizama bile su u skladu s Hardy-Weinbergovom ravnotežom, kako u skupini bolesnika s IgAV-om s artritism/artralgijom, tako i u skupini bez artritisa/artralgijsa.

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s i bez artritisa/artralgijsa, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,65$ ) (tablica 5.53.).



Tablica 5.53. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez artritisa/artralgija

|      |     | IgAV        |    | IgAV s artritisom/artralgijom |    | IgAV bez artritisa/artralgija |  |
|------|-----|-------------|----|-------------------------------|----|-------------------------------|--|
| Alel | n   | Frekvencija | n  | Frekvencija                   | n  | Frekvencija                   |  |
| C    | 120 | 74 %        | 89 | 73 %                          | 31 | 78 %                          |  |
| T    | 42  | 26 %        | 33 | 27 %                          | 9  | 22 %                          |  |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući bolesnike s IgAV-om s i bez artritisa/artralgija s obzirom na polimorfizam rs1045411, u kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota T/T s pojavom artritisa/artralgija, omjer izgleda u odnosu na dominantnog homozigota bio je 1,23 (95 % interval pouzdanosti 0,2-7,56). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot T/T i heterozigot C/T nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj artritisa/artralgija ( $p=0,32$ ), kao ni recesivni homozigot T/T u odnosu na dominantnog homozigota C/C i heterozigota C/T u recesivnom modelu ( $p=0,62$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost C/T genotipa ( $p=0,19$ ) (tablica 5.54.).

Tablica 5.54. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak artritisa/artralgija kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s artritisom/artralgijom | IgAV bez artritisom/artralgijama | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------------------------|----------------------------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | C/C     | 32 (52,5 %)                   | 13 (65 %)                        | 1,00             | 0,41         |
|                 | C/T     | 25 (41 %)                     | 5 (25 %)                         | 0,49 (0,15-1,56) |              |
|                 | T/T     | 4 (6,6 %)                     | 2 (10 %)                         | 1,23 (0,20-7,56) |              |
| Dominantan      | C/C     | 32 (52,5 %)                   | 13 (65 %)                        | 1,00             | 0,32         |
|                 | C/T-T/T | 29 (47,5 %)                   | 7 (35 %)                         | 0,59 (0,21-1,69) |              |
| Recesivan       | C/C-C/T | 57 (93,4 %)                   | 18 (90 %)                        | 1,00             | 0,62         |
|                 | T/T     | 4 (6,6 %)                     | 2 (10 %)                         | 1,58 (0,27-9,37) |              |
| Superdominantan | C/C-T/T | 36 (59 %)                     | 15 (75 %)                        | 1,00             | 0,19         |
|                 | C/T     | 25 (41 %)                     | 5 (25 %)                         | 0,48 (0,15-1,49) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgAV-om s i bez artritisa/artralgijs, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,65$ ) (tablica 5.55.).

Tablica 5.55. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez artritisa/artralgijs

| Alel | IgAV |             | IgAV s artritism/artralgijsom |             | IgAV bez artritisa/artralgijsa |             |
|------|------|-------------|-------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
|      | n    | Frekvencija | n                             | Frekvencija | n                              | Frekvencija |
| G    | 160  | 99 %        | 120                           | 98 %        | 40                             | 100 %       |
| A    | 2    | 1 %         | 2                             | 2 %         | 0                              | 0 %         |

IgAV-IgA vaskulitis

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s artritism/artralgijsom s obzirom na polimorfizam rs1065411 uspoređujući bolesnike s IgAV-om s i bez artritisa/artralgijsa (tablica 5.56.).

Tablica 5.56. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1065411 za nastanak artritisa/artralgijsa kod IgA vaskulitisa

| Genotip | IgAV s artritism/artralgijsom | IgAV bez artritisa/artralgijsa | OR (95 % CI)   | P-vrijednost |
|---------|-------------------------------|--------------------------------|----------------|--------------|
| G/G     | 59 (96,7 %)                   | 20 (100 %)                     | 1,00           | 0,28         |
| G/A     | 2 (3,3 %)                     | 0 (0 %)                        | 0,00 (0,00-NA) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA- neprimjenjivo

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgAV-om s i bez artritisa/artralgijsa, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,85$ ) (tablica 5.57.).

Tablica 5.57. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez artritisa/artralgija

|      |     | IgAV        |    | IgAV s artritisom/artralgijom |    | IgAV bez artritisa/artralgija |  |
|------|-----|-------------|----|-------------------------------|----|-------------------------------|--|
| Alel | n   | Frekvencija | n  | Frekvencija                   | n  | Frekvencija                   |  |
| G    | 125 | 77 %        | 95 | 78 %                          | 30 | 75 %                          |  |
| C    | 37  | 23 %        | 27 | 22 %                          | 10 | 25 %                          |  |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući skupine bolesnika s IgAV-om s i bez artritisa/artralgija s obzirom na polimorfizam rs2249825, u kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota C/C s pojavom artritisa/artralgije, omjer izgleda u odnosu na dominantnog homozigota G/G bio je 1,58 (95 % interval pouzdanosti 0,26-9,75,  $p=0,88$ ). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot C/C i heterozigot G/C nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj artritisa/artralgije ( $p=0,85$ ), kao ni recesivni homozigot C/C u odnosu na dominantnog homozigota G/G i heterozigota G/C u recesivnom modelu ( $p=0,62$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost G/C genotipa ( $p=0,92$ ) (tablica 5.58.).

Tablica 5.58. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak artritisa/artralgija kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s artritisom/artralgijom | IgAV bez artritisa/artralgija | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | G/G     | 38 (62,3 %)                   | 12 (60 %)                     | 1,00             | 0,88         |
|                 | G/C     | 19 (31,1 %)                   | 6 (30 %)                      | 1,00 (0,32-3,08) |              |
|                 | C/C     | 4 (6,6 %)                     | 2 (10 %)                      | 1,58 (0,26-9,75) |              |
| Dominantan      | G/G     | 38 (62,3 %)                   | 12 (60 %)                     | 1,00             | 0,85         |
|                 | G/C-C/C | 23 (37,7 %)                   | 8 (40 %)                      | 1,10 (0,39-3,10) |              |
| Recesivan       | G/G-G/C | 57 (93,4 %)                   | 18 (90 %)                     | 1,00             | 0,62         |
|                 | C/C     | 4 (6,6 %)                     | 2 (10 %)                      | 1,58 (0,27-9,37) |              |
| Superdominantan | G/G-C/C | 42 (68,8 %)                   | 14 (70 %)                     | 1,00             | 0,92         |
|                 | G/C     | 19 (31,1 %)                   | 6 (30 %)                      | 0,95 (0,32-2,84) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgAV-om s i bez artritisa/artralgija, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,18$ ) (tablica 5.59.).

Tablica 5.59. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgA vaskulitisom s i bez artritisa/artralgija

|      |     | IgAV        |     | IgAV s artritism/artralgijama |    | IgAV bez artritisa/artralgija |  |
|------|-----|-------------|-----|-------------------------------|----|-------------------------------|--|
| Alel | n   | Frekvencija | n   | Frekvencija                   | n  | Frekvencija                   |  |
| T    | 151 | 93 %        | 112 | 92 %                          | 39 | 98 %                          |  |
| delT | 11  | 7 %         | 10  | 8 %                           | 1  | 2 %                           |  |

IgAV-IgA vaskulitis

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s artritism/artralgijom s obzirom na polimorfizam rs41369348 uspoređujući bolesnike s IgAV-om s i bez artritisa/artralgija (tablica 5.60.).

Tablica 5.60. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak artritisa/artralgija kod IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip          | IgAV s artritism/artralgijom | IgAV bez artritisa/artalgija | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | T/T              | 52 (85,2 %)                  | 19 (95 %)                    | 1,00             | 0,41         |
|                 | T/delT           | 8 (13,1 %)                   | 1 (5 %)                      | 0,34 (0,04-2,92) |              |
|                 | delT/delT        | 1 (1,6 %)                    | 0 (0 %)                      | 0,00 (0,00-NA)   |              |
| Dominantan      | T/T              | 52 (85,2 %)                  | 19 (95 %)                    | 1,00             | 0,21         |
|                 | T/delT-delT/delT | 9 (14,8 %)                   | 1 (5 %)                      | 0,30 (0,04-2,56) |              |
| Recesivan       | T/T-T/delT       | 60 (98,4 %)                  | 20 (100 %)                   | 1,00             | 0,45         |
|                 | delT/delT        | 1 (1,6 %)                    | 0 (0 %)                      | 0,00 (0,00-NA)   |              |
| Superdominantan | T/T-delT/delT    | 53 (86,9 %)                  | 19 (95 %)                    | 1,00             | 0,28         |
|                 | T/delT           | 8 (13,1 %)                   | 1 (5 %)                      | 0,35 (0,04-2,98) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA- neprimjenjivo

5.8. ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAVN-om I KONTROLA

Genotipske frekvencije svih analiziranih polimorfizama bile su u skladu s Hardy-Weinbergovom ravnotežom, kako u kontrolnoj skupini, tako i u ukupnom uzorku bolesnika s IgAVN-om.

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgAVN-om i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,47$ ) (tablica 5.61.).

Tablica 5.61. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s nefritisom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

| Alel | IgAVN+kontrole |             | IgAVN |             | Kontrole |             |
|------|----------------|-------------|-------|-------------|----------|-------------|
|      | n              | Frekvencija | n     | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| C    | 252            | 73 %        | 33    | 75 %        | 219      | 73 %        |
| T    | 94             | 27 %        | 11    | 25 %        | 83       | 27 %        |

IgAVN-nefritis u sklopu IgA vaskulitisa

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAVN-a s obzirom na polimorfizam rs1045411. U kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota T/T s pojavom IgAVN-a, omjer izgleda u odnosu na dominantnog homozigota C/C bio je 1,11 (95 % interval pouzdanosti 0,23-5,46). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot T/T i heterozigot C/T nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAVN-a ( $p=0,67$ ), kao ni recesivni homozigot T/T u odnosu na dominantnog homozigota C/C i heterozigota C/T u recesivnom modelu ( $p=0,98$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost C/T ( $p=0,67$ ) (tablica 5.62.).

Tablica 5.62. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak IgA vaskulitisa s nefritisom

| Model           | Genotip | IgAVN       | kontrole     | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------|--------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | C/C     | 13 (59,1 %) | 82 (54,3 %)  | 1,00             | 0,91         |
|                 | C/T     | 7 (31,8 %)  | 55 (36,4 %)  | 1,25 (0,47-3,32) |              |
|                 | T/T     | 2 (9,1 %)   | 14 (9,3 %)   | 1,11 (0,23-5,46) |              |
| Dominantan      | C/C     | 13 (59,1 %) | 82 (54,3 %)  | 1,00             | 0,67         |
|                 | C/T-T/T | 9 (40,9 %)  | 69 (45,7 %)  | 1,22 (0,49-3,01) |              |
| Recesivan       | C/C-C/T | 20 (90,9 %) | 137 (90,7 %) | 1,00             | 0,98         |
|                 | T/T     | 2 (9,1 %)   | 14 (9,3 %)   | 1,02 (0,22-4,83) |              |
| Superdominantan | C/C-T/T | 15 (68,2 %) | 96 (63,6 %)  | 1,00             | 0,67         |
|                 | C/T     | 7 (31,8 %)  | 55 (36,4 %)  | 1,23 (0,47-3,19) |              |

IgAVN- nefritis u sklopu IgA vaskulitisa, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgAVN-om i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,98$ ) (tablica 5.63.).

Tablica 5.63. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s nefritisom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

| Alel | IgAVN+kontrole |             | IgAVN |             | Kontrole |             |
|------|----------------|-------------|-------|-------------|----------|-------------|
|      | n              | Frekvencija | n     | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| G    | 343            | 99 %        | 44    | 100 %       | 299      | 99 %        |
| A    | 3              | 1 %         | 0     | 0 %         | 3        | 1 %         |

IgAVN-nefritis u sklopu IgA vaskulitisa

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAVN-a s obzirom na polimorfizam rs1060348 (tablica 5.64.).

Tablica 5.64. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs10603481 za nastanak IgA vaskulitisa s nefritisom

| Genotip | IgAVN      | Kontrole   | OR (95 % CI) | P-vrijednost |
|---------|------------|------------|--------------|--------------|
| G/G     | 22 (100 %) | 148 (98 %) | 1,00         | 0,36         |
| G/A     | 0          | 3 (2 %)    | NA (0,00-NA) |              |

IgAVN- nefritis u sklopu IgA vaskulitisa, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA- neprimjenjivo

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgAVN-om i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,29$ ) (tablica 5.65.).

Tablica 5.65. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s nefritisom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

| Alel | IgAVN+kontrole |             | IgAVN |             | kontrola |             |
|------|----------------|-------------|-------|-------------|----------|-------------|
|      | n              | Frekvencija | n     | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| G    | 261            | 75 %        | 36    | 82 %        | 225      | 75 %        |
| C    | 85             | 25 %        | 8     | 18 %        | 77       | 25 %        |

IgAVN-nefritis u sklopu IgA vaskulitisa

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAVN-a s obzirom na polimorfizam rs2249825. U kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota C/C s pojavom IgAVN-a, omjer izgleda u odnosu na dominantnog homozigota G/G bio je 1,12 (95 % interval pouzdanosti 0,23-5,47). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot C/C i heterozigot G/C nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a ( $p=0,15$ ), kao ni recesivni homozigot C/C u odnosu na dominantnog homozigota G/G i heterozigota G/C u recesivnom modelu ( $p=0,86$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost G/C genotipa ( $p=0,10$ ) (tablica 5.66.).

Tablica 5.66. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak IgA vaskulitisa s nefritisom

| Model           | Genotip | IgAVN       | Kontrole    | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------|-------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | G/G     | 16 (72,7 %) | 86 (57 %)   | 1,00             | 0,25         |
|                 | G/C     | 4 (18,2 %)  | 53 (35,1 %) | 2,47 (0,78-7,77) |              |
|                 | C/C     | 2 (9,1 %)   | 12 (8 %)    | 1,12 (0,23-5,47) |              |
| Dominantan      | G/G     | 16 (72,7 %) | 86 (57 %)   | 1,00             | 0,15         |
|                 | G/C-C/C | 6 (27,3 %)  | 65 (43 %)   | 2,02 (0,75-5,44) |              |
| Recesivan       | G/G-G/C | 20 (90,9 %) | 139 (92 %)  | 1,00             | 0,86         |
|                 | C/C     | 2 (9,1 %)   | 12 (8 %)    | 0,86 (0,18-4,14) |              |
| Superdominantan | G/G-C/C | 18 (81,8 %) | 98 (64,9 %) | 1,00             | 0,10         |
|                 | G/C     | 4 (18,2 %)  | 53 (35,1 %) | 2,43 (0,78-7,56) |              |

IgAVN- nefritis u sklopu IgA vaskulitisa, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgAVN-om i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,40$ ) (tablica 5.67.).

Tablica 5.67. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s nefritisom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

|      |     | IgAVN+Kontrole |    | IgAVN       |     | Kontrole    |  |
|------|-----|----------------|----|-------------|-----|-------------|--|
| Alel | n   | Frekvencija    | n  | Frekvencija | n   | Frekvencija |  |
| T    | 331 | 96 %           | 41 | 93 %        | 290 | 96 %        |  |
| delT | 15  | 4 %            | 3  | 7 %         | 12  | 4 %         |  |

IgAVN-nefritis u sklopu IgA vaskulitisa

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s obzirom na polimorfizam rs41369348 (tablica 5.68.).



Tablica 5.68. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak IgA vaskulitisa s nefritisom

| Genotip | IgAVN       | Kontrole   | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|---------|-------------|------------|------------------|--------------|
| T/T     | 19 (86,4 %) | 139 (92 %) | 1,00             | 0,40         |
| T/delT  | 3 (13,6 %)  | 12 (8 %)   | 0,55 (0,14-2,12) |              |

IgAVN- nefritis u sklopu IgA vaskulitisa, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

#### 5.9. ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAV-om s GI SIMPTOMIMA I KONTROLA

Genotipske frekvencije svih analiziranih polimorfizama bile su u skladu s Hardy-Weinbergovom ravnotežom, kako u kontrolnoj skupini, tako i u ukupnom uzorku bolesnika s IgAV-om s GI simptomima.

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgAV-om s GI simptomima i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,96$ ) (tablica 5.69.).

Tablica 5.69. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s gastrointestinalnim simptomima u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

| Alel | IgAV s GI simptomima+kontrole |             | IgAV s GI simptomima |             | Kontrole |             |
|------|-------------------------------|-------------|----------------------|-------------|----------|-------------|
|      | n                             | Frekvencija | n                    | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| C    | 254                           | 73 %        | 35                   | 73 %        | 219      | 73 %        |
| T    | 96                            | 27 %        | 13                   | 27 %        | 83       | 27 %        |

IgAV-IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s GI simptomima s obzirom na polimorfizam rs1045411. U dominantnom modelu nasljeđivanja, recesivni homozigot T/T i heterozigot C/T nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a s GI simptomima ( $p=0,44$ ).

Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost C/T genotipa ( $p=0,10$ ). Ostali modeli nisu primjenjivi (tablica 5.70.).

Tablica 5.70. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak gastrointestinalnih simptoma u sklopu IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s GI simptomima | Kontrole     | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|----------------------|--------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | C/C     | 11 (45,8 %)          | 82 (54,3 %)  | 1,00             | 0,05         |
|                 | C/T     | 13 (54,2 %)          | 55 (36,4 %)  | 0,57 (0,24-1,36) |              |
|                 | T/T     | 0 (0 %)              | 14 (9,3 %)   | NA (0,00-NA)     |              |
| Dominantan      | C/C     | 11 (45,8 %)          | 82 (54,3 %)  | 1,00             | 0,44         |
|                 | C/T-T/T | 13 (54,2 %)          | 69 (45,7 %)  | 0,71 (0,30-1,69) |              |
| Recesivan       | C/C-C/T | 24 (100 %)           | 137 (90,7 %) | 1,00             | 0,04         |
|                 | T/T     | 0 (0 %)              | 14 (9,3 %)   | NA (0,00-NA)     |              |
| Superdominantan | C/C-T/T | 11 (45,8 %)          | 96 (63,6 %)  | 1,00             | 0,10         |
|                 | C/T     | 13 (54,2 %)          | 55 (36,4 %)  | 0,48 (0,20-1,16) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA-neprimjenjivo

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgAV-om s GI simptomima i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,93$ ) (tablica 5.71.).

Tablica 5.71. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s gastrointestinalnim simptomima u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

| Alel | IgAV s GI simptomima+kontrole |             | IgAV s GI simptomima |             | Kontrole |             |
|------|-------------------------------|-------------|----------------------|-------------|----------|-------------|
|      | n                             | Frekvencija | n                    | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| G    | 347                           | 99 %        | 48                   | 100 %       | 299      | 99 %        |
| A    | 3                             | 1 %         | 0                    | 0 %         | 3        | 1 %         |

IgAV-IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni

Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s GI simptomima s obzirom na polimorfizam rs1060348 (tablica 5.72.).

Tablica 5.72. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs10603481 za nastanak gastrointestinalnih simptoma u sklopu IgA vaskulitisa

| Genotip | IgAV s GI simptomima | Kontrole   | OR (95 % CI) | P-vrijednost |
|---------|----------------------|------------|--------------|--------------|
| G/G     | 24 (100 %)           | 148 (98 %) | 1,00         | 0.34         |
| G/A     | 0                    | 3 (2 %)    | NA (0,00-NA) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA-neprimjenjivo

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgAV-om s GI simptomima i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,49$ ) (tablica 5.73.).

Tablica 5.73. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s gastrointestinalnim simptomima u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

| Alele | IgAV s GI simptomima+kontrole |             | IgAV s GI simptomima |             | Kontrole |             |
|-------|-------------------------------|-------------|----------------------|-------------|----------|-------------|
|       | n                             | Frekvencija | n                    | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| G     | 263                           | 75 %        | 38                   | 79 %        | 225      | 75 %        |
| C     | 87                            | 25 %        | 10                   | 21 %        | 77       | 25 %        |

IgAV-IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni

Uspoređujući skupinu bolesnika s IgAV-om s GI simptomima, nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s GI simptomima s obzirom na polimorfizam rs2249825 (tablica 5.74.).

Tablica 5.74. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak gastrointestinalnih simptoma u sklopu IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s GI simptomima | Kontrole    | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|----------------------|-------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | G/G     | 14 (58,3 %)          | 86 (57 %)   | 1,00             | 0,15         |
|                 | G/C     | 10 (41,7 %)          | 53 (35,1 %) | 0,86 (0,36-2,08) |              |
|                 | C/C     | 0 (0 %)              | 12 (8 %)    | NA (0,00-NA)     |              |
| Dominantan      | G/G     | 14 (58,3 %)          | 86 (57 %)   | 1,00             | 0,90         |
|                 | G/C-C/C | 10 (41,7 %)          | 65 (43 %)   | 1,06 (0,44-2,53) |              |
| Recesivan       | G/G-G/C | 24 (100 %)           | 139 (92 %)  | 1,00             | 0,06         |
|                 | C/C     | 0 (0 %)              | 12 (8 %)    | NA (0,00-NA)     |              |
| Superdominantan | G/G-C/C | 14 (58,3 %)          | 98 (64,9 %) | 1,00             | 0,54         |
|                 | G/C     | 10 (41,7 %)          | 53 (35,1 %) | 0,76 (0,31-1,82) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA-neprijemljivo

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgAV-om s GI simptomima i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,95$ ) (tablica 5.75.).

Tablica 5.75. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s gastrointestinalnim simptomima u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

|      |     | IgAV s GI simptomima+kontrole |    |             | IgAV s GI simptomima |             |  | Kontrole |
|------|-----|-------------------------------|----|-------------|----------------------|-------------|--|----------|
| Alel | n   | Frekvencija                   | n  | Frekvencija | n                    | Frekvencija |  |          |
| T    | 336 | 96 %                          | 46 | 96 %        | 290                  | 96 %        |  |          |
| delT | 14  | 4 %                           | 2  | 4 %         | 12                   | 4 %         |  |          |

IgAV-IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni

Uspoređujući skupinu s IgAV-om s GI simptomima i kontrole, nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s GI simptomima s obzirom na polimorfizam rs41369348 (tablica 5.76.).

Tablica 5.76. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak gastrointestinalnih simptoma u sklopu IgA vaskulitisa

| Genotip | IgAV s GI simptomima | Kontrole   | OR (95 % CI)    | P-vrijednost |
|---------|----------------------|------------|-----------------|--------------|
| T/T     | 22 (91,7 %)          | 139 (92 %) | 1,00            | 0,95         |
| T/delT  | 2 (8,3 %)            | 12 (8 %)   | 0,95 (0,2-4,53) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, GI-gastrointestinalni, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

5.10. ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAV-om S GENERELIZIRANIM OSIPOM I KONTROLA

Genotipske frekvencije svih analiziranih polimorfizama bile su u skladu s Hardy-Weinbergovom ravnotežom, kako u kontrolnoj skupini, tako i u ukupnom uzorku bolesnika s IgAV-om s generaliziranim osipom.

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgAV-om s generaliziranim osipom i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,17$ ) (tablica 5.77.).

Tablica 5.77. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s generaliziranim osipom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

| Alel | IgAV s generaliziranim osipom+kontrole |             | IgAV s generaliziranim osipom |             | Kontrole |             |
|------|--|-------------|-------------------------------|-------------|----------|-------------|
|      | n                                      | Frekvencija | n                             | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| C    | 264                                    | 71 %        | 45                            | 64 %        | 219      | 73 %        |
| T    | 108                                    | 29 %        | 25                            | 36 %        | 83       | 27 %        |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući bolesnike s IgAV-om s generaliziranim osipom i kontrole, nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s generaliziranim osipom s obzirom na polimorfizam rs1045411. U kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota T/T s pojavom IgAV-a s generaliziranim osipom, omjer izgleda u odnosu na dominantnog

homozigota C/C bio je 0,51 (95 % interval pouzdanosti 0,16-1,63). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot T/T i heterozigot C/T nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a s generaliziranim osipom ( $p=0,22$ ), kao ni recesivni homozigot T/T u odnosu na dominantnog homozigota C/C i heterozigota T/T u recesivnom modelu ( $p=0,40$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost C/T genotipa ( $p=0,48$ ) (tablica 5.78.).

Tablica 5.78. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak generaliziranog osipa u sklopu IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s generaliziranim osipom | Kontrole     | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------------------------|--------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | C/C     | 15 (42,9 %)                   | 82 (54,3 %)  | 1,00             | 0,43         |
|                 | C/T     | 15 (42,9 %)                   | 55 (36,4 %)  | 0,67 (0,30-1,48) |              |
|                 | T/T     | 5 (14,3 %)                    | 14 (9,3 %)   | 0,51 (0,16-1,63) |              |
| Dominantan      | C/C     | 15 (42,9 %)                   | 82 (54,3 %)  | 1,00             | 0,22         |
|                 | C/T-T/T | 20 (57,1 %)                   | 69 (45,7 %)  | 0,63 (0,30-1,33) |              |
| Recesivan       | C/C-C/T | 30 (85,7 %)                   | 137 (90,7 %) | 1,00             | 0,40         |
|                 | T/T     | 5 (14,3 %)                    | 14 (9,3 %)   | 0,61 (0,21-1,83) |              |
| Superdominantan | C/C-T/T | 20 (57,1 %)                   | 96 (63,6 %)  | 1,00             | 0,48         |
|                 | C/T     | 15 (42,9 %)                   | 55 (36,4 %)  | 0,76 (0,36-1,61) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgAV-om s generaliziranim osipom i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,77$ ) (tablica 5.79.).

Tablica 5.79. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s generaliziranim osipom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrole

|             | <b>IgAV s generaliziranim osipom+kontrole</b> |                    | <b>IgAV s generaliziranim osipom</b> |                    | <b>Kontrole</b> |                    |
|-------------|---|--------------------|--------------------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| <b>Alel</b> | <b>n</b>                                      | <b>Frekvencija</b> | <b>n</b>                             | <b>Frekvencija</b> | <b>n</b>        | <b>Frekvencija</b> |
| G           | 368   | 99 %               | 69                                   | 99 %               | 299             | 99 %               |
| A           | 4   | 1 %                | 1                                    | 1 %                | 3               | 1 %                |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući skupinu s IgAV-om s generaliziranim osipom i kontrole, nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s generaliziranim osipom s obzirom na polimorfizam rs1060348 (tablica 5.80.).

Tablica 5.80. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs10603481 za nastanak generaliziranog osipa u sklopu IgA vaskulitisa

| <b>Genotip</b> | <b>IgAV s generaliziranim osipom</b> | <b>Kontrole</b> | <b>OR (95 % CI)</b> | <b>P-vrijednost</b> |
|----------------|--------------------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|
| G/G            | 34 (97,1 %)                          | 148 (98 %)      | 1,00                | 0,76                |
| G/A            | 1 (2,9 %)                            | 3 (2 %)         | 0,69 (0,07-6,83)    |                     |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgAV-om s generaliziranim osipom i kontrole, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,21$ ) (tablica 5.81.).

Tablica 5.81. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s generaliziranim osipom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrole

| Alel | IgAV s generaliziranim osipom+kontrole |             | IgAV s generaliziranim osipom |             | Kontrole |             |
|------|--|-------------|-------------------------------|-------------|----------|-------------|
|      | n                                      | Frekvencija | n                             | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| G    | 272                                    | 73 %        | 47                            | 67 %        | 225      | 75 %        |
| C    | 100                                    | 27 %        | 23                            | 33 %        | 77       | 25 %        |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući bolesnike s IgAV-om s generaliziranim osipom i kontrole, nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s generaliziranim osipom s obzirom na polimorfizam rs2249825. U kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota C/C s pojavom IgAV-a s generaliziranim osipom, omjer izgleda u odnosu na dominantnog homozigota G/G bio je 0,47 (95 % interval pouzdanosti 0,15-1,52). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot C/C i heterozigot G/C nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a s generaliziranim osipom ( $p=0,37$ ), kao ni recesivni homozigot C/C u odnosu na dominantnog homozigota G/G i heterozigota G/C u recesivnom modelu ( $p=0,27$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost G/C genotipa ( $p=0,82$ ) (tablica 5.82.).



Tablica 5.82. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak generaliziranog osipa u sklopu IgA vaskulitisa

| Model           | Genotip | IgAV s generaliziranim osipom | Kontrole    | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|-------------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | G/G     | 17 (48,6 %)                   | 86 (57 %)   | 1,00             | 0,47         |
|                 | G/C     | 13 (37,1 %)                   | 53 (35,1 %) | 0,81 (0,36-1,79) |              |
|                 | C/C     | 5 (14,3 %)                    | 12 (8 %)    | 0,47 (0,15-1,52) |              |
| Dominantan      | G/G     | 17 (48,6 %)                   | 86 (57 %)   | 1,00             | 0,37         |
|                 | G/C-C/C | 18 (51,4 %)                   | 65 (43 %)   | 0,71 (0,34-1,49) |              |
| Recesivan       | G/G-G/C | 30 (85,7 %)                   | 139 (92 %)  | 1,00             | 0,27         |
|                 | C/C     | 5 (14,3 %)                    | 12 (8 %)    | 0,52 (0,17-1,58) |              |
| Superdominantan | G/G-C/C | 22 (62,9 %)                   | 98 (64,9 %) | 1,00             | 0,82         |
|                 | G/C     | 13 (37,1 %)                   | 53 (35,1 %) | 0,92 (0,43-1,96) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgAV-om s generaliziranim osipom i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,45$ ) (tablica 5.83.).

Tablica 5.83. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s generaliziranim osipom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

| Alel | IgAV s generaliziranim osipom+kontrole |             | IgAV s generaliziranim osipom |             | Kontrole |             |
|------|--|-------------|-------------------------------|-------------|----------|-------------|
|      | n                                      | Frekvencija | n                             | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| T    | 358                                    | 96 %        | 68                            | 97 %        | 290      | 96 %        |
| delT | 14                                     | 4 %         | 2                             | 3 %         | 12       | 4 %         |

IgAV-IgA vaskulitis

Upoređujući bolesnike s IgAV-om s generaliziranim osipom i kontrole, nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s generaliziranim osipom s obzirom na polimorfizam rs41369348 (tablica 5.84.).

Tablica 5.84. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak generaliziranog osipa u sklopu IgA vaskulitisa

| Genotip | IgAV s generaliziranim osipom | Kontrole   | OR (95 % CI)    | P-vrijednost |
|---------|-------------------------------|------------|-----------------|--------------|
| T/T     | 33 (94,3 %)                   | 139 (92 %) | 1,00            | 0,64         |
| T/delT  | 2 (5,7 %)                     | 12 (8 %)   | 1,42 (0,3-6,67) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

#### 5.11. ANALIZA POLIMORFIZAMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) KOD BOLESNIKA S IgAV-om S ARTRITISOM/ARTRALGIJOM I KONTROLA

Genotipske frekvencije svih analiziranih polimorfizama bile su u skladu s Hardy-Weinbergovom ravnotežom, kako u kontrolnoj skupini, tako i u ukupnom uzorku bolesnika s IgAV-om s artritisom/artralgijom.

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s IgAV-om s artritisom/artralgijom i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,99$ ) (tablica 5.85.).

Tablica 5.85. Frekvencija alela polimorfizma rs1045411 između bolesnika s artritisom/artralgijom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

| Alel | IgAV s artritisom/artralgijom+kontrole |             | IgAV s artritisom/artralgijom |             | Kontrole |             |
|------|--|-------------|-------------------------------|-------------|----------|-------------|
|      | n                                      | Frekvencija | n                             | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| C    | 305                                    | 73 %        | 86                            | 74 %        | 219      | 73 %        |
| T    | 113                                    | 27 %        | 30                            | 26 %        | 83       | 27 %        |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući bolesnike s IgAV-om s artritism/artralgijom i kontrole, nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s artritism/artralgijom s obzirom na polimorfizam rs1045411. U kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota T/T s pojavom IgAV-a s artritism/artralgijom, omjer izgleda u odnosu na dominantnog homozigota C/C bio je 1,76 (95 % interval pouzdanosti 0,47-6,56). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot T/T i heterozigot C/T nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a s artritism/artralgijom ( $p=0,91$ ), kao ni recesivni homozigot T/T u odnosu na dominantnog homozigota C/C i heterozigota C/T u recesivnom modelu ( $p=0,31$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost C/T genotipa ( $p=0,51$ ) (tablica 5.86.).

Tablica 5.86. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs1045411 za nastanak IgA vaskulitisa s artritism/artralgijom

| Model           | Genotip | IgAV s artritism/artralgijom | Kontrole     | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|------------------------------|--------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | C/C     | 31 (53,5 %)                  | 82 (54,3 %)  | 1,00             | 0,54         |
|                 | C/T     | 24 (41,4 %)                  | 55 (36,4 %)  | 0,87 (0,46-1,63) |              |
|                 | T/T     | 3 (5,2 %)                    | 14 (9,3 %)   | 1,76 (0,47-6,56) |              |
| Dominantan      | C/C     | 31 (53,5 %)                  | 82 (54,3 %)  | 1,00             | 0,91         |
|                 | C/T-T/T | 27 (46,5 %)                  | 69 (45,7 %)  | 0,97 (0,53-1,77) |              |
| Recesivan       | C/C-C/T | 55 (94,8 %)                  | 137 (90,7 %) | 1,00             | 0,31         |
|                 | T/T     | 3 (5,2 %)                    | 14 (9,3 %)   | 1,87 (0,52-6,78) |              |
| Superdominantan | C/C-T/T | 34 (58,6 %)                  | 96 (63,6 %)  | 1,00             | 0,51         |
|                 | C/T     | 24 (41,4 %)                  | 55 (36,4 %)  | 0,81 (0,44-1,51) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s IgAV-om s artritism/artralgijom i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,55$ ) (tablica 5.87.).

Tablica 5.87. Frekvencija alela polimorfizma rs1060348 između bolesnika s artritism/artralgijom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

| Alel | IgAV s artritism/artralgijom+kontrola |             | IgAV s artritism/artralgijom |             | Kontrola |             |
|------|---------------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|----------|-------------|
|      | n                                     | Frekvencija | n                            | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| G    | 413                                   | 99 %        | 69                           | 98 %        | 299      | 99 %        |
| A    | 5                                     | 1 %         | 1                            | 2 %         | 3        | 1 %         |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući skupinu s IgAV-om s artritism/artralgijom i kontrola, nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s artritism/artralgijom s obzirom na polimorfizam rs1060348 (tablica 5.88.).

Tablica 5.88. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs10603481 za nastanak IgA vaskulitisa s artritism/artralgijom

| Genotip | IgAV s artritism/artralgijom | Kontrola   | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|---------|------------------------------|------------|------------------|--------------|
| G/G     | 56 (96,5 %)                  | 148 (98 %) | 1,00             | 0,55         |
| G/A     | 2 (3,5 %)                    | 3 (2 %)    | 0,57 (0,09-3,49) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s IgAV-om s artritism/artralgijom i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,52$ ) (tablica 5.89.).

Tablica 5.89. Frekvencija alela polimorfizma rs2249825 između bolesnika s artritism/artralgijom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrole

| Alel | IgAV s artritism/artralgijom+kontrole |             | IgAV s artritism/artralgijom |             | Kontrole |             |
|------|---------------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|----------|-------------|
|      | n                                     | Frekvencija | n                            | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| G    | 317                                   | 76 %        | 92                           | 79 %        | 225      | 75 %        |
| C    | 101                                   | 24 %        | 24                           | 21 %        | 77       | 25 %        |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući bolesnike s IgAV-om s artritism/artralgijom i kontrole, nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s artralgijom/artritism s obzirom na polimorfizam rs2249825. U kodominantnom modelu nije bilo povezanosti recesivnog homozigota C/C s pojavom IgAV-a s artritism/artralgijom, omjer izgleda u odnosu na dominantnog homozigota G/G bio je 1,72 (95 % interval pouzdanosti 0,46-6,46). Kada se promatrao dominantni model nasljeđivanja, recesivni homozigot C/C i heterozigot G/C nisu imali značajan omjer izgleda za razvoj IgAV-a s artritism/artralgijom ( $p=0,37$ ), kao ni recesivni homozigot C/C u odnosu na dominantnog homozigota G/G i heterozigota G/C u recesivnom modelu ( $p=0,47$ ). Superdominantnim modelom nije dokazana moguća prednost G/C genotipa ( $p=0,58$ ) (tablica 5.90.).

Tablica 5.90. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs2249825 za nastanak IgA vaskulitisa s artritism/artralgijom

| Model           | Genotip | IgAV s artritism/artralgijom | Kontrole    | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|---------|------------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | G/G     | 37 (63,8 %)                  | 86 (57 %)   | 1,00             | 0,60         |
|                 | G/C     | 18 (31 %)                    | 53 (35,1 %) | 1,27 (0,66-2,45) |              |
|                 | C/C     | 3 (5,2 %)                    | 12 (8 %)    | 1,72 (0,46-6,46) |              |
| Dominantan      | G/G     | 37 (63,8 %)                  | 86 (57 %)   | 1,00             | 0,37         |
|                 | G/C-C/C | 21 (36,2 %)                  | 65 (43 %)   | 1,33 (0,71-2,49) |              |
| Recesivan       | G/G-G/C | 55 (94,8 %)                  | 139 (92 %)  | 1,00             | 0,47         |
|                 | C/C     | 3 (5,2 %)                    | 12 (8 %)    | 1,58 (0,43-5,83) |              |
| Superdominantan | G/G-C/C | 40 (69 %)                    | 98 (64,9 %) | 1,00             | 0,58         |
|                 | G/C     | 18 (31 %)                    | 53 (35,1 %) | 1,20 (0,63-2,30) |              |

IgAV-IgA vaskulitis

Uspoređujući frekvencije alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s IgAV-om s artritism/artralgijom i kontrola, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p=0,20$ ) (tablica 5.91.).

Tablica 5.91. Frekvencija alela polimorfizma rs41369348 između bolesnika s artritism/artralgijom u sklopu IgA vaskulitisa i kontrola

| Alel | IgAV s artritism/artralgijom+kontrole |             | IgAV s artritism/artralgijom |             | Kontrole |             |
|------|---------------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|----------|-------------|
|      | n                                     | Frekvencija | n                            | Frekvencija | n        | Frekvencija |
| T    | 396                                   | 95 %        | 106                          | 91 %        | 290      | 96 %        |
| delT | 22                                    | 5 %         | 10                           | 9 %         | 12       | 4 %         |

IgAV-IgA vaskulitis

Upoređujući bolesnike s IgAV-om s artritism/artralgijom i kontrole, nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s artralgijom s obzirom na polimorfizam rs41369348 (tablica 5.92.).

Tablica 5.92. Logistička regresija za procjenu utjecaja genotipa polimorfizma rs41369348 za nastanak IgA vaskulitisa s artritism/artralgijom

| Model           | Genotip          | IgAV s artritism/artralgijom | Kontrole    | OR (95 % CI)     | P-vrijednost |
|-----------------|------------------|------------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Kodominantan    | T/T              | 49 (84,5 %)                  | 139 (92 %)  | 1,00             | 0,12         |
|                 | T/delT           | 8 (13,8 %)                   | 12 (8 %)    | 0,53 (0,20-1,37) |              |
|                 | delT/delT        | 1 (1,7 %)                    | 0 (0 %)     | 0,00 (0,00-NA)   |              |
| Dominantan      | T/T              | 49 (84,5 %)                  | 139 (92 %)  | 1,00             | 0,12         |
|                 | T/delT-delT/delT | 9 (15,5 %)                   | 12 (8 %)    | 0,47 (0,19-1,18) |              |
| Recesivan       | T/T-T/delT       | 57 (98,3 %)                  | 151 (100 %) | 1,00             | 0,11         |
|                 | delT/delT        | 1 (1,7 %)                    | 0 (0 %)     | 0,00 (0,00-NA)   |              |
| Superdominantan | T/T-delT/delT    | 50 (86,2 %)                  | 139 (92 %)  | 1,00             | 0,21         |
|                 | T/delT           | 8 (13,8 %)                   | 12 (8 %)    | 0,54 (0,21-1,40) |              |

IgAV- IgA vaskulitis, OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, NA- neprimjenjivo

#### 5.12. POVEZANOST KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH VARIJABLI NA POČETKU BOLESTI S POLIMORFIZMIMA GENA ZA HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348)

Analizom raspodjele genotipova polimorfizma rs1045411 u odnosu na kliničke i laboratorijske varijable na početku bolesti, nije uočena statistički značajna povezanost nakon korekcije Benjamini Hochberg metodom. Uočeno je da su nositelji dominantnog homozigotnog alela 3 puta češće imali prethodnu infekciju, no navedeno nije dostiglo statističku značajnost. Također je uočeno da nositelji dominantnog homozigotnog alela imaju manje izgleda za sniženu vrijednost hemoglobina i 3,7 puta veće izgleda za sniženu vrijednost C4 komponente komplementa, no navedeno nije statistički značajno (tablica 5.93.).

Tablica 5.93. Analiza raspodjele genotipova polimorfizma rs1045411 u odnosu na kliničke odrednice i laboratorijske analite\* bolesnika s IgA vaskulitisom

|   | C/C | C/T+T/T | OR   | 95 %CI     | P-vrijednost |
|---|-----|---------|------|------------|--------------|
| <b>Muški spol</b>                       | 23  | 22      | 0,75 | 0,31-1,81  | 0,53         |
| <b>≥ 5 godina</b>                       | 38  | 29      | 1,75 | 0,55-5,59  | 0,35         |
| <b>Relapsi ≥ 1</b>                      | 13  | 9       | 1,30 | 0,48-3,52  | 0,61         |
| <b>Prvi simptom-osip</b>                | 20  | 19      | 0,79 | 0,33-1,89  | 0,61         |
| <b>Prvi simptom-artritis/artralgija</b> | 19  | 14      | 1,25 | 0,51-3,05  | 0,64         |
| <b>Prvi simptom-GI simptom</b>          | 4   | 4       | 0,83 | 0,19-3,55  | 0,81         |
| <b>Prethodna infekcija</b>              | 33  | 27      | 3,06 | 0,86-10,84 | 0,08         |
| <b>SE &gt; 20 mm/h</b>                  | 19  | 14      | 1,18 | 0,47-2,94  | 0,74         |
| <b>CRP &gt; 5 mg/L</b>                  | 25  | 21      | 0,93 | 0,37-2,29  | 0,88         |
| <b>L &gt; 15 ×10<sup>9</sup>/L</b>      | 4   | 6       | 0,48 | 0,13-1,87  | 0,29         |
| <b>Hb &lt; 115 g/L</b>                  | 3   | 8       | 0,24 | 0,06-0,98  | 0,04‡        |
| <b>Trc &gt; 300 ×10<sup>9</sup>/L</b>   | 29  | 23      | 0,92 | 0,36-2,39  | 0,88         |
| <b>Fibrinogen &gt; 4 g/L</b>            | 7   | 9       | 0,55 | 0,18-1,68  | 0,29         |
| <b>D-dimeri &gt; 500 ug/L</b>           | 34  | 31      | 0,41 | 0,10-1,69  | 0,22         |
| <b>IgG &gt; 15,7 g/L</b>                | 2   | 0       | 4,18 | 0,19-89,87 | 0,36         |
| <b>IgA &gt; 2,36 g/L</b>                | 10  | 11      | 0,64 | 0,23-1,75  | 0,39         |
| <b>IgM &gt; 2,4 g/L</b>                 | 0   | 1       | 0,25 | 0,01-6,36  | 0,40         |
| <b>24h-proteinurija &gt; 0,15 g/dan</b> | 4   | 3       | 1,03 | 0,21-4,96  | 0,97         |
| <b>C3 &lt; 0,83 g/L</b>                 | 1   | 0       | 2    | 0,09-58,86 | 0,62         |
| <b>C4 &lt; 0,29 g/L</b>                 | 26  | 14      | 3,71 | 0,95-14,54 | 0,06         |

\*granične (engl. *cutoff*) vrijednosti navedenih laboratorijskih analita odabrane su na temelju referentnih intervala preporučenih od strane Izvršnog odbora HKMB; ‡ nakon korekcije Benjamini Hochberg metodom navedena p-vrijednost više nije statistički značajna; OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, GI-gastrointestinalni, SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C-reaktivni protein, Hb – hemoglobin, L – leukociti, Trc – trombociti, IgG – imunoglobulin G, IgA – imunoglobulin A, IgM – imunoglobulin M, C3 – komponenta komplementa C3, C4 – komponenta komplementa C4

Analizom raspodjele genotipova polimorfizma rs1060438 u odnosu na kliničke i laboratorijske varijable na početku bolesti, nije uočena statistički značajna povezanost nakon korekcije Benjamini Hochberg metodom. (tablica 5.94.).



Tablica 5.94. Analiza raspodjele genotipova polimorfizma rs1060438 u odnosu kliničke odrednice i laboratorijske analite\* bolesnika s IgA vaskulitisom

|   | G/G | G/A+A/A | OR   | 95 %CI        | P-vrijednost |
|---|-----|---------|------|---------------|--------------|
| <b>Muški spol</b>                         | 44  | 1       | 1,26 | 0,08 - 20,82  | 0,88         |
| <b>≥ 5 godina**</b>                       | 65  | 2       |      |               |              |
| <b>Relapsi ≥ 1</b>                        | 21  | 1       | 0,36 | 0,02 - 6,05   | 0,49         |
| <b>Prvi simptom-osip</b>                  | 38  | 1       | 0,93 | 0,06 - 15,35  | 0,96         |
| <b>Prvi simptom-artritis/artralgiya</b>   | 32  | 1       | 0,68 | 0,04 - 11,29  | 0,80         |
| <b>Prvi simptom-GI simptom**</b>          | 44  | 1       |      |               |              |
| <b>Prethodna infekcija</b>                | 59  | 1       | 7,38 | 0,42 - 129,88 | 0,17         |
| <b>SE &gt; 20 mm/h**</b>                  | 33  | 0       |      |               |              |
| <b>CRP &gt; 5 mg/L</b>                    | 45  | 1       | 1,45 | 0,09 - 24,09  | 0,81         |
| <b>L &gt; 15 ×10<sup>9</sup>/L**</b>      | 8   | 2       |      |               |              |
| <b>Hb &lt; 115 g/L**</b>                  | 11  | 0       |      |               |              |
| <b>Trc &gt; 300 ×10<sup>9</sup>/L</b>     | 51  | 1       | 2,04 | 0,12 - 33,98  | 0,63         |
| <b>Fibrinogen &gt; 4 g/L**</b>            | 16  | 0       |      |               |              |
| <b>D-dimeri &gt; 500 ug/L</b>             | 64  | 1       | 6,40 | 0,37 - 110,74 | 0,20         |
| <b>IgG &gt; 15,7 g/L</b>                  | 1   | 1       | 0,01 | 0,00 - 0,39   | 0,01‡        |
| <b>IgA &gt; 2,36 g/L</b>                  | 20  | 1       | 0,35 | 0,02 - 5,88   | 0,48         |
| <b>IgM &gt; 2,4 g/L**</b>                 | 1   | 0       |      |               |              |
| <b>24h-proteinurija &gt; 0,15 g/dan**</b> | 7   | 0       |      |               |              |
| <b>C3 &lt; 0,83 g/L**</b>                 | 1   | 0       |      |               |              |
| <b>C4 &lt; 0,29 g/L</b>                   | 39  | 1       | 3,55 | 0,20 - 61,38  | 0,39         |

\*granične (engl. *cutoff*) vrijednosti navedenih laboratorijskih analita odabrane su na temelju referentnih intervala preporučenih od strane Izvršnog odbora HKMB; \*\*nedovoljno podataka za analizu; ‡ nakon korekcije Benjamini Hochberg metodom navedena p-vrijednost više nije statistički značajna; OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, GI-gastrointestinalni, SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C-reaktivni protein, Hb – hemoglobin, L – leukociti, Trc – trombociti, IgG – imunoglobulin G, IgA – imunoglobulin A, IgM – imunoglobulin M, C3 – komponenta komplementa C3, C4 – komponenta komplementa C4

Analizom raspodjele genotipova polimorfizma rs2249825 u odnosu na kliničke i laboratorijske varijable na početku bolesti, nije uočena statistički značajna povezanost nakon korekcije Benjamini Hochberg metodom (tablica 5.95.).

Tablica 5.95. Analiza raspodjele genotipova polimorfizma rs2249825 u odnosu na kliničke odrednice i laboratorijske analite\* bolesnika s IgA vaskulitisom

| VARIJABLA                               | G/G | G/C+C/C | OR   | 95 %CI       | P-vrijednost |
|---|-----|---------|------|--------------|--------------|
| <b>Muški spol</b>                       | 28  | 17      | 1,18 | 0,48 - 2,88  | 0,74         |
| <b>≥ 5 godina</b>                       | 41  | 26      | 1,18 | 0,37 - 3,80  | 0,79         |
| <b>Relapsi ≥ 1</b>                      | 14  | 8       | 1,20 | 0,44 - 3,30  | 0,74         |
| <b>Prvi simptom-osip</b>                | 21  | 18      | 0,58 | 0,24 - 1,43  | 0,24         |
| <b>Prvi simptom-artritis/artralgija</b> | 22  | 11      | 1,56 | 0,62 - 3,91  | 0,35         |
| <b>Prvi simptom-GI simptom</b>          | 5   | 3       | 1,09 | 0,24 - 4,95  | 0,91         |
| <b>Prethodna infekcija</b>              | 36  | 24      | 0,92 | 0,33 - 2,56  | 0,89         |
| <b>SE &gt; 20 mm/h</b>                  | 22  | 11      | 1,44 | 0,56 - 3,70  | 0,46         |
| <b>CRP &gt; 5 mg/L</b>                  | 27  | 19      | 0,74 | 0,29 - 1,90  | 0,55         |
| <b>L &gt; 15 ×10<sup>9</sup>/L</b>      | 4   | 6       | 0,36 | 0,09 - 1,38  | 0,14         |
| <b>Hb &lt; 115 g/L</b>                  | 5   | 6       | 0,44 | 0,12 - 1,58  | 0,21         |
| <b>Trc &gt; 300 ×10<sup>9</sup>/L</b>   | 34  | 18      | 1,38 | 0,53 - 3,64  | 0,52         |
| <b>Fibrinogen &gt; 4 g/L</b>            | 8   | 8       | 0,57 | 0,19 - 1,73  | 0,33         |
| <b>D-dimeri &gt; 500 ug/L</b>           | 39  | 26      | 0,56 | 0,14 - 2,32  | 0,43         |
| <b>IgG &gt; 15,7 g/L</b>                | 1   | 1       | 0,60 | 0,04 - 10,03 | 0,74         |
| <b>IgA &gt; 2,36 g/L</b>                | 12  | 9       | 0,66 | 0,27 - 2,09  | 0,60         |
| <b>IgM &gt; 2,4 g/L**</b>               | 1   | 0       |      |              |              |
| <b>24h-proteinurija &gt; 0,15 g/dan</b> | 5   | 2       | 1,53 | 0,28 - 8,47  | 0,64         |
| <b>C3 &lt; 0,83 g/L**</b>               | 1   | 0       |      |              |              |
| <b>C4 &lt; 0,29 g/L</b>                 | 29  | 11      | 7,91 | 1,80 - 34,73 | 0,01‡        |

\*granične (engl. *cutoff*) vrijednosti navedenih laboratorijskih analita odabrane su na temelju referentnih intervala preporučenih od strane Izvršnog odbora HKMB; \*\*nedovoljno podataka za analizu; ‡ nakon korekcije Benjamini Hochberg metodom navedena p-vrijednost više nije statistički značajna; OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, GI-gastrointestinalni, SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C-reaktivni protein, Hb – hemoglobin, L – leukociti, Trc – trombociti, IgG – imunoglobulin G, IgA – imunoglobulin A, IgM – imunoglobulin M, C3 – komponenta komplekta C3, C4 – komponenta komplekta C4

Analizom raspodjele genotipova polimorfizma rs41369348 u odnosu na kliničke i laboratorijske varijable na početku bolesti, nije uočena statistički značajna povezanost nakon korekcije Benjamini Hochberg metodom (tablica 5.96.).

Tablica 5.96. Analiza raspodjele genotipova polimorfizma rs41369348 u odnosu na kliničke odrednice i laboratorijske analite\* bolesnika s IgA vaskulitisom

| VARIJABLA                               | T/T | T/delT+delT | OR   | 95 %CI       | P-vrijednost |
|---|-----|-------------|------|--------------|--------------|
| <b>Muški spol</b>                       | 42  | 3           | 2,26 | 0,50 – 10,17 | 0,29         |
| <b>≥ 5 godina</b>                       | 62  | 5           | 3,38 | 0,71 – 16,23 | 0,13         |
| <b>Relapsi ≥ 1</b>                      | 21  | 1           | 2,83 | 0,33 – 24,41 | 0,35         |
| <b>Prvi simptom-osip</b>                | 37  | 2           | 3,08 | 0,58 – 16,30 | 0,19         |
| <b>Prvi simptom-zglobovi</b>            | 27  | 6           | 0,20 | 0,04 – 1,04  | 0,06         |
| <b>Prvi simptom-GI simptomi</b>         | 8   | 0           | 2,21 | 0,12 – 41,75 | 0,59         |
| <b>Prethodna infekcija</b>              | 54  | 6           | 2,25 | 0,39 – 13,13 | 0,37         |
| <b>SE &gt; 20 mm/h</b>                  | 29  | 4           | 0,74 | 0,17 – 3,22  | 0,71         |
| <b>CRP &gt; 5 mg/L</b>                  | 42  | 4           | 1,09 | 0,23 – 5,22  | 0,93         |
| <b>L &gt; 15 ×10<sup>9</sup></b>        | 10  | 0           | 2,90 | 0,16 – 54,16 | 0,48         |
| <b>Hgb &lt; 115 g/L</b>                 | 9   | 2           | 0,44 | 0,08 – 2,54  | 0,37         |
| <b>Trc &gt; 300 ×10<sup>9</sup>/L</b>   | 47  | 5           | 1,23 | 0,27 – 5,58  | 0,80         |
| <b>Fibrinogen &gt; 4 g/L</b>            | 16  | 0           | 4,81 | 0,26 – 88,75 | 0,29         |
| <b>D-dimeri &gt; 500 ug/L</b>           | 58  | 7           | 0,83 | 0,09 – 7,48  | 0,88         |
| <b>IgG &gt; 15,7 g/L</b>                | 2   | 0           | 0,61 | 0,03 – 13,83 | 0,76         |
| <b>IgA &gt; 2,36 g/L</b>                | 19  | 2           | 1,10 | 0,203 – 5,91 | 0,92         |
| <b>IgM &gt; 2,4 g/L</b>                 | 1   | 0           | 0,37 | 0,01 – 9,74  | 0,55         |
| <b>24h proteinurija &gt; 0,15 g/dan</b> | 6   | 1           | 0,66 | 0,07 – 6,27  | 0,73         |
| <b>C3 &lt; 0,83 g/L</b>                 | 0   | 1           | 0,02 | 0,00 – 0,53  | 0,02‡        |
| <b>C4 &lt; 0,29 g/L</b>                 | 37  | 3           | 0,43 | 0,02 – 8,88  | 0,58         |

\*granične (engl. *cutoff*) vrijednosti navedenih laboratorijskih analita odabrane su na temelju referentnih intervala preporučenih od strane Izvršnog odbora HKMB; ‡ nakon korekcije Benjamini Hochberg metodom navedena p-vrijednost više nije statistički značajna; OR-omjer izgleda, CI-interval pouzdanosti, GI-gastrointestinalni, SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C-reaktivni protein, Hb – hemoglobin, L – leukociti, Trc – trombociti, IgG – imunoglobulin G, IgA – imunoglobulin A, IgM – imunoglobulin M, C3 – komponenta komplementa C3, C4 – komponenta komplementa C4

## 6. RASPRAVA

IgA vaskulitis ili Henoch-Schönleinova purpura pripada skupini vaskulitisa malih krvnih žila i sa svojom incidencijom od 3-26,7 na 100 000 djece (5–13) je najčešći vaskulitis dječje dobi. Glavni uzrok morbiditeta oboljele djece je nefritis, čija je učestalost 20-60 %, ovisno o postavljenim kriterijima i učestalosti uzorkovanja urina (10, 57).

Sama dijagnoza IgAV postavlja se na temelju jasnih EULAR/PRINTO/PRES kliničkih klasifikacijskih kriterija (50), no unatoč tome vezano za IgAV postoje mnoge nepoznanice. Osim do kraja nejasne etiopatogeneze, potom načina ranog utvrđivanja težine bolesti, pitanje trajanja autoimunog procesa i samim time potrebe za praćenjem bolesnika, zasigurno najvažnija pitanja su pravovremeno otkrivanje, liječenje i prognoza nefritisa.

Mnoga istraživanja bila su usmjerena na otkrivanje adekvatnih biomarkera u krvi i urinu, kako bi se pravovremeno otkrilo i liječilo bolesnike s težom kliničkom slikom (26, 78, 166–169). S jedne strane nepostojanje osjetljivih i specifičnih biomarkera odgađa početak adekvatnog medikamentoznog liječenja i tako može dovesti do nastanka nepotrebnih komplikacija u sklopu IgAV-a. S druge strane nepotrebna primjena invazivnih dijagnostičkih postupaka i intenzivne terapije može dovesti do jatrogeno nastalih nuspojava i po život opasnih komplikacija.

Sva dosadašnja istraživanja potvrdila su složenost etiopatogeneze IgAV, koja i dalje nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da bolest nastaje kao interakcija između različitih okolišnih i genetičkih čimbenika (43, 170). Svrha ovog istraživanja je bila istražiti jednu genetsku sastavnicu ove bolesti. Naime, prethodna istraživanja dokazuju da se zajedničke genetske sastavnice mogu podvući u različite imunološki vezane bolesti (172). GWAS studije istaknule su značaj HLA tip II gena (37, 39, 40, 42, 172), posebice HLA-DRB1. Različite druge studije su također dokazale da su varijante u ne-HLA genima povezane s imunim i upalnim odgovorom te da, posebice SNP-ovi, mogu imati značaj u etiopatogenezi. Točnije, različiti genski polimorfizmi koji se nalaze izvan HLA regije, uključujući one vezane za aberantnu IgA1 glikozilaciju, stvaranje dušičnog oksida, kodiranje citokina, adhezijskih molekula i kemokina, mogu ne samo stvoriti predispoziciju za IgAV, nego također i utjecati na težinu kliničke slike (44–47).

Ovo istraživanje bilo je usmjereno na HMGB1, točnije na njegova četiri genska polimorfizma. HMGB1 djeluje kao proupalni medijator s važnom ulogom u patogenezi različitih upalnih i autoimunih bolesti kako kod odraslih tako i kod djece (131, 142, 145, 173, 174). Istraživanja su dokazala da su serumske koncentracije HMGB1 povišene kod djece s IgAV-om te da je on

značajan medijator endotelne upale (131). Dodatno istraživanje dokazalo je ne samo da su serumske koncentracije povišene kod djece s IgAV-om, već i da je serumska koncentracija HMGB1 značajno veća kod bolesnika s IgAV-om koji imaju nefritis u sklopu kliničke slike u odnosu na bolesnike s IgAV-om bez zahvaćanja bubrega (132). Povišene serumske koncentracije HMGB1 također su dokazane u nizu imunoloških bolesti kod djece, uključujući JIA, cSLE (129, 133–135), šećernu bolest tip 1 (137) i Kawasakijevu bolest (139). Vitali i suradnici su dokazali da je fekalni HMGB1 biomarker upale kod djece s upalnim bolestima crijeva (136). Istraživanjem je također dokazana povišena koncentracija u sputumu bolesnika s astmom (138).

Iako je HMGB1 dokazan kao značajan medijator upale i ima važnu ulogu u patogenezi IgAV-a, prema našim spoznajama do sada nije provedeno istraživanje polimorfizama gena za HMGB1 u djece oboljele od IgAV-a.

Osnovni demografski podaci o 81 bolesniku s IgAV-om uključenim u ovo istraživanje, najbliži su, s obzirom na prosječnu dob bolesnika od  $6,78 \pm 3,03$  godina, podacima iz istraživanja Gardner–Medwina i suradnika (10). Nešto višu prosječnu dob dokazali su Ghrahani i suradnici (176) te Wang i suradnici (177). Nižu prosječnu dob u svojim istraživanjima imali su González-Gaya i Da Dalta, oba sa svojim suradnicima (167, 177).

U ovom istraživanju nije zabilježena statistički značajna razlika u dobi bolesnika s IgAV-om između skupine s nefritisom i bez nefritisa te dob ne spada u rizične čimbenike za pojavnost nefritisa u sklopu bolesti. Navedeno odgovara rezultatima istraživanja Fenga i suradnika (179) te Perua i suradnika (180). Nekoliko meta-analiza dokazalo je da je starija dob rizični čimbenik za pojavu nefritisa u sklopu kliničke slike (180, 181), posebice dob starija od deset godina (183). Rezultati ovog istraživanja s obzirom na distribuciju IgAV bolesnika po spolu, prema kojoj među oboljelom djecom dominiraju dječaci u odnosu na djevojčice u omjeru 1,3:1, što odgovara većini provedenih istraživanja (10, 33, 175, 176, 178, 183). Iznimka od toga su istraživanja Ghrahanija i suradnika (176) te Chena i suradnika (185), koji su dokazali puno veći omjer u korist dječaka, ali i istraživanja s jednakim omjerom (17) i većim omjerom u korist djevojčica (186). Prema ovim rezultatima, IgAV pripada u skupinu malobrojnih autoimunih bolesti koje se češće javljaju u muških osoba, bez jasnog objašnjenja u dostupnoj literaturi, osim pretpostavke da je barem djelomično uvjetovano hormonima vezanim za muški spol (181).

S druge strane i suprotno većini drugih istraživanja, omjer bolesnika s nefritisom u sklopu IgAV-a je 1,4:1, ali u korist djevojčica, što pak odgovara češćoj pojavi autoimunih bolesti kod ženskog spola i također je prije svega uvjetovano hormonskim statusom (187). Relativno mali broj bolesnika s IgAV-om, posebice s nefritisom u sklopu kliničke slike, može biti razlog zamijećenih razlika prema puno većim istraživanjima, posebice meta-analizama.

S obzirom na učestalost pojavljivanja IgAV-a tijekom godine, u ovom istraživanju bolest se javljala najčešće u hladnijim mjesecima, što je u skladu s mnogim istraživanjima (12, 20, 176, 183, 187). U zemljama Azije, pojavnost je češća u kišnim dijelovima godine (176). Sezonske razlike u pojavnosti IgAV-a većinom su vezane za respiratorne infekcije kao glavnih etioloških čimbenika okoliša za razvoj IgAV-a (5, 12, 16, 17, 26).

Početak IgAV-a u ovom istraživanju prethodila je u 74 % slučajeva infekcija. Kao i u većini istraživanja, najčešće se radilo o respiratornoj infekciji (93 %), a u samo malom postotku o crijevnoj infekciji (6, 7, 12, 17, 19, 183, 187, 188). Najčešće izolirani uzročnici infekcije bili su beta hemolitički streptokok grupe A i zlatni stafilokok (12, 17, 33, 184). Navedeni rezultati su očekivani s obzirom da su prema svim izvješćima i istraživanjima, respiratorne infekcije jedan od najčešćih razlog dolaska u hitnu pedijatrijsku ambulantu. Prodromalna infekcija nije prema našim rezultatima povezana s povećanim rizikom za razvoj nefritisa u oboljelih od IgAV-a, što je u skladu s rezultatima većine uspoređivanih istraživanja (12, 17, 33, 184), a u suprotnosti s istraživanjima koji navode prethodnu infekciju kao čimbenik rizika za razvoj nefritisa (6, 8, 180). U našem istraživanju prethodna infekcija ne povećava rizik za razvoj relapsa što je u skladu s istraživanjem Calvo-Ria i suradnika (190). U ovom istraživanju četvrtini oboljele djece nije dokazan infektivni, ali niti neki drugi potencijalni okidač početka bolesti. Navedeno se djelomično može objasniti time što nije bilo učinjeno otkrivanje respiratornih virusa u aspiratima dišnih puteva bilo serološko dokazivanje virusnih infekcija, iako se virusi navode kao okidači IgAV-a u nekim istraživanjima (12, 17). Također u ovom istraživanju nisu zamijećeni neinfektivni okidači, kao što su cjepiva, ugrizi kukaca, lijekovi i alergeni iz hrane koji su opisani u literaturi samo kao pojedinačni slučajevi (18, 24, 25). Kao i u mnogim drugim istraživanjima, iako ukazuju na važnost čimbenika okoliša kao jednog od neizostavnih elemenata u patogenezi IgAV-a, podaci o prethodnim infekcijama, vrstama infekcija i otkrivenim bakterijskim uzročnicima, ne mogu pomoći u razumijevanju i predviđanju rizika od nefritisa kod nekih bolesnika. U ovom istraživanju dokazano je da je život u maloj sredini

(< 100 000 stanovnika) povećava vjerojatnost razvoja nefritisa u sklopu kliničke slike, što se djelomično može objasniti manjom dostupnošću tercijarne zdravstvene zaštite.

Purpurični osip, kao obvezni simptom za postavljanje dijagnoze IgAV-a, imala su u ovom istraživanju sva oboljela djeca. U 48 % slučajeva on je bio prvi simptom, što je u skladu sa Saulsburyevim istraživanjem (52). Generalizirani osip imalo je 43 % djece s IgAV-om. Statistički značajno veći broj djece iz manjih sredina (< 100 000 stanovnika) imalo je generalizirani osip. Pojava generaliziranog osipa kao oblika teže zahvaćenosti kože u sklopu kliničke slike značajno je povećavala vjerojatnost pojave relapsa i nefritisa, što je u skladu s nizom istraživanja (6, 8, 180). Prema našem istraživanju zahvaćenost GI sustava ne povećava vjerojatnost razvoja nefritisa, što je u suprotnosti s rezultatima istraživanja koja navedenu zahvaćenost povezuju s težinom sistemskog vaskulitisa i povećanim rizikom od razvoja nefritisa (8, 175, 176, 180). Iako su artritis/artralgija u ovom istraživanju registrirani u gotovo tri četvrtine oboljele djece, nije nađena statistički značajna razlika u njihovoj pojavnosti među skupinama oboljele djece, odnosno nije povezan s većom vjerojatnošću razvoja nefritisa ili relapsa. Navedeno odgovara rezultatima istraživanja Chana i suradnika, prema kojima pojava artralgijske/artritisne u oboljelih također nije rizik za razvoj nefritisa (181). Ovim istraživanjem smo dokazali da pojava relapsa povećava vjerojatnost nastanka nefritisa što je u skladu s istraživanjem Lucas Garciae i suradnika (191). Zaključno: osim generaliziranog osipa, pojave relapsa i života u manjoj sredini, prethodna infekcija u anamnezi i elementi kliničke slike IgAV-a, prema rezultatima ovog istraživanja nisu čimbenik razlikovanja djece s IgAV-om s i bez nefritisa, odnosno ne povećavaju vjerojatnost razvoja nefritisa. Navedeno dodatno naglašava potrebu traganja za osjetljivim i specifičnim markerima rizika za razvoj nefritisa u sklopu IgAV-a.

U ovom istraživanju 22 (27 %) djece s IgAV-om je prema postavljenim kriterijima (hematurija > 5 E/mm<sup>3</sup> i/ili proteinurija ≥ 0,15 g/dU) razvilo znakove nefritisa što je u skladu s većinom istraživanja (10, 57). Nefritis je kod sedmero djece (32 %) zamijećen već pri postavljanju dijagnoze. Kod većine djece (73 %) nefritis je dijagnosticiran tijekom prva 4 tjedna bolesti što je u skladu s većim brojem istraživanja (6, 17, 35, 57). Samo kod dviju djevojčica klinički znakovi nefritisa pojavili su se nakon devet, odnosno deset mjeseci od postavljanja dijagnoze. U većini uspoređivanih istraživanja, nefritis je najčešće zamijećen unutar prva tri mjeseca od postavljanja dijagnoze (6, 8, 17, 35, 57, 186). Razlika u rezultatima različitih istraživanja je posljedica neujednačenosti kriterija, posebice u smislu detekcije proteinurije (≥ 0,15 g/dU), za koju su u nekim istraživanjima uzete granične vrijednosti ≥ 0,5 (167) ili čak ≥ 1 g/dU (59), dok

u drugima, hematurija ( $> 5 \text{ E/mm}^3$ ) nije niti uzeta kao parametar nefritisa (59). Medijan praćenja bolesnika s nefritisom je u ovom istraživanju bilo 35,52 (min 9,23; max 96,03) mjeseci što je u skladu s prijedlogom dijela autora (8, 12, 191) o dužem praćenju bolesnika u odnosu na SHARE smjernice, gdje je preporuka 6 – 12 mjeseci od pojave kožnih promjena (82).

Tijekom ovog istraživanja podjednak broj bolesnika s nefritisom je imalo hematuriju i proteinuriju te samo hematuriju, dok je samo 4 bolesnika imalo proteinuriju. Navedeni rezultati su u skladu s radovima Goldstein i Davina te njihovih suradnika (8, 60). Izolirana hematurija je u pravilu znak blaže afekcije bubrega, što je u skladu s tim da je nefritis u sklopu IgAV-a u pravilu blag i prolaznog karaktera (100, 166, 167, 182).

Analizirajući laboratorijske vrijednosti između bolesnika s nefritisom i bez nefritisa, bolesnici s nefritisom imaju značajno veće vrijednosti kreatinina na početku i maksimalne vrijednosti te očekivano značajno veće vrijednosti 24h proteinurije na početku i maksimalne 24h proteinurije. Vrijednosti IgA su veće u skupini bolesnika s nefritisom, no navedeno nije dostiglo statističku značajnost. Vrijednost C3 komponente komplementa značajno je veća u skupini bolesnika bez nefritisa. Rezultati ovog istraživanja su u skladu s istraživanjima koja navode IgA i komponente komplementa kao parametre mogućeg razlikovanja bolesnika s nefritisom u odnosu na bolesnike bez nefritisa (167, 180). Navedeno ima jasno objašnjenje u patogenezi IgAV-a, za koje znamo da je bolest imunokompleksa. Imunokompleksi koji sadrže IgA odlažu se u stijenci krvnih žila (8, 30), a u slučaju razvoja nefritisa i u mezangiju bubrega uz pojačanu aktivaciju sustava komplementa (8, 12, 26, 30, 142) te potrošnju komponenti, u ovom istraživanju statistički značajno C3 komponente komplementa.

Povišene vrijednosti SE i CRP-a odraz su sistemske upalne reakcije i prisutne su kod svih bolesnika s IgAV-om, pa navedeni pokazatelji ne mogu služiti za razlikovanje bolesnika s nefritisom u odnosu na one bez nefritisa. Samo u oko četvrtine bolesnika s IgAV-om zamijećene su povišene serumske vrijednosti IgA što je u suprotnosti s istraživanjem Pillebouta (167) i Onija (171) te njihovih suradnika.

Relaps se definira kada kod bolesnika s prethodno postavljenom dijagnozom IgAV i periodom od barem 4 tjedna bez simptoma, ponovno dođe do pojave kožnih promjena ili drugih sistemskih manifestacija vaskulitisa (52). Tijekom ovog istraživanja 27 % bolesnika je imalo barem jedan relaps, a samo je jedna bolesnica imala pet relapsa, što je ujedno i najveći broj relapsa. U dosadašnjim istraživanjima koja su uključivala i djecu i odrasle, postotak relapsa kod IgAV-a koji je prikazan je varirao od 2,7-51,7 % (48, 186, 189, 192, 193). S jedne strane razlog



tako velikom rasponu postotaka je mali broj bolesnika uključenih u pojedine studije, a s druge strane izbor bolesnika uključenih u pojedine studije koji se bazira na težini kliničke slike kod postavljanja dijagnoze, prije svega na postojanju bubrežnih manifestacija, drugim riječima studije su bile usmjerene prije svega na praćenje bolesnika s težom kliničkom slikom i samim time većim postotkom relapsa. Najčešće su se relapsi klinički manifestirali kao kožne promjene, bilo samostalno ili zajedno s gastrointestinalnim ili bubrežnim simptomima, što je u skladu s prethodnim istraživanjima (48, 189). Klinički simptomi kod relapsa nalikovali su simptomima kod postavljanja dijagnoze IgAV, što pokazuju i prethodne studije (48, 189).

Nije uočena statistički značajna razlika između djevojčica i dječaka s obzirom na broj relapsa, što je u skladu s prethodnim istraživanjima (189, 192). U ovom istraživanju uočeno je da što je veća dob pri postavljanju dijagnoze to je veći broj relapsa, što je u suprotnosti sa studijom Calvo-Rija i Rigantea (189, 192) te njihovih suradnika, ali je u skladu s istraživanjem Byuna i suradnika kod odraslih bolesnika (194). Najveći broj relapsa zamijećen je u hladnijem dijelu godine te kod bolesnika iz manjih sredina (< 100 000 stanovnika) što pregledom dostupne literature nije objavljeno niti u jednom istraživanju. Prilikom usporedbe laboratorijskih nalaza bolesnika s najmanje jednim relapsom i bolesnika bez relapsa, bolesnici bez relapsa imali su značajno veće vrijednosti SE i CRP-a na početku bolesti, dok su bolesnici s najmanje jednim relapsom imali značajno veće maksimalne vrijednosti hemoglobina i serumskog kreatinina, te značajno veću 24h proteinuriju na početku i maksimalnu 24h proteinuriju. U ovom istraživanju na veću vjerojatnost pojave relapsa utjecalo je, što je već spomenuto, pojava generaliziranog osipa u sklopu kliničke slike, što je djelomično u skladu s istraživanjima Calvo-Rio i suradnika (190) te Rigante i suradnika (193) koji navode da je perzistentni osip rizični čimbenik za pojavu relapsa.

Pojava artritisa/artralgija kao prvog simptoma, u ovom istraživanju smanjuje izgleda za nastanak relapsa, što je suprotno u odnosu na prethodno spomenuta istraživanja (189, 192). Ako u obzir uzmemo laboratorijske vrijednosti na početku bolesti, statistički značajan utjecaj na razvoj relapsa imat će samo 24h proteinurija > 0,15 g/dan, što je u skladu s istraživanjem Calvina i suradnika (187). Byun i suradnici također su dokazali da je prisutnost hematurije kod odraslih bolesnika rizični čimbenik za pojavu relapsa, uz dob > 30 godina, prisutnost komorbiditeta, perzistentnu purpuru (> 1 mjesec) i bol u abdomen i prisutnost hematurije (194). Serumski vrijednost IgA u ovom istraživanju nije bila prediktivna za pojavu relapsa, što je u skladu s istraživanjem Göcke i suradnika (195).

Gen za HMGB1 smješten je na dugom kraku kromosoma 13 (HGNC:4983; 13q12.3) i sadrži 6 eksona (174). Genetske varijacije, kao što su polimorfizmi jednoga nukleotida, odnosno mutacije, mogu imati utjecaj na transkripcijsku efikasnost gena, poluživot mRNA, i strukturu proteinskoga produkta, a samim time i na njegovu funkciju. Stoga, kada su varijacije gena vezane za upalne citokine, a upalni proces je jedan od faktora rizika, određene varijacije mogu rezultirati većim intenzitetom upalnoga procesa i time povećanim rizikom za nastanak i razvoj upalnih ozljeda tkiva (196).

U ovom istraživanju ispitivana su njegova četiri polimorfizma, rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348. Prema našim saznanjima, iako je sam HMGB1 kao upalni citokin dokazano povišen u serumu bolesnika s IgAV-om, ovo je prvo istraživanje polimorfizama gena za HMGB1 u etiopatogenezi IgAV-a kod djece.

Polimorfizam rs1045411 (C > T; chr13:30459095 (GRCh38.p12)) smješten je u 3' netranslacijskoj regiji koja se nalazi u dijelu mRNA. Navedena regija često sadrži regulatorne dijelove za postranskripcijski utjecaj na ekspresiju gena. Lee i suradnici povezali su polimorfizam rs1045411 s težim upalnim odgovorom kod septičnih bolesnika (159). Također je u studiji Qiu i suradnika, zajedno s rs2249825 povezan predispozicijom i ishodom sepse (197).

Polimorfizam rs1060348 (G > A; chr13:30462700 (GRCh38.p12)) smješten je u kodirajućoj regiji gena, pripada sinonimnoj varijanti, a to znači da ne mijenja prirodu same aminokiseline već može utjecati na stopu translacije ili poluživot mRNA. Kornblit i suradnici dokazali su da je polimorfizam rs1060348 povezan sa značajno većom vjerojatnošću rane smrti kao posljedica infekcije kod bolesnika sa SIRS-om (152). Isto istraživanje dokazalo je da je SNP rs41369348 (delT; chr13:30467220-30467227 (GRCh38.p12)), koji se nalazi u intronskoj regiji, značajno povezan s povećanim rizikom za odgođenu smrtnost kod pacijenata sa sindromom sustavnog upalnog odgovora (SIRS) (152).

Prema dosadašnjim istraživanjima polimorfizam rs2249825 (G > A/G > C/G > T; chr13:30463766 (GRCh38.p12)) povezan je s mnogim upalnim stanjima i bolestima. Navedeni polimorfizam nalazi se u intronskoj regiji, nekodirajućoj regiji. Song i suradnici dokazali su povezanost navedenog polimorfizma s vjerojatnošću oboljevanja od pneumonije, težinom kliničke slike i upalnim odgovorom (153). Zeng i suradnici dokazali su da je polimorfizam rs2249825 rizični čimbenik za razvoj sepse i multiorganskog zatajenja kod bolesnika nakon velike traume (151). Genotip G/G polimorfizma rs2249825 može biti prediktor lošeg odgovora

na liječenje bolesnika s reumatoidnim artritismom lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (198). Različita istraživanja dokazala su značaj prethodno navedenog polimorfizma kao predskazivača progresije raka i razvoja metastaza (154–156). Također se SNP rs2249825 povezuje s razvojem hipertenzije (157), ali isto tako navedeni polimorfizam smanjuje rizik za razvoj reumatoidnog artritisa (158).

U ovom istraživanju, pojedinačno sva četiri navedena polimorfizma, nisu pokazala povećanu predispoziciju za nastanak IgAV-a kod djece, kao ni korelaciju s kliničkim i laboratorijskim parametrima na početku bolesti.

Kako su prethodne studije utvrdile da neki genski polimorfizmi mogu biti povezani s različitim IgAV fenotipovima (45, 46, 198), u ovom istraživanju također smo istražili utjecaj odabranih genskih polimorfizama za HMGB1 na povećani rizik za nastanak nefritisa, GI manifestacija, generaliziranog osipa ili artritisa/artralgijska u sklopu kliničke slike IgAV-a.

Analizirajući polimorfizam rs1045411, naši rezultati su pokazali učestalost minor alela T (MAF, engl. *minor allele frequency*) od 27 % (N=252) u ukupnom broju ispitanika. Prema 1000 Genomes projektu (200) ukupna svjetska učestalost minor alela za navedeni polimorfizam iznosila je 16 %, u europskoj 27 %, a u afričkoj populaciji 4 %. Analiziranjem različitih populacija uočava se njihova velika genetička heterogenost. Navedeni rezultati, po kojima je naša učestalost minor alela T jednaka europskoj populaciji kako smo i očekivali, govore u prilog primjerenom uzorkovanju i reprezentativnosti populacije. U našem istraživanju alel T polimorfizma rs1045411 povećavao je 2,45 puta rizik od razvoja generaliziranog osipa u bolesnika s IgAV-om, što je suprotno istraživanju u kojem su nositelji alela C pod povećanim rizikom za razvoj sepse i teže kliničke slike (197). Nositelji genotipa C/T navedenog polimorfizma prema našem istraživanju imaju 64 % manje izgleda za razvoj GI manifestacija ukoliko razviju kliničku sliku IgAV. Nositelji recesivnog homozigotnog genotipa T/T i heterozigotnog genotipa C/T polimorfizma rs1045411 imaju manje izgleda za razvoj generaliziranog osipa ukoliko razviju kliničku sliku IgAV. S obzirom na to da je i ovim istraživanjem dokazano da pojava generaliziranog osipa povećava rizik za razvoj nefritisa u sklopu kliničke slike IgAV-a, svakako iznenađuje rezultat kako polimorfizam rs1045411 i alel T nemaju utjecaj na razvoj nefritisa. Razlog tome je vjerojatno premali broj uključenih bolesnika s kliničkom slikom nefritisa u sklopu IgAV-a. Prema ovim rezultatima prisutnost heterozigotnog genotipa C/T polimorfizma rs1045411 čini se da predstavlja zaštitni čimbenik za razvoj GI manifestacija i generaliziranog osipa u bolesnika s IgAV-om, što je svakako

potrebno dalje istražiti uključivanjem većeg broja bolesnika. Navedeni polimorfizam čini se da također nema utjecaj na razvoj artritisa/artralgijsa.

Prema našim rezultatima, polimorfizmi rs1060348 i rs41369348, čini se da nemaju utjecaj na analizirane fenotipske karakteristike IgAV-a.

U ovom istraživanju analizirajući polimorfizam rs2249825, učestalost minor alela C je bila 25 % (N=252) u ukupnom broju ispitanika. Prema 1000 Genomes projektu (200) ukupna svjetska učestalost minor alela za navedeni polimorfizam iznosila je 15 %, u europskoj 27 %, a u afričkoj populaciji 4 %. I kod ovog polimorfizma uočava se velika genetička heterogenost, no naši postoci su u skladu s učestalosti u europskoj populaciji. Naši rezultati govore da alel C polimorfizma rs2249825 povećava 2,7 puta rizik od razvoja generaliziranog osipa u bolesnika s IgAV-om, što je u skladu sa studijom Qiu i suradnika koji su dokazali da je alel C visok faktor rizika za razvoj sepse i težine kliničke slike kod kineske Han populacije (197). Nositelji recesivnog homozigotnog genotipa C/C i heterozigotnog genotipa G/C navedenog polimorfizma imaju prema našem istraživanju manje izgleda za razvoj generaliziranog osipa ukoliko razviju IgAV. Iz navedenog bi se moglo zaključiti da heterozigotni genotip G/C, recesivni homozigotni genotip C/C i alel G polimorfizma rs2249825 imaju zaštitnu ulogu u razvoju generaliziranog osipa u bolesnika s IgAV-om. Njihova uloga u razvoju nefritisa u sklopu kliničke slike svakako bi se trebala istražiti uključivanjem većeg broja bolesnika s IgAVN-om. Polimorfizam rs2249825 čini se da nema prema našem istraživanju utjecaj na razvoj drugih ispitivanih kliničkih obilježja IgAV-a.

Svakako je potrebno spomenuti ograničenja ove studije osim nedovoljne statističke snage za genetički dio istraživanja. U prvom redu to je nedovoljni uvid u genotipsko-okolišnu interakciju. Dobro je poznato da i genetski i okolišni čimbenici doprinose složenosti patogeneze različitih bolesti, utječući na rizik pojedinca za nastanak bolesti. Navedena interakcija je dvostrana, što znači da učinak za neke genetske varijante ovisi o specifičnoj izloženosti okolišu, ali s druge strane učinak čimbenika okoliša ovisi o genetskom sastavu pojedinca. Dokazano je da infektivni uzročnici mogu biti imunološki okidač u genetski predodređenih pojedinaca za pojavu IgAV-a. Također je i u ovom istraživanju dokazano da se bolest pojavljuje češće u hladnijem dijelu godine, što zasigurno ima poveznicu u češćem pojavljivanju respiratornih infekcija u tim razdobljima, no pravi utjecaj navedenih infektivnih uzročnika na genotip pojedinca i dalje nije poznat. Znanstvenici smatraju da okolišni čimbenici mogu dovesti do „fantomske nasljednosti“ (engl. *“phantom heritability“*) te na taj način doprinijeti nasljednom

fenomenu koji nedostaje (201). Winham i Biernacka smatraju da postoji nekoliko ključnih razloga za proučavanje genotipsko-okolišne interakcije. Prije svega potrebno je uključiti navedene interakcije u statističke modele čimbenika koji doprinose složenim osobinama, kako bi se povećala mogućnost otkrivanja novih gena s jedne strane i čimbenika okoliša, koji zaista utječu na osobine, s druge strane. Iako neki autori osporavaju značajniji utjecaj, kvantifikacija navedenih interakcija može doprinijeti poboljšanju prediktivnih modela, bilo za pojavu bolesti ili kao odgovor na liječenje. Poboljšani prediktivni modeli rizika bolesti mogu omogućiti preventivne strategije, posebno kada čimbenici rizika uključuju promjenjivu izloženost okoliša. Uzimajući sve navedeno u obzir, autori preporučuju korištenje P-vrijednosti koja se temelji na SNP-okolišnoj interakciji, a ne koja se temelji na interakciji SNP-specifični rubni učinak (201). Na temelju prethodnog ograničenja, proizlazi i sljedeće ograničenje našeg istraživanja, a to je nedostatak kontrole „zbunjujućih čimbenika“ (engl. *confounders*). Smatramo da bi se, u idućim istraživanjima utjecaja polimorfizama gena na predispoziciju za nastanak IgAV i kliničku sliku IgAV, trebalo udružiti bolesnike recimo prema prethodnim infekcijama i životu u različitim sredinama te provesti multivarijantne analize, kako bi se ujednačila analiza prema „zbunjujućim čimbenicima“ i postigla bolja kontrola navedenih.

Iduće ograničenje našeg istraživanja je nedostatak analize epigenetskih mehanizama, kao što su DNA-metilacija, histonska modifikacija i utjecaj nekodirajuće RNA, koji dokazano upravljaju ekspresijom gena balansirajući između genetskih i okolišnih čimbenika povezanih s vaskulitisima, međuostalim i s IgAV-om (48, 201).

Naše istraživanje također nije uzimalo u obzir mnogobrojna stanična i molekularna zbivanja u organima zahvaćenim ovim vaskulitisom, kao što su odlaganje IgA1-IgG/IgA imunokompleksa, aktivacija sustava komplementa...

Laboratorijski nalazi, koji su uključeni u istraživanje, pripadaju u rutinsku analizu prilikom dijagnostičke obrade vaskulitisa kod djece.

Također jedno od ograničenja ovog istraživanja, proizlazi iz činjenice da je riječ o asocijacijskom istraživanju parova (engl. *case control*). S obzirom da znamo da je fenotip ove bolesti posljedica mnogih rijetkih genetskih varijanti, može se dogoditi da različiti aleli ponište međusobno svoj utjecaj, pa samim time asocijacijsko istraživanje neće biti korisno (203). Pogreška genotipizacije, koja je također čest problem asocijacijskih istraživanja parova, u ovom istraživanju izbjegnuta je testiranjem Hardy-Weinbergove ravnoteže posebno u ispitivanoj skupini, a posebno u kontrolnoj.

Iako je primarni cilj ovog istraživanja bilo dokazati povezanost između genetske izloženosti i fenotipova IgAV-a, kao i u mnogim drugim istraživanjima, analizirali smo i sekundarna

fenotipska obilježja. Na taj način smo pokušali dobiti dragocjen uvid u biološke puteve i identificirati genetske varijante, koje utječu na fenotipove koji nas zanimaju. Prilikom analize sekundarnih fenotipskih obilježja, uobičajeno se koriste standardne linearne regresijske analize. Više autora smatra da prilikom navedene analize, zbog nejednake vjerojatnosti odabira ispitanika i kontrola iz njihovih pripadajućih subpopulacija, uzorak parova (engl. *case-control*) nije slučajni uzorak iz opće populacije. Kao rezultat navedenog, ne samo da će populacijska povezanost između SNP-a i sekundarnih osobina biti iskrivljena u uzorku parova, standardna statistička analiza sekundarnih fenotipskih obilježja može biti izrazito zavaravajuća. Možemo dokazati povezanost SNP-a i sekundarnih osobina u svim analiziranim skupinama, a da povezanost zapravo na populacijskoj razini ne postoji. Pristranost (engl. *bias*) uzorkovanja se može izbjeći zasebnim analiziranjem skupine ispitanika i kontrola ili uključivanjem statusa parova kao kovarijante prilikom analize. Unatoč tome povezanost sekundarnih fenotipskih obilježja i genetskih varijanti u ispitivanoj i kontrolnoj skupini može se poprilično razlikovati od povezanosti u općoj populaciji (204–207).

S obzirom na nedovoljnu statističku snagu za genetički dio istraživanja, nije bilo smisleno računati veličinu učinka, jer postoji mogućnost da su dokazane statističke razlike posljedica djelovanja slučajnih čimbenika, a ne samo čimbenika koje smo istraživali.

Zaključno, iako ovim istraživanjem nije dokazana početna hipoteza kako odabrani polimorfizmi gena za HMGB1 predstavljaju rizične čimbenike za pojavu IgAV-a, posebice za pojavu bubrežnih manifestacija u sklopu kliničke slike, dobiveni rezultati sugeriraju da polimorfizmi rs1045411 i rs2249825 gena za HMGB1 imaju utjecaj na pojedine fenotipske karakteristike IgAV-a, najčešćeg vaskulitisa dječje dobi. Potencijalno lažno pozitivni i lažno negativni rezultati se ne mogu isključiti zbog nedovoljne veličine uzorka, kojom bi se dostigla statistička snaga za genetička istraživanja. Iako je HMGB1 protein važan citokin u patogenezi IgAV-a, ovo je prvo istraživanje povezanosti polimorfizama gena za HMGB1 protein i IgAV te će svakako biti potrebna daljnja istraživanja i drugih polimorfizama gena za HMGB1 protein uz uključivanje većeg broja ispitanika. Također ovim istraživanjem ponovno dolazi do izražaja koliko je IgAV složena bolest te se svakako samo genskom osnovom neće moći objasniti etiopatogeneza same bolesti.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s obzirom na analizirane polimorfizme gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825, rs41369348), kao niti za pojavu nefritisa niti zglobnih manifestacija bolesti.
2. Nositelji genotipa C/T polimorfizma rs1045411 gena za HMGB1 čini se da imaju manje izgleda za razvoj GI manifestacija u sklopu IgAV-a.
3. Alel T polimorfizma rs1045411 i alel C polimorfizma rs2249825 gena za HMGB1 čini se da povećavaju rizik od razvoja generaliziranog osipa u sklopu IgAV-a.
4. Nositelji recesivnog homozigotnog genotipa T/T i heterozigotnog genotipa C/T polimorfizma rs1045411 te recesivnog homozigotnog genotipa C/C i heterozigotnog genotipa G/C polimorfizma rs2249825 čini se da imaju manje izgleda za razvoj generaliziranog osipa u sklopu IgAV-a.
5. Nije utvrđena povezanost pojedinog polimorfizma gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) s kliničkim i laboratorijskim parametrima na početku bolesti.
6. Bolesnici koji žive u manjim sredinama (< 100 000 stanovnika) imaju veću vjerojatnost nastanka generaliziranog osipa, zahvaćenosti GI sustava i zglobova te pojavi nefritisa u sklopu kliničke slike.
7. Bolesnici s IgAVN-om u odnosu na one bolesnike bez nefritisa imaju značajno veće vrijednosti kreatinina na početku i maksimalne vrijednosti te značajno veće vrijednosti 24h proteinurije na početku i maksimalne 24h proteinurije, dok je vrijednost C3 komponente komplementa značajno veća u skupini bolesnika bez nefritisa.
8. Pojava generaliziranog osipa i relapsa u kliničkoj slici te početna 24h proteinurija > 0,15 g/dan povećava vjerojatnost razvoja nefritisa u sklopu IgAV-a.
9. Bolesnici s najmanje jednim relapsom u odnosu na bolesnike bez relapsa imaju značajno veće maksimalne vrijednosti hemoglobina i serumskog kreatinina te značajno veću vrijednost 24h proteinurije na početku i maksimalne 24h proteinurije, dok su bolesnici bez relapsa imali značajno veće vrijednosti SE i CRP-a na početku bolesti.
10. Pojava generaliziranog osipa u kliničkoj slici i početna 24h proteinurija > 0,15 g/dan povećava vjerojatnost, dok artritis/artralgija kao prvi simptom značajno smanjuju vjerojatnost za pojavu relapsa u sklopu kliničke slike.

## 8. SAŽETAK

IgA vaskulitis (IgAV) ili Henoch-Schönleinova purpura najčešći je sistemski vaskulitis malih krvnih žila u dječjoj dobi. Protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (engl. *high mobility group box-1 protein*, HMGB1) pleiotropni je citokin koji djeluje kao proupalni signal, važan za aktivaciju antigen prezentirajućih stanica i širenje upale. HMGB1 ima ulogu u patofiziologiji različitih upalnih bolesti.

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti povezanost četiri polimorfizma jednog nukleotida gena za HMGB1 (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348), s predispozicijom za IgAV i kliničkom slikom bolesnika koji ispunjavaju kriterije za IgAV. DNA je ekstrahirana iz krvnih stanica 81 djeteta s IgAV-om i 151 zdravih kontrola, koji su bili bez poznatih autoimunih bolesti. Klinički podaci i laboratorijski parametri prikupljeni su za sve bolesnike s IgAV-om. Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s obzirom na analizirane polimorfizme gena za HMGB1, niti za pojavu nefritisa ili zglobnih manifestacija bolesti. Nositelji heterozigotnog genotipa C/T polimorfizma rs1045411 gena za HMGB1 čini se da imaju manje izgleda za razvoj GI manifestacija u sklopu IgAV-a. Alel T polimorfizma rs1045411 i alel C polimorfizma rs2249825 gena za HMGB1 čini se da povećavaju izgleda za razvoj generaliziranog osipa u sklopu IgAV-a. Nositelji recesivnog homozigotnog genotipa T/T i heterozigotnog genotipa C/T polimorfizma rs1045411 te recesivnog homozigotnog genotipa C/C i heterozigotnog genotipa G/C polimorfizma rs2249825 čini se da imaju manje izgleda za razvoj generaliziranog osipa u sklopu IgAV-a.

Zaključno, u ovom istraživanju nije nađena povezanost polimorfizama gena za HMGB1 s predispozicijom za nastanak IgAV-a u djece, ali pojedini genotipovi i aleli polimorfizma rs1045411 i rs2249825 čini se da imaju utjecaj na kliničke manifestacije IgAV-a.

Ključne riječi: Dijete; Polimorfizam jednog nukleotida; Purpura, Schoenlein-Henoch



## 9. SUMMARY

"High-mobility group box-1 gene (HMGB1) polymorphisms in children with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura (HSP))"

IgA vasculitis (IgAV) or Henoch-Schönlein's purpura is the most prevalent systemic small vessel vasculitis in childhood. High mobility group box-1 protein (HMBG1) is a pleiotropic cytokine that functions as a pro-inflammatory signal, important for the activation of antigen-presenting cells (APCs) and propagation of inflammation. HMGB1 is implicated in the pathophysiology of a variety of inflammatory diseases.

The aim of this study was to investigate the role of four single nucleotide polymorphism (SNP) for HMGB1 gene (rs1045411, rs1060348, rs2249825 i rs41369348) in the susceptibility and clinical features of patients fulfilling classification criteria for IgAV. DNA was extracted from blood cells of 81 children with IgAV and 151 healthy controls, who were without known autoimmune diseases. Clinical data and laboratory parameters were collected for all IgAV patients. In this study analyzed polymorphisms for HMGB1 gene were not associated with increased susceptibility to childhood IgAV, neither for the occurrence of nephritis or joint involvement. Heterozygote C/T carriers of rs1045411 polymorphism might less likely develop gastrointestinal manifestation within IgAV. The T allele of the rs1045411 polymorphism and the C allele of the rs2249825 polymorphism might increase the prospects of developing generalized rash within IgAV. Recessive homozygote T/T and heterozygote C/T carriers of rs1045411 and recessive homozygote C/C and heterozygote G/C carriers of rs2249825 polymorphisms might less likely develop generalized rash within IgAV.

In conclusion, in this study no association of HMGB1 gene polymorphisms with a predisposition to IgAV in children was found, but individual genotypes and alleles of the rs1045411 and rs2249825 polymorphisms might affect clinical manifestations of IgAV.

Key words: Child; Polymorphism, Single Nucleotide; Purpura, Schoenlein-Henoch

## 10. LITERATURA

1. Heberden W. *Commentaria di morboriana: historia and curatione*. London: Payne; 1801.
2. Schönlein JL. *Allgemeine und specielle Pathologie und Therapie*. Würzburg, Herisau. 1837;
3. Henoch EH. *Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften*. *Berliner Klin Wochenschr*. 1868;5:517–9.
4. Szer I. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*. 1994;6(1):25-31.
5. Mossberg M, Segelmark M, Kahn R, Englund M, Mohammad A. Epidemiology of primary systemic vasculitis in children: a population-based study from southern Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2018;00:1–8.
6. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, i sur. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci*. 2013;59(1):15–26.
7. Piram M, Maldini C, Biscardi S, Suremain N De, Orzechowski C, Georget E, i sur. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture – recapture analysis : a population-based study. *Rheumatol*. 2017;1358–66.
8. Davin JC. Henoch-Schönlein purpura nephritis: Pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(3):679–89.
9. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, i sur. Henoch Schonlein purpura in childhood: Epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(3):143–53.
10. Gardner-Medwin JMM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura , Kawasaki disease , and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360:1197–202.
11. Watson L, Richardson ARW, Holt RCL, Jones CA, Michael W. Henoch Schonlein Purpura – A 5-Year Review and Proposed Pathway. 2012;7(1).
12. Park SJ, Suh J-S, Lee JH, Lee JW, Kim SH, Han KH, i sur. Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura and the implications for improving its diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(12):1223–38.
13. Yang Y, Chuang Y, Wang L, Huang H. The immunobiology of Henoch – Schönlein purpura. *Autoimmun Rev*. 2008;7:179–84.
14. Sapina M, Frkovic M, Sestan M, Srsen S, Ovuka A, Varga MB, i sur. Geospatial clustering of childhood IgA vasculitis and associated nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;1–7.
15. Mccarthy HJ, Tizard EJ. Diagnosis and management of Henoch–Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2010;(169):643–50.
16. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, Esposito S. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):1016–21.

17. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(12):995–1003.
18. Watanabe T. Henoch-Schönlein purpura following influenza vaccinations during the pandemic of influenza A ( H1N1 ). *Pediatr Nephrol*. 2011;26:795–8.
19. Jelusic M, Malcic I. *Pedijatrijska reumatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
20. Gonzales LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch – Schonlein purpura. *Int Soc Dermatology*. 2009;48:1157–65.
21. Hwang HH, Lim IS, Choi B, Yi DY. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch – Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(36).
22. Weiss PF, Klink AJ, Luan X, Feudtner C, Weiss PF, Klink AJ, i sur. Temporal Association of Streptococcus , Staphylococcus , and Parainfluenza Pediatric Hospitalizations and Hospitalized Cases of Henoch-Schönlein Purpura. *J Rheumatology*. 2010;37(12):2587–94.
23. Abdgawad M. History, Classification and Pathophysiology of Small Vessel Vasculitis. In: *Updates in the Diagnosis and Treatment of Vasculitis*.
24. Gonzalez LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch – Schonlein purpura. *Int J Dermatol*. 2009;48:1157–65.
25. Liu Z, Zhang L, Yang Y, Meng R, Fang T, Dong Y, i sur. A feasibility study for active surveillance of adverse events following HPV vaccine : based on the regional healthcare information platform in Ningbo city of China. *J Med Internet Res*. 2019;
26. Díaz JM, González AM, Eva R, Alonso B, Miguel J, Bruñén G, i sur. Food-induced IgA Vasculitis ( Henoch-Schönlein Purpura ). *Eur J Case Reports Intern Med*. 2017;1–3.
27. Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:19–26.
28. Sauldury F. Henoch-Schonlein Purpura in Children. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:395–409.
29. Editorial S, Review S, Review S, Review S, Woof JM, Russell MW. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol*. 2011;4(6).
30. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, Eison TM, Suzuki H, Julian BA, i sur. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch – Schonlein purpura nephritis. *Kidney Int*. 2011;80(1):79–87.
31. Knoppova B, Reily C, Maillard N, Rizk D, Moldoveanu Z, Mestecky J, i sur. The Origin and Activities of igA1- Containing immune Complexes in igA Nephropathy. *Front Immunol*. 2016;7.
32. Hwang VJ, Ulu A, Hoorebeke J Van, Weiss RH. Biomarkers in IgA nephropathy. *Biomark Med*. 2014;8:1263–77.
33. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J od Pathol*. 2006;208:270–82.

34. Pohl M. Henoch – Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2015;245–52.
35. Zhang Y, Gu W MJ. Sibling cases of Henoch-Schonlein purpura in two families and review of literature. *Pediatr Dermatol.* 2008;393–5.
36. Saulsbury FT. Henoch – Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:598–602.
37. Klein J, Sato A. The HLA system. First of Two Parts. *N Engl J Med.* 2000;343:702–9.
38. López-Mejías R, Genre F, Pérez BS, Castañeda S, Ortego-Centeno N, Llorca J, i sur. Association of HLA-B\*41:02 with Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) in Spanish individuals irrespective of the HLA-DRB1 status. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):4–9.
39. Ren SM, Yang GL, Liu CZ, Zhang CX, Shou QH, Yu SF. Association between HLA-A and -B polymorphisms and susceptibility to Henoch-Schönlein purpura in Han and Mongolian children from Inner Mongolia. *Genet Mol Res.* 2012;11(1):221–8.
40. Peru H, Soylemezoglu O, Gonen S, Cetinyurek A, Bakkaloğlu SA, Hasanoglu E, i sur. HLA class 1 associations in Henoch Schonlein purpura : increased and decreased frequencies. *Clin Rheumatol.* 2008;27:5–10.
41. Amoli MM, Thomson W, Hajeer A, Calviño MC, Garcia-porrúa C, Ollier WER, i sur. HLA-B35 Association with Nephritis in Henoch-Schönlein Purpura. *J Rheumatology.* 2002;29(5):948–9.
42. Nathwani D, Laing RBS, Smith CC, Edwardt N. Recurrent post-infective Henoch-Schönlein syndrome: A genetic influence related to HLA B35? *J Infect.* 1992;5–10.
43. López-Mejías R, Carmona FD, Castañeda S, Genre F. A genome-wide association study suggests the HLA Class II region as the major susceptibility locus for IgA vasculitis. *Scientific Reports.* 2017; 1–6.
44. López-Mejías R, Castañeda S, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Carmona FD, Llorca J, i sur. Genetics of immunoglobulin-A vasculitis ( Henoch-Schönlein purpura ): An updated review. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):301–15.
45. Özkaya O, Söylemezoglu O, Gönen S, Mısırlıoğlu M, Tuncer S, Kalman S, i sur. Renin – angiotensin system gene polymorphisms : association with susceptibility to Henoch – Schonlein purpura and renal involvement. *Clin Rheumatol.* 2006;25:861–5.
46. Amoli M, Calvino M, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier W, MA G-G. Interleukin 1  $\beta$  Gene Polymorphism Association with Severe Renal Manifestations and Renal Sequelae in Henoch-Schönlein Purpura. *J Rheumatology.* 2004;31(2):296–8.
47. Amoli MM, Thomson W, Hajeer ALIH, Calviño MC, Garcia-porrúa C, Ollier WER, i sur. Interleukin 8 Gene Polymorphism Is Associated with Increased Risk of Nephritis in Cutaneous Vasculitis. *J Rheumatology.* 2002;8:2367–70.
48. Luo S, Liang G, Zhang P, Zhao M, Lu Q. Aberrant histone modifications in peripheral blood mononuclear cells from patients with Henoch – Schönlein purpura. *Clin Immunol.* 2013;146(3):165–75.
49. Prais D, Amir J, Nussinovitch M. Recurrent Henoch-Schonlein Purpura in Children. *J Clin Rheumatology.* 2007;13(1):25–8.
50. Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, Cuttica R, i sur.

- EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):790–7.
51. Kawakami T. New algorithm ( KAWAKAMI algorithm ) to diagnose primary cutaneous vasculitis. *J Dermatol*. 2010;37:113–24.
  52. Saulsbury FT. Henoch-Schonlein Purpura in Children. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:395–409.
  53. Ishii Y, Takizawa T, Arakawa H, Saga R. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int*. 2005;47:694–7.
  54. Hamdan JM BM. Henoch-Schonlein purpura in children. Influence of age on the incidence of nephritis and arthritis. *Saudi Med J*. 2008;29(4):549.
  55. CHOONG C, BEASLEY S. Intra-abdominal manifestations of Henoch Sconlein Purpura. *J Paediatr Child Health*. 1998;34:405–9.
  56. Ebert EC. Gastrointestinal Manifestations of Henoch-Schonlein Purpura. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2011–9.
  57. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005;90:916–20.
  58. Čekada N, Šestan M, Held M, Frković M, Sršen S, Vrljičak K, i sur. Henoch-Schönleinov purpurni nefritis u djece : iskustva dvaju tercijarnih centara za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske u razdoblju od 2006 . do 2017 . godine. *Liječ Vjesn*. 2019;141:115–23.
  59. Delbet JD, Hogan J, Aoun B, Stoica I, Salomon R, Decramer S, i sur. Clinical outcomes in children with Henoch – Schönlein purpura nephritis without crescents. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:1193–9.
  60. Goldstein A, White R, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet*. 1976;(339):280–2.
  61. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura : a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002;360:666–70.
  62. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP, Group I, i sur. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;2277–83.
  63. Ben-sira L, Laor T. Severe scrotal pain in boys with Henoch-Schönlein purpura : incidence and sonography. *Pediatr Radiol*. 2000;125–8.
  64. Søreide K. Surgical management of nonrenal genitourinary manifestations in children with Henoch-Scho nlein purpura. *J Pediatr Surg*. 2005;1243–7.
  65. Lind J, Mackay A, Withers SJ. Henoch-Schönlein purpura and priapism. *J Paediatr Child Heal*. 2002;38:526–7.
  66. Sandell J, Ramanan R, Shah D. Penile Involvement in Henoch-Schonlein Purpura.

- Indian J Pediatr. 2002;69:529–30.
67. Garzoni L, Vanoni F, Rizzi M, Simonetti GD, Goeggel B, Ramelli GP, i sur. Nervous system dysfunction in Henoch – Schonlein syndrome: systematic review of the literature. *Rheumatol.* 2009;1524–9.
  68. Pacheva IH, Ivanov IS, Stefanova K, Chepishcheva E, Chochkova L, Grozeva D, i sur. Central Nervous System Involvement in Henoch-Schonlein Purpura in Children and Adolescents. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017.
  69. Whyte DA, Why SK Van, Siegel NJ. Severe hypertension without urinary abnormalities in a patient with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1997;750–1.
  70. Hammami S, Hadded AS, Lajmi AK, Chouchane S, Meriem CB, Guediche MN. Hypertension in Henoch–Schönlein purpura without renal involvement. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(November 2008):2008–9.
  71. Polizzotto MN, Gibbs SDJ, Beswick W, Seymour JF. Cardiac involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Intern Med J.* 2006;36:328–31.
  72. Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJ. Henoch – Schonlein purpura. *Arch Dis Child Educ Pr.* 2008;(93):1–8.
  73. Cazzato S, Bernardi F, Cinti C, Tassinari D, Canzi A, Bergamaschi R, i sur. Pulmonary function abnormalities in children with Henoch-Schonlein purpura. *Eur Respir J.* 1999;(13):597–601.
  74. Alizadeh H, Ranjbar M, Ziaee V, Mohsenipour R, Moradinejad M, Sabbaghian M, i sur. The Relationship Between Sonographic Findings , and Clinical and Paraclinical Symptoms in Henoch Schonlein Purpura. *Iran J Pediatr.* 2017;27(2).
  75. Couture A, Veyrac C, Baud C, Galifer RB, Armelin I. Evaluation of abdominal pain in Henoch-Schönlein syndrome by high frequency ultrasound. *Pediatr Radiol.* 1992;(22):12–7.
  76. Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, Erickson A. Leucocytoclastic vasculitis : an update for the clinician. *Scand J Rheumatol.* 2001;6.
  77. Brogan P, Eleftheriou D. Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers. *Pediatr Nephrol.* 2017;1–12.
  78. Guissa VR, de Aragão PA de, Marques HHS, Jacob CMA, Silva CA. Chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking Henoch-Schönlein purpura. *Acta Reum Port.* 2010;35(5):513–7.
  79. Wen Y, Chen M, Wen Y, Chen M. Clinicopathological study of originally non-lupus “full-house” nephropathy. *Ren Fail.* 2010;32(9):1025–30.
  80. Davin J-C, Ten Berge IJ, Weenening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis ? *Kidney Int.* 2001;59:823–34.
  81. Chishiki M, Kawasaki Y, Kaneko M, Ushijima Y, Ohara S, Abe Y, Suyama K, i sur. A 10-year-old girl with IgA nephropathy who 5 years later developed the characteristic features of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Fukushima J Med Sci.* 2010;56(December):1–6.

82. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, Graeff N De, Avcin T, i sur. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis — the SHARE initiative. *Rheumatol.* 2019;(March):1607–16.
83. Roberts PF, Waller TA, Brinker TM, Sayre JW, Bratton RL, Scho L. Henoch-Schonlein Purpura : A Review Article. *South Med Assoc.* 2007;100(8):821–4.
84. Boer SL Den, Pasmans S, Wulffraat NM, Woerden NLR, Bousema MT. Bullous lesions in Henoch Schönlein Purpura as indication to start systemic prednisone. *Acta Paediatr.* 2010;781–3.
85. Hoffbrand BI. Dapsone in Henoch-Schonlein purpura - worth a trial. *Postgr Med J.* 1991;67(793):961–2.
86. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM FC. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Paediatrics.* 2007;120(5):1079–87.
87. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, i sur. Early prednisone therapy in henoch-schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2006;149(2):241–7.
88. Weiss PF, Klink AJ, Localio R, Hall M, Hexem K, Burnham JM, i sur. Corticosteroids may improve clinical outcomes during hospitalization for Henoch-Schönlein purpura. *Paediatrics.* 2010;126(4):674–81.
89. Dalpiaz A, Schwamb R, Miao Y, Gonka J, Walzter W, Khan SA. Urological Manifestations of Henoch-Schonlein Purpura : A Review. *Curr Urol.* 2015;66–73.
90. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, Bayliss K, Pike K, Tizard J, i sur. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein Purpura (HSP). *Arch Dis Child.* 2013;98(10):756–63.
91. Gonzalez-Gay MA, Llorca J. Controversies on the Use of Corticosteroid Therapy in Children with Henoch-Schönlein Purpura. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(3):135–7.
92. KDIGO. Chapter 11: Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Kidney Int.* 2012;2(2).
93. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, i sur. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Children and Young People with IgA Nephropathy and Moderate Proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2007;1880–8.
94. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schonlein Purpura. *Int Soc Nephrol.* 2010;495–502.
95. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM, Bernstein J. Henoch-Schönlein purpura nephritis : course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:51–6.
96. Hackl A, Becker JU, Körner LM, Ehren R, Habbig S, Nüsken E, i sur. Mycophenolate mofetil following glucocorticoid treatment in Henoch-Schönlein purpura nephritis : the role of early initiation and therapeutic drug monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:619–29.
97. Mizerska-Wasiak M, Małydyk J, Demkow U, Roszkowska-Blaim M. Treatment

- Outcomes in Children with Henoch-Schonlein Nephritis. *Adv Exp Med Biol.* 2016;912:65–72.
98. Niaudet P, Habib Renee. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schonlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:238–43.
  99. Altugan FŞ, Özen S, Aktay-ayaz N, Güçer Ş, Topaloğlu R. Treatment of severe Henoch-Schönlein nephritis : justifying more immunosuppression. *The Turkish J Pediatr.* 2009;51:551–5.
  100. Graeff N De, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, i sur. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatol.* 2019; 656–71.
  101. Ren P, Chen L, Wang Y. The Combination of Mycophenolate Mofetil with Corticosteroids Induces Remission of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *Am J Nephrol.* 2012;36:271–7.
  102. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M. Therapy for Children with Henoch-Schonlein Purpura Nephritis : A Systematic Review. *Scientific World J.* 2007;7:20–30.
  103. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin N Am* 31 559–573. 2004;31:559–73.
  104. Han SS, Huh W, Park SK, Ahn C, Han JS, Kim S. Impact of recurrent disease and chronic allograft nephropathy on the long-term allograft outcome in patients with IgA nephropathy. *Transpl Int.* 2010;23:169–75.
  105. Goodwin GH, Sanders C, Johns EW. A new group of chromatin-associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids. *Eur J Biochem.* 1973;38(1):14–9.
  106. Bustin M. At the Crossroads of Necrosis and Apoptosis : Signaling to Multiple Cellular Targets by HMGB1. *Sci Signal.* 2002; 1–5.
  107. Ferrari SF, Inelli PF, Occhi MR, Gene HMG. The Active Gene That Encodes Human High Mobility Group 1 Protein ( HMG1 ) Contains Introns and Maps to Chromosome 13. *Genomics.* 1996;35(2):367–71.
  108. Read CM, Cary PD, Crane-robinson C, Driscoll PC, Norman DG. Solution structure of a DNA-binding domain from HMG1. *Nucleic Acids Res.* 1993;21(15):3427–36.
  109. Ugrinova I, Pasheva E. HMGB1 Protein: A Therapeutic Target Inside and Outside the Cell. 1st ed. Vol. 107, *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology.* Elsevier Inc.; 2017. 37–76 p.
  110. Kawai T, Akira S. The roles of TLRs , RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol.* 2009;21(4):317–37.
  111. Bianchi ME, Crippa MP, Manfredi AA, Mezzapelle R, Rovere P, Emilie Q. mobility group box 1 protein orchestrates responses to tissue damage via inflammation , innate and adaptive immunity , and tissue repair. *Turk J Pediatr.* 2017;74–82.
  112. Lavric M, Miranda-García MA, Holzinger D, Foell D, Wittkowski H. Alarmins firing arthritis: Helpful diagnostic tools and promising therapeutic targets. *Jt Bone Spine.* 2017;84(4):401–10.
  113. Thomas JO. DNA looping by the HMG-box domains of HMG1 and modulation of



- DNA binding by the acidic C-terminal domain. *Nucleic Acids Res.* 1994;22(6):1044–51.
114. Wa H, Vallerskog T, Qin S, Lunderius C, Larosa G, Andersson U, i sur. HMGB1-secreting capacity of multiple cell lineages revealed by a novel HMGB1 ELISPOT assay. *J Leukoc Biol.* 2007;81.
  115. Hamada T, Torikai M, Kuwazuru A, Tanaka M, Horai N, Fukuda T, i sur. Extracellular High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 Is a Coupling Factor for Hypoxia and Inflammation in Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2675–85.
  116. Bonaldi T, Talamo F, Scaf P, Ferrera D, Porto A, Bachi A, i sur. Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. *EMBO J.* 2003;22(20):5551–60.
  117. Youn JH, Shin J, Alerts E. Nucleocytoplasmic Shuttling of HMGB1 Is Regulated by Phosphorylation That Redirects It toward Secretion. *J Immunol.* 2006;177:7889–97.
  118. Ito I, Fukazawa J, Yoshida M. Post-translational Methylation of High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Causes Its Cytoplasmic Localization in Neutrophils. *J Biol Chem.* 2007;282(22):16336–44.
  119. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature.* 2002;418:191–6.
  120. Bell CW, Jiang W, Iii CFR, Pisetsky DS. The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death. *AJP Cell Physiol.* 2006;291:1318–25.
  121. Jiang W, Bell CW, Pisetsky DS. The Relationship between Apoptosis and High-Mobility Group Protein 1 Release from Murine Macrophages Stimulated with Lipopolysaccharide or Polyinosinic-Polycytidylic Acid 1. *J Immunol.* 2007;(10).
  122. Lee S, Kwak M, Kim S, Shin J. The role of high mobility group box 1 in innate immunity. *Yonsei Med J.* 2014;55(5):1165–76.
  123. Li J, Wang H, Mason JM, Levine J, Yu M, Ulloa L, i sur. Recombinant HMGB1 with cytokine-stimulating activity. *J Immunol Methods.* 2004;289:211–23.
  124. Rendon-Mitchell B, Ochani M, Li J, Han J, Wang H, Yang H i sur. IFN- $\gamma$  Induces High Mobility Group Box 1 Protein Release Partly Through a TNF-Dependent Mechanism.pdf. *J Immunol.* 2003;170:3890–7.
  125. Telusma G, Datta S, Mihajlov I, Ma W, Li J, Yang H, i sur. Dendritic cell activating peptides induce distinct cytokine profiles. *Int Immunol.* 2006;18(11):1563–73.
  126. Hori O, Brett J, Slattery T, Cao R, Zhang J, Chen JX, i sur. The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Is a Cellular Binding Site for Amphoterin. *J Biol Chem.* 1995;270(43):25752–61.
  127. Park JS, Svetkauskaite D, He Q, Kim J, Strassheim D, Ishizaka A, i sur. Involvement of Toll-like Receptors 2 and 4 in Cellular Activation by High Mobility Group Box 1 Protein. *J Biol Chem.* 2004;279(9):7370–7.
  128. Tian J, Avalos AM, Mao S, Chen B, Senthil K, Wu H, i sur. Toll-like receptor 9 – dependent activation by DNA- containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol.* 2007;8(5).

129. Bobek D, Grčević D, Kovačić N, Lukić I, Jelušić M. The presence of high mobility group box-1 and soluble receptor for advanced glycation end-products in juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol.* 2014;12(1):50.
130. Zhu B, Zhu Q, Li N, Wu T, Liu S, Liu S. Association of serum/plasma high mobility group box 1 with autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(29).
131. Chen T, Guo Z Pei, Wang W Ju, Qin S, Cao N, Li M Meng. Increased serum HMGB1 levels in patients with Henoch-Schönlein purpura. *Exp Dermatol.* 2014;23(6):419–23.
132. Wang F, Li X, Huang L, Xu K. High-Mobility Group Protein Box 1 is Upregulated in Children with Henoch-Schonlein Purpura. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmology.* 2018;31(2):66–72.
133. Schierbeck H, Pullerits R, Pruunsild C, Fischer M, Holzinger D, Laestadius Å, i sur. HMGB1 Levels Are Increased in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis , Correlate with Early Onset of Disease , and Are Independent of Disease Duration. *J Rheumatology.* 2013;40:9.
134. Pullerits R, Schierbeck H, Uibo K, Liivamägi H, Tarraste S, Talvik T, i sur. High mobility group box protein 1 - A prognostic marker for structural joint damage in 10-year follow up of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 46(4): 444-450.
135. Hossny E, El-Ghoneimy D, Soliman DA, Ashour A. Diagnostic value of serum high - mobility group box - 1 in pediatric systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2019; 1–8.
136. Vitali R, Stronati L, Negroni A, Nardo G Di, Pierdomenico M. Fecal HMGB1 Is a Novel Marker of Intestinal Mucosal Inflammation in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(11):2029–40.
137. Marjanac I, Lovrić R, Barbić J. Serum levels of the high-mobility group box 1 protein ( HMGB1 ) in children with type 1 diabetes mellitus : case-control study. *Clin Immunol.* 2019;44(1):33–7.
138. Cuppari C, Manti S, Chirico V, Caruso R, Salpietro V, Giacchi V, i sur. Sputum high mobility group box-1 in asthmatic children : a noninvasive sensitive biomarker reflecting disease status. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2015;115(2):103–7.
139. Hoshina T, Kusuhara K, Ikeda K, Mizuno Y, Saito M, Hara T. High mobility group box 1 (HMGB1) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(6):445–9.
140. Lu M, Yu S, Xu W, Gao B, Xiong S. HMGB1 Promotes Systemic Lupus Erythematosus by Enhancing Macrophage Inflammatory Response. *J Immunol Res.* 2015;2015.
141. Kaur I, Behl T, Bungau S, Kumar A, Mehta V, Setia D, i sur. Exploring the therapeutic promise of targeting HMGB1 in rheumatoid arthritis. *Life Sci.* 2020;258:118164.
142. Taniguchi N, Kawahara K, Yone K, Hashiguchi T, Yamakuchi M, Goto M, i sur. High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 Plays a Role in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis as a Novel Cytokine. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):971–81.

143. Kokkola R, Sundberg E, Ulfgren A, Palmblad K, Li J, Wang H, i sur. High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 A Novel Proinflammatory Mediator in Synovitis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2598–603.
144. Wang C, Gou SJ, Chang DY, Yu F, Zhao MH, Chen M. Association of circulating level of high mobility group box 1 with disease activity in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(11):1828–34.
145. Chen Q, Guan X, Zuo X, Wang J, Yin W. The role of high mobility group box 1 (HMGB1) in the pathogenesis of kidney diseases. *Acta Pharm Sin B.* 2016;6(3):183–8.
146. Sundén-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Treutiger CJ. The role of high mobility group box-1 protein in severe sepsis. Vol. 19, *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2006. p. 231–6.
147. Pilzweiger C, Holdenrieder S. Circulating HMGB1 and RAGE as clinical biomarkers in malignant and autoimmune diseases. *Diagnostics.* 2015;5(2):219–53.
148. Shang G, Jia C, Tian H, Xiao W, Li Y, Wang A, i sur. Serum high mobility group box protein 1 as a clinical marker for non-small cell lung cancer. *Respir Med.* 2009;103(12):1949–53.
149. Chung HW, Lee S, Kim H, Hong DJ, Chung JB, Stroncek D, i sur. Serum high mobility group box-1 ( HMGB1 ) is closely associated with the clinical and pathologic features of gastric cancer. *J Transl Med.* 2009;1:1–11.
150. Liu Y, Yan W, Tohme S, Chen M, Fu Y, Tian D, i sur. Hypoxia induced HMGB1 and mitochondrial DNA interactions mediate tumor growth in hepatocellular carcinoma through Toll Like Receptor 9. *J Hepatol.* 2015;63(1):114–21.
151. Zeng L, Zhang AQ, Gu W, Chen KH, Jiang DP, Zhang LY, i sur. Clinical relevance of single nucleotide polymorphisms of the high mobility group box 1 protein gene in patients with major trauma in Southwest China. *Surgery.* 2012;151(3):427–36.
152. Kornblit B, Munthe-Fog L, Madsen HO, Strom J, Vindelov L, Garred P. Association of HMGB1 polymorphisms with outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care.* 2008;12(3):R83.
153. Song W, Tan H, Wang S, Zhang Y, Ding Y. Association of High Mobility Group Box Protein B1 Gene Polymorphisms with Pneumonia Susceptibility and Severity. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2019;23(1):1–9.
154. Wang JX, Yu HL, Bei SS, Cui ZH, Li ZW, Liu ZJ, i sur. Association of HMGB1 gene polymorphisms with risk of colorectal cancer in a chinese population. *Med Sci Monit.* 2016;22:3419–25.
155. Huang B, Tzeng H, Chen P, Wang C, Su C, Wang Y. HMGB1 genetic polymorphisms are biomarkers for the development and progression of breast cancer. *Int J Med Sci.* 2018;15:580–6.
156. Wu Y, Chien M, Chou Y, Chang J, Liu T. Association of EGFR mutations and HMGB1 genetic polymorphisms in lung adenocarcinoma patients. *J Cancer.* 2019;10(13):2907–14.
157. Yao Y, Guo D, Yang S, Jin Y, He L, Chen J, i sur. HMGB1 gene polymorphism is associated with hypertension in Han Chinese population. *Clin Exp Hypertens.*

- 2015;37(2):166–71.
158. Wang LH, Wu MH, Chen PC, Su CM, Xu G, Huang CC, i sur. Prognostic significance of high-mobility group box protein 1 genetic polymorphisms in rheumatoid arthritis disease outcome. *Int J Med Sci.* 2017;14(13):1382–8.
  159. Lee K, Chang Y, Song K, Park YY, Huh JW, Hong S-B, i sur. Associations between single nucleotide polymorphisms of high mobility group box 1 protein and clinical outcomes in Korean sepsis patients. *Yonsei Med J.* 2016;57(1):111–7.
  160. Applied Biosystems 7500/7500 Fast Real-Time PCR System Getting Started Guide for Genotyping Experiments (PN 4387784C). Foster City, California, USA: Applied Biosystems. 2010;
  161. Malkki M, Petersdorf EW. Genotyping of Single Nucleotide Polymorphisms by 5' Nuclease Allelic Discrimination. *Methods Mol Biol.* 2012;882:1–10.
  162. Court MH. Michael H. Court's (2005–2008), Online Calculator. 2012. p. Tuft University, Medford, MA, USA, 2012.
  163. Sole X, Guino E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats : a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics.* 2006;22(15):1928–9.
  164. Bioinformatics. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Dostupno na adresi: <https://www.snpstats.net/> Datum zadnjeg pristupa: 20.1.2021.
  165. Purcell S, Cherny SS, Sham PC. Genetic power calculator: Design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics.* 2003;19(1):149–50.
  166. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Storm Larsen A, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: A retrospective study. *Clin Rheumatol.* 1998;17(5):364–8.
  167. Pillebout E, Ayari H, Housset P, Monteiro RC, Berthelot L. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children. *PLoS One.* 2017;12(11):1–17.
  168. González-Gay MA, López-Mejías R, Pina T, Blanco R, Castañeda S. IgA Vasculitis : Genetics and Clinical and Therapeutic Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:1–7.
  169. de Souza AWS, van der Geest KSM, Brouwer E, Pinheiro FAG, Oliveira ACD, Sato EI, i sur. High mobility group box 1 levels in large vessel vasculitis are not associated with disease activity but are influenced by age and statins. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):158.
  170. Jaszczura M. Analysis of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume to platelet count ratio in children with acute stage of immunoglobulin A vasculitis and assessment of their suitability for predicting the course of the dise. *Rheumatol Int.* 2019;0(0):0.
  171. Oni L, Sampath S. Childhood IgA Vasculitis ( Henoch Schonlein Purpura )—Advances and Knowledge Gaps. *Front Immunol.* 2019;7:1–10.
  172. Zhernakova A, Diemen CC Van, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat Rev Genet.* 2009;10(1):43–55.

173. Lopez-Mejias R, Genre F, Perez BS, Castaneda S, Ortego-Centeno N, Llorca J, i sur. Association of HLA – DRB1 \* 01 With IgA Vasculitis ( Henoch-Schönlein ). *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(3):823–7.
174. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): Nuclear weapon in the immune arsenal. Vol. 5, *Nature Reviews Immunology.* 2005. p. 331–42.
175. Ahn JK, Cha HS, Bae EK, Lee J, Koh EM. Extracellular high-mobility group box 1 is increased in patients with Behcet’s disease with intestinal involvement. *J Korean Med Sci.* 2011;26(5):697–700.
176. Ghrahani R, Ledika MA, Sapartini G, Setiabudiawan B. Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Asia Pac Allergy.* 2014;4(1):42–7.
177. Wang X, Zhu Y, Gao L, Wei S, Zhen Y, Ma Q. Henoch-Schönlein purpura with joint involvement : Analysis of 71 cases. *Pediatr Rheumatol.* 2016;4–11.
178. Da Dalta L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, i sur. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood : a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2016;42:1–5.
179. Feng D, Huang W, Hao S, Niu X, Wang P, Wu Y, i sur. A single-center analysis of Henoch- Schonlein purpura nephritis with nephrotic proteinuria in children. *Pediatr Rheumatol.* 2017;15:1–8.
180. Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA, Elmas S, Bozkaya D, Elmaci AM, i sur. Henoch Schonlein purpura in childhood : clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1087–92.
181. Chan H, Tang Y, Lv X, Zhang G, Wang M, Yang H, i sur. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schonlein Purpura : A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0167346.
182. Shi D, Chan H, Yang X, Zhang G, Yang H, Wang M, i sur. Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis ( Henoch – Schonlein purpura nephritis ) progressing to unfavorable outcomes : A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(10):1–15.
183. Komatsu H, Fujimoto S, Yoshikawa N, Kitamura H, Yokoyama H, Sugiyama H. Clinical manifestations of Henoch – Schonlein purpura nephritis and IgA nephropathy: comparative analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(4):552–60.
184. Barut K, Şahin S, Adroviç A, Kasapçopur Ö. Diagnostic approach and current treatment options in childhood vasculitis. *Turk Pediatr Ars.* 2015;50:194–205.
185. Chen O, Xb Z, Ren P, Yb W, Rp S, De W. Henoch Schonlein Purpura in children : clinical analysis of 120 cases. *Afr Health Sci.* 2013;13(1):5–10.
186. Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schonlein Purpura in Children and Adults: Clinical Differences in a Defined Population. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32(3):149–56.
187. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein Purpura in Children from Northwestern Spain A 20-Year Epidemiologic and Clinical Study. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(5):279–90.

188. Yang Y, Yu H, Chiang B. The diagnosis and classification of Henoch – Schönlein purpura: An updated review. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):355–8.
189. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis ( Henoch – Schonlein ): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;171–8.
190. Calvo-Río V, Hernández JL, Ortiz-Sanjuán F, Loricera J, Palmou-Fontana N, González-Vela MC, i sur. Relapses in patients with Henoch – Schönlein purpura. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(28).
191. García Lucas J, Alvarez Blanco O, Sanahuja Ibáñez M, Ortega López P, Zamora Martín I. Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients. Prognostic factors. *Nefrologia.* 2008;28(6):627–32.
192. Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis : which one should be used ? *Pediatr Rheumatol.* 2019;17:1–7.
193. Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int.* 2005;25:45–8.
194. Byun J-W, Song H, Kim L, Shin J-H, Choi G-S. Predictive Factors of Relapse in Adult With Henoch-Schonlein Purpura. *Am J Dermatopathol.* 2012;34(2):139–44.
195. Gökçe Ş, Kurugöl Z, Koturoğlu G, Aslan A. Predictive Role of Laboratory Markers and Clinical Features For Recurrent Henoch-Schönlein Purpura in Childhood: A Study from Turkey. *Mod Rheumatol.* 2019;1439–7595.
196. Robert F, Pelletier J, Alain T. Exploring the Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms on Translation. *Front Genet.* 2018; 9:1–11.
197. Qiu P, Wang L, Ni J, Zhang Y. Associations between HMGB1 gene polymorphisms and susceptibility and clinical outcomes in Chinese Han sepsis patients. *Gene.* 2019;687:23–9.
198. Xu K, Ren X, Ju B, Aihaiti Y, Cai Y, Zhang Y, i sur. Clinical markers combined with HMGB1 polymorphisms to predict efficacy of conventional DMARDs in rheumatoid arthritis patients. *Clin Immunol.* 2020;221:108592.
199. Jiang J, Duan W, Shang X, Wang H, Gao Y, Tian P, i sur. Inducible nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with a risk of nephritis in Henoch-Schönlein purpura children. *Eur J Pediatr.* 2017;176(8):1035–45.
200. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, Durbin RM, Bentley DR, Chakravarti A, i sur. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68–74.
201. Winham S, Biernacka J. Gene-Environment Interactions in Genome-Wide Association Studies: Current Approaches and New Directions. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;5410.
202. Coit P, Direskeneil H, Sawalha AH. An update on the role of epigenetics in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(1):4–15.
203. Motsinger AA, Haas DW, Hulgán T, Ritchie MD. Human genomic association studies: A primer for the infectious diseases specialist. *J Infect Dis.* 2007;195(12):1737–44.

204. Lin D, Zeng D. Proper Analysis of Secondary Phenotype Data in Case-Control Association Studies. *Genet Epidemiol.* 2009;3(3):256–65.
205. Xing C, McCarthy JM, Dupuis J, Adrienne Cupples L, Meigs JB, Lin X, et al. Robust analysis of secondary phenotypes in case-control genetic association studies. *Stat Med.* 2016;35(23):4226–37.
206. He J, Li H, Edmondson AC, Rader DJ, Li M. A Gaussian copula approach for the analysis of secondary phenotypes in case-control genetic association studies. *Biostatistics.* 2012;13(3):497–508.
207. Zhou F, Zhou H, Li T, Zhu H. Analysis of secondary phenotypes in multigroup association studies. *Biometrics.* 2020;76(2):606–18.

## 11. ŽIVOTOPIS

### **Osobni podaci:**

**Ime i prezime:** Mateja Batnožić Varga

**Adresa:** Zavod za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju, bolesti metabolizma i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Osijek, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek

Tel: +385 31 512 290

e-mail: mateja.batnozic@gmail.com

**Datum rođenja:** 18. 12. 1984.

### **Obrazovanje:**

1999.-2003. Prirodoslovno-matematička gimnazija

2003.-2009. Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Područje: Doktor medicine

2009.-2021: Poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“, Medicinski fakultet u Osijeku

### **Zaposlenje:**

2009. – 2010. Klinički bolnički centar Osijek, pripravnički staž

studeni 2010.-prosinac 2010. Hitna medicinska pomoć OBŽ, doktor medicine

2011. – 2016. Klinički bolnički centar Osijek, specijalizant pedijatrije

2016. - 2020. Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju, specijalist pedijatar

2016. – danas; Medicinski fakultet Osijek, naslovni asistent na Katedri za pedijatriju

2020. – danas: Klinički bolnički centar Osijek, specijalist iz užeg područja pedijatrijske reumatologije, Zavod za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju, bolesti metabolizma i reumatologiju, Klinika za pedijatriju

### **Znanstvena i stručna djelatnost:**

#### **Objavljeni znanstveni radovi:**

1. Batnozic Varga M, Sestan M, Wagner Kostadinovic J, Kifer N, Frkovic M, Stefinovec L, Vucemilovic Juric V, Puseljac S, Jelusic M. Association between high mobility group box-1 protein gene (rs41369348) polymorphism and IgA vasculitis in children. Acta Clinica Croatica
2. Sapina M, Frkovic M, Sestan M, Srsen S, Ovuka A, Batnozic Varga M, Kramaric K, Brdaric D, Milas K, Gagro A, Jelusic M. Geospatial clustering of childhood IgA



vasculitis and IgA vasculitis-associated nephritis. *Ann Rheum Dis* (2020). doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218649

3. Čekada N, Šestan M, Held M, Frković M, Sršen S, Vrljičak K, Slaviček J, Stričević L, Metličić V, Batnožić Varga M, Ćorić M, Glavina Durđov M, Galešić Ljubanović D, Saraga M, Milošević D, Malčić I, Jelušić M; Henoch-Schönleinov purpurni nefritis u djece: iskustva dvaju tercijarnih centara za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske u razdoblju od 2006. do 2017. godine, *Liječnički vjesnik*; 5-6, 2019.

**Sažeci kongresnih priopćenja objavljenih u časopisima koji se indeksiraju u drugim međunarodnim i domaćim indeksnim publikacijama:**

1. Sapina M, Frkovic M, Sestan M, Srsen S, Ovuka A, Batnozic Varga M, Cekada N, Kramaric K, Brdatic D, Milas K, Gagro A, Jelusic M. Applied Geostatistics in Pediatric Rheumatology – Spatial Clustering of IgA Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72.
2. Srsen S, Sapina M, Sestan M, Batnozic Varga M, Kifer N, Ovuka A, Held M, Ban M, Kozmar A, Coric M, Bulimbasic S, Crkvenac K, Milosevic D, Frkovic M, Gagro A, Jelusic M. Analysis of prevalence and severity of skin involvement in children with IgA vasculitis and its association with other clinical and biochemical parameters. *Congent Med.* 2020;7:1848781.
3. Šestan M, Kifer N, Sršen S, Ovuka A, Batnožić Varga M, Šapina M, Held M, Ban M, Kozmar A, Ćorić M, Bulimbašić S, Crkvenac K, Milošević D, Frković M, Gagro A, Jelušić M. Kliničke i laboratorijske značajke IgA vaskulitisa s gastrointestinalnom zahvaćenosti i rizik od bubrežne bolesti. *Reumatizam* 2020;67:30.
4. Šapina M, Frković M, Šestan M, Sršen S, Ovuka A, Batnožić Varga M, Kifer N, Held M, Kramarić K, Brdarić D, Milas K, Gagro A, Jelušić M. Prostorna analiza IgA vaskulitisa primjenom geostatistike. *Reumatizam* 2020;67:13.
5. Sestan M, Kifer N, Srsen S, Ovuka A, Batnozic Varga M, Sapina M, Held M, Ban M, Kozmar A, Coric M, Bulimbasic S, Crkvenac K, Milosevic D, Frkovic M, Gagro A, Jelusic M. Analysis of clinical and biochemical parameters and their association with the risk for renal disease in patients with IgA vasculitis and gastrointestinal involvement. *Congent Med.* 2020;7:1848781.
6. Sestan M, Kifer N, Srsen S, Ovuka A, Batnozic Varga M, Sapina M, Held M, Ban M, Kozmar A, Coric M, Bulimbasic S, Crkvenac K, Milosevic D, Frkovic M, Gagro A, Jelusic M. Gastrointestinal manifestations and their association with the risk for renal

- disease in patients with Henoch-Schönlein's purpura. *Pediatric Rheumatol.* 2020;18:P292.
7. Sapina M, Frkovic M, Sestan M, Srsen S, Ovuka A, Batnozic Varga M, Kifer N, Kramaric K, Brdaric D, Milas K, Gagro A, Jelusic M. Spatial analysis of childhood IgA-vasculitis in Croatia – a pilot study. *Pediatric Rheumatol.* 2020;18:P303.
  8. Srsen S, Sapina M, Batnozic Varga M, Sestan M, Kifer N, Ovuka A, Held M, Ban M, Kozmar A, Coric M, Bulimbasic S, Crkvenac Gornik K, Milosevic D, Frkovic M, Gagro A, Jelusic M. The severity of skin symptoms in patients with childhood IgA vasculitis - five tertiary centres in Croatia experience. *Pediatric Rheumatol.*
    - a. 2020;18:P299.
  9. Batnozic Varga, Mateja; Cekada, Nastasia; Sestan, Mario; Srsen, Sasa; Ruzman, Lucija; Zaninovic, Maja; Ovuka, Aleksandar; Ozdanovac, Ivana; Pecnjak, Marija; Kifer, Domagoj i sur. Henoch-Schonlein purpura nephritis in Croatian children: a retrospective study in five tertiary care centers // *Pediatric Rheumatology 2018 ; 16 (Suppl 2): 52*. Lisabon, Portugal, 2018. str. P040-P040 (poster, međunarodna recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)
  10. Cekada, Nastasia; Sestan, Mario; Hosticka, Emilija; Novoselec, Maja; Batnozic Varga, Mateja; Padjen, Ivan; Frkovic, Marijan; Kifer, Domagoj; Anic, Branimir; Batinic, Drago i sur. Predicting organ damage in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: a retrospective study over the last 25 years // *Pediatric Rheumatology ; 2018 ; 16 (Suppl 2): 52*. Lisabon, Portugal, 2018. str. P135-P135 (poster, međunarodna recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)
  11. Sestan, Mario; Cekada, Nastasia; Turudic, Daniel; Batnozic Varga, Mateja; Frkovic, Marijan; Stipic, Jagoda; Baresic, Marko; Kifer, Domagoj; Jelusic, Marija. Nailfold capillaroscopy, computerized color telethermography and immunological findings in 224 children with Raynaud's phenomenon // *Pediatric Rheumatology 2018, 16 (Suppl 2):52*. Lisabon, Portugal, 2018. str. P284-P284 (poster, međunarodna recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)
  12. Sestan M, Kifer N, Srsen S, Ovuka A, Batnozic Varga M, Sapina M, Held M, Ban M, Kozmar A, Coric M, Bulimbasic S, Crkvenac Gornik K, Milosevic D, Frkovic M, Gagro A, Jelusic M. Gastrointestinal manifestations and their association with the risk for renal disease in patients with Henoch-Schönlein's purpura // *Pediatric Rheumatology 2020, 18 (Suppl 2):82*. str. 84 P292 (poster, međunarodna recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)

13. Srsen S, Sapina M, Batnozić Varga M, Sestan M, Kifer N, Ovuka A, Held M, Ban M, Kozmar A, Coric M, Bulimbasic S, Crkvenac Gornik K, Milosevic D, Frkovic M, Gagro A, Jelusic M. The severity of skin symptoms in patients with childhood IgA vasculitis - five tertiary centres in Croatia experience // *Pediatric Rheumatology* 2020, 18 (Suppl 2):82. str. 87 P299 (poster, međunarodna recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)
14. Sapina M, Frkovic M, Sestan M, Srsen S, Ovuka A, Batnozić Varga M, Kifer N, Kramaric K, Brdaric D, Milas K, Gagro A, Jelusic M. Spatial analysis of childhood IgA-vasculitis in Croatia – a pilot study // *Pediatric Rheumatology* 2020, 18 (Suppl 2):82. str. 89 P303 (poster, međunarodna recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)
15. Kifer, Nastasia; Šestan, Mario; Batnožić Varga, Mateja; Sršen, Saša; Ovuka, Aleksandar; Pečnjak, Marija; Kifer, Domagoj; Turjak, Nevenka; Gagro, Alenka; Frković, Marijan; Jelušić, Marija. Usporedba epidemioloških i kliničkih obilježja bolesnika s Henoch-Schonlein purpustom (IgA vaskulitis) u kontinentalnoj i mediteranskoj Hrvatskoj // *Reumatizam*. Šibenik, Hrvatska, 2019. str. 19-20 (predavanje, domaća recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)
16. Sestan, Mario; Cekada, Nastasia; Turudic, Daniel; Batnozić Varga, Mateja; Stipic, Jagoda; Baresic, Marko; Frkovic, Marijan; Kifer, Domagoj; Jelusic, Marija Comparison of Computerized Color Telethermography and Nailfold Capillaroscopy in Diagnostics of Secondary Raynaud's Phenomenon in Children // *Reumatizam* 2018 Zagreb, Hrvatska, 2018. str. 26-26 (ostalo, međunarodna recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)
17. Cekada Nastasia; Sestan Mario; Hosticka Emilija; Novoselec Maja; Batnozić Varga Mateja; Padjen Ivan; Frkovic Marijan; Kifer Domagoj; Anic Branimir; Batinic Drago i sur. Childhood-onset systemic lupus erythematosus over the last 25 years: predicting organ damage // *Reumatizam* 2018 ; 65(Suppl 1). Zagreb, Hrvatska, 2018. str. 16-16 (poster, domaća recenzija, sažetak, znanstveni)
18. Čekada, Nastasia; Šestan, Mario; Batnožić Varga, Mateja; Sršen, Saša; Ružman, Lucija; Zaninović, Maja; Ovuka, Aleksandar; Ozdanovac, Ivana; Pečnjak, Marija; Kifer, Domagoj i sur. Epidemiološke i kliničke značajke bolesnika s Henoch-Schönleinovom purpustom liječenih u pet tercijarnih centara kontinentalne i mediteranske Hrvatske – postoje li razlike? // *Paediatrica Croatica* 2018 Šibenik. Hrvatska, 2018. str. 101-102 (ostalo, domaća recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)

19. Šestan, Mario; Čekada, Nastasia; Turudić, Daniel; Batnožić Varga, Mateja; Frković, Marijan; Stipić, Jagoda; Barešić, Marko; Kifer, Domagoj; Jelušić, Marija. Imunološki nalazi, kapilaroskopija i kompjutorizirana kolor-teletermografija u 224- ero djece s Raynaudovim sindromom // *Paediatrica Croatica* 2018. Šibenik, Hrvatska, 2018. str. 263-264 (poster, domaća recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)
20. Batnožić Varga, Mateja; Čekada, Nastasia; Šestan, Mario; Sršen, Saša; Ružman, Lucija; Zaninović, Maja; Ovuka, Aleksandar; Ozdanovac, Ivana; Pečnjak, Marija; Kifer, Domagoj i sur. Henoch-Schonlein purpura nefritis u djece: retrospektivna studija u pet tercijarnih centara u Hrvatskoj // *Paediatrica Croatica, vol. 62, Suppl. 2* / Barišić, Ingeborg (ur.). Zagreb: Klinika za dječje bolesti Zagreb, 2018. str. 269-269 (poster, domaća recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)
21. Čekada, Nastasia; Šestan, Mario; Hostička, Emilija; Novoselec, Maja; Batnožić Varga, Mateja; Padjen, Ivan; Kifer, Domagoj; Frković, Marijan; Anić, Branimir; Batinić, Drago i sur. Predviđanje organskog oštećenja u djece oboljele od sistemskog eritemskog lupusa: retrospektivno istraživanje tijekom 25- godišnjeg razdoblja // *Paediatrica Croatica* 2018. Šibenik, Hrvatska, 2018. str. 267-268 (ostalo, domaća recenzija, prošireni sažetak, znanstveni)
22. Batnožić Varga, Mateja; Aberle, Neda. Učestalost primjene antibiotika kod infekcija gornjeg respiracijskog sustava u djece do 6. godine života // *Paediatrica Croatica, vol 56, supp 2, 2012*. Pula, Hrvatska, 2012. (poster, domaća recenzija, sažetak, stručni)
23. Batnožić Varga, Mateja; Aberle, Neda. Međusobno zlostavljanje među djecom od 12 do 14 godina putem interneta i mobitela // *Paediatrica Croatica, vol. 56, supp.2* Pula, Hrvatska, 2012. (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

#### **Sažeci kongresnih priopćenja objavljenih u zbornicima skupova:**

1. Aberle, Neda; Batnožić, Mateja. Međusobno nasilje u djece 12 do 14 godina putem interneta i mobitela // *Drugi poslijediplomski tečaj trajnog medicinskog usavršavanja "Nasilje nad djecom i adolescentima"*. Osijek, Hrvatska, 2011. (pozvano predavanje, sažetak, znanstveni)
2. Batnožić, Mateja; Aberle, Neda. Djeca i internet - rizici za zdravlje // *XIII. KONGRES OBITELJSKE MEDICINE - RIZICI ZA ZDRAVLJE, MALA KIRUGIJA* / Gmajnić, Rudika (ur.). Osijek ; Hrvatska udružbe obiteljske medicine, 2011. str. 55-60 (predavanje, domaća recenzija, cjeloviti rad (in extenso), stručni)

## **Pasivno sudjelovanje na međunarodnim znanstvenim i stručnim kongresima**

- the 10th Biannual Meeting of the International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases (ISSAID), March/April 2019, Genoa, Italy

## **Članstvo u znanstvenim organizacijama i društvima**

- HPD - Hrvatsko pedijatrijsko društvo
- HRD – Hrvatsko reumatološko društvo
- Hrvatsko društvo za pedijatrijsku kardiologiju i reumatologiju
- PRES (engl. *The Pediatric Rheumatology European Society*) - Europsko društvo pedijatrijskih reumatologa
- PRINTO (engl. *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*) – Međunarodna organizacija za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiji
- PRoS EMERGE (engl. *EMErging RheumatoloGists and rEsearchers*)