

Obilježja HLA sustava u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom

Žižić, Magdalena

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:475720>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Magdalena Žižić

OBILJEŽJA HLA SUSTAVA U
BOLESNIKA S AKSIJALNIM
SPONDILOARTRITISOM

Diplomski rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Magdalena Žižić

OBILJEŽJA HLA SUSTAVA U
BOLESNIKA S AKSIJALNIM
SPONDILOARTRITISOM

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren u: Odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Mentor rada: prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.

Rad ima 33 lista, 17 tablica i 0 slika.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Seronegativni spondiloartritis	1
1.1.1. Aksijalni spondiloartritis	2
1.2. Etiologija i patogeneza	2
1.3. Epidemiologija	5
1.4. Dijagnostika aksijalnog spondiloartritisa	5
1.4.1. Klinička slika.....	6
1.4.2. Slikovne pretrage.....	7
1.5. Klasifikacijski kriteriji.....	7
1.6. Liječenje	8
1.7. Aktivnost i ishod bolesti.....	9
2. CILJEVI	10
3. ISPITANICI I METODE	11
3.1. Ustroj studije	11
3.2. Ispitanici	11
3.3. Metode.....	11
3.4. Statističke metode.....	11
4. REZULTATI	12
5. RASPRAVA.....	23
6. ZAKLJUČAK	26
7. SAŽETAK.....	27
8. SUMMARY	28
9. LITERATURA	29
10. ŽIVOTOPIS	33

POPIS KRATICA

SpA - spondiloartritis (prema engl. *spondyloarthritis*)

AS - ankilozantni spondilitis (prema engl. *ankylosing spondylitis*)

PsA - psorijatični artritis (prema engl. *psoriatic arthritis*)

SAPHO - sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza i osteitis (prema engl. *synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis*)

axSpA - aksijalni spondiloartritis (prema engl. *axial spondyloarthritis*)

nr-axSpA - neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa (prema engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*)

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

TNF- α - tumorski faktor nekroze α (prema engl. *tumor necrosis factor α*)

IL-6 - interleukin-6

IL-23 - interleukin-23

IL-17 - interleukin-17

IL-23R - interleukin-23 receptor

IL-1R2 - interleukin-1 receptor tip 2

ANTXR2 - receptor 2 toksina antraksa (prema engl. *antrax toxin receptor 2*)

CD8+ limfocit - citotoksični T limfociti (prema engl. *cytotoxic T lymphocyte*)

CD4+ limfocit - pomagački T limfociti (prema engl. *helper T lymphocyte*)

IFN- γ - interferon γ

KIR - killer immunoglobulin-like receptors

ERAP1 - endoolazmatskoretikulumska aminopeptidaza 1 (prema engl. *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*)

DMARD - lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (prema engl. *disease modifying antirheumatic drugs*)

bDMARD - biološki DMARD (prema engl. *biological disease modifying antirheumatic drugs*)

csDMARD - konvencionalni sintetski DMARD (prema engl. *Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*)

tsDMARD - ciljani sintetski DMARD (prema engl. *targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs*)

JAK - janus kinaza

SSZ - sulfasalazin

MTX - metotreksat

LFN - leflunomid

HBV - virus hepatitisa B

HCV - virus hepatitisa C

HIV - virus humane imunodeficijencije (prema engl. *human immunodeficiency virus*)

TBC - tuberkuloza

BASDAI - prema engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks*

BASFI - prema engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks*

BASMI - prema engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Indeks*

mSASSS - prema engl. *Modified Stoke AS Spinal Score*

1.UVOD

1.1.Seronegativni spondiloartritisi

Spondiloartritisi (SpA, prema engl. *spondyloarthritis*) obuhvaćaju skupinu seronegativnih reumatskih bolesti, odnosno bolesti kod kojih se očituje negativan nalaz reumatoidnog faktora u krvi. U njih ubrajamo ankilozantni spondilitis (AS, prema engl. *ankylosing spondylitis*), koji je ujedno i najčešći predstavnik ove skupine, psorijatični artritis (PsA, prema engl. *psoriatic arthritis*), reaktivni artritis, enteropatski artritis i nediferencirani spondiloartritis [1]. Zajednička su im mnoga klinička i laboratorijska obilježja, prvenstveno seronegativnost za reumatoidni faktor i upalna zahvaćenost aksijalnog skeleta [2]. Među njih možemo svrstati i SAPHO (sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza i osteitis, prema engl. *synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis*) sindrom, ali po tom pitanju nema jasnog dogovora struke [2].

Poveznicu svih SpA čine zajedničke kliničke karakteristike kao što su: upala aksijalnog skeleta, periferni artritis, entezitis, daktilitis, i izvanzglobni simptomi kao što su kožne promjene, uveitis, promjene sluznica, aorte, srca, pluća i bubrega [3][4].

Skupina stručnjaka uspostavila je klasifikacijske kriterije koji se koriste i danas, a usmjereni su na podjelu SpA na dvije velike podskupine: aksijalni spondiloartritis, koji se primarno očituje aksijalnim simptomima, i periferni spondiloartritis, koji obilježavaju periferni simptomi [5][6]. Točna etiologija i patogeneza ove skupine još uvijek nije poznata. Međutim, nekoliko dokaza potvrđuje činjenicu da genetika, uz okolišne čimbenike, ima važnu ulogu u osjetljivosti pojedinaca [6]. HLA (prema engl. *human leukocyte antigen*) sustav, točnije gen HLA-B*27, pokazuje snažnu povezanost s oboljevanjem. Više od 95 % pacijenata s AS posjeduje HLA B*27, dok je njegova učestalost u općoj populaciji manja od 10 % [6]. Postoje određene razlike kod različitih populacijskih skupina; tako je kod bijelaca učestalost ovog alela 6 % do 9 %, dok je kod crnaca 3 %. S druge strane, dokazan je do 10 % do 30 % veći rizik od oboljenja kod krvnih srodnika u prvom koljenu [7]. Laboratorijske pretrage, izuzev HLA tipizacije, su uglavnom nespecifične, uz povišene upalne markere kao što su C-reaktivni protein i sedimentacija eritrocita [8].

Iako je razlikovanje entiteta SpA ponekad temeljeno na kliničkoj slici, takva diferencijacija ostaje izazovna, a kategorizacija pojedinog pacijenta u podskupinu SpA može biti jako teška. Slikovni prikaz, uglavnom temeljan na radiografiji i magnetskoj rezonanci, služi kao važan dijagnostički alat. Bolesti unutar ove skupine imaju zajedničku prezentaciju, ali u isto vrijeme mogu imati i različite radiografske fenotipove [9].

1.1.1. Aksijalni spondiloartritis

Aksijalni spondiloartritis (axSpA, prema engl. *axial spondyloarthritis*) je kronična upalna bolest koja uglavnom zahvaća aksijalni skelet, a dijelimo ju u dvije skupine. Prva skupina uključuje oboljele koji su razvili radiografski vidljiva strukturalna oštećenja u sakroilijakalnim zglobovima ili kralježnici, a svrstaju se u skupinu radiografskog aksijalnog spondiloartritisa, poznatog i pod nazivom ankilozantni spondilitis (AS). Drugu skupinu čine pacijenti bez strukturalnih oštećenja koji pripadaju skupini neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa (nr-sxSpA, prema engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*) [10]. Upravo se ta skupina može smatrati ranom fazom aksijalnog spondiloartritisa dok oboljeli mogu, ali i ne moraju nužno razviti strukturalna oštećenja aksijalnog skeleta [10]. Restrikcija mobilnosti kralježnice i progresivna funkcionalna onesposobljenost su neosporno očekivani ishodi dugogodišnjeg axSpA, a povezani su sa oštećenjem aksijalnog skeleta [10].

Oboljele od nr-axSpA (prema engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*) uglavnom karakterizira ženski spol i manje izraženi upalni procesi u usporedbi sa AS [11]. U prošlosti se smatralo da AS dominantno zahvaća mušku populaciju, no to se mišljenje polako mijenja. Visoki omjer oboljelih muškaraca naspram žena se polako smanjuje, a tome je uvelike doprinijela povećana svijest od oboljenju žena i poboljšana općenita ranija dijagnostika. Također je vladalo općeprihvatljivo mišljenje da su simptomi bolesti kod žena manje izraženi nego kod muškaraca, stoga su uglavnom i dijagnosticirane kasnije. Novija istraživanja govore o ponešto drugačijem fenotipu, odnosno češćem zahvaćanju cervikalnog i torakalnog dijela kralježnice, i o rjeđoj pojavi ankiloza kod žena, ali što se tiče boli i fizičkih ograničenja nema značajne razlike [12].

Dijagnoza aksijalnog SpA se često postavlja godinama u zakašnjenju. Uvođenjem MR-a aksijalnog skeleta i klasifikacijskih kriterija bitno je ubrzano postavljanje dijagnoze, jer se bolest može otkriti i prije razvoja strukturalnog oštećenja vidljivog na rendgenskim snimkama [5].

1.2. Etiologija i patogeneza

Ankilozantni spondilitis u usporedbi s drugim spondiloartritisima ima jasno definiranu genetičku povezanost s pojavom bolesti [13].

Posljednja desetljeća bila su značajna u vidu različitih revolucionarnih otkrića vezanih za našu percepciju prirode i patogeneze ove bolesti, ali i utjecaja HLA B27 [14]. Unatoč znatnom napretku istraživanja, točna etiologija i patogeneza su još uvijek nepoznate, ali se pretpostavlja da dolazi do križne reakcije između HLA B27 i bakterijskih molekula (uglavnom *K. Pneumoniae*) [1][6].

Ankilozantni spondilitis je bolest primarno obilježena entezitisom, sinovitisom, osteitisom te fibroznom i koštanom ankilozom [1][15]. John Ball je zaključio da resorpcija zglobova počinje na entezama (mjestu pričvršćivanja ligamenata, tetiva i zglobnih čahura na kosti), a posebno je istaknuta zahvaćenost kralježničkog diska [14]. Destrukciji kostiju prethodi upala koja je potaknuta mehaničkim stresom [16].

Nadalje, opisuje da se nakon razdoblja gubitka koštane mase nova kost oblikuje kao sindezmoft, koji ponekad premosti kralješke i spoji ih u jednu cjelinu [14]. Patološko stvaranje nove kosti karakteristično je obilježje ove bolesti [17]. Vrlo je vjerojatno da će se novi sindezmofti razvijati na mjestu prethodnih upalnih lezija rubova kralježaka te da je proces stvaranja nove kosti na kralježnici ili entezi povezan s pojačanom upalom [18].

U zahvaćenom upalnom zglobu mogu se pronaći infiltrati T i B stanica, plazma stanica i leukocita dok je okolna edematozna kost infiltrirana upalnim stanicama [1]. U organizmu također možemo pronaći i povišenu razinu TNF- α (prema engl. *tumor necrosis factor α*), IL-6 i čimbenika rasta uključenih u angiogenezu [1][14].

Saznanje da mnogi upalni artritis daju odgovor na terapiju TNF blokatorima uvelike je utjecalo na daljnji tijek znanstvenih istraživanja [14]. Istraživanja na životinjskom modelu su pokazala da povećana TNF ekspresija kod miševa dovodi do destruktivnog poliartritisisa, upala crijeva i entezitisa što su ključna obilježja ljudskog SpA. U ljudskom organizmu je poznato da mnoge stanice proizvode TNF [17]. Također je utvrđeno da je TNF jedan od citokina odgovoran za bol, oticanje zglobova, umor i jutarnju ukočenost kod AS [14]. Unatoč tome još uvijek nedostaje informacija koje bi odgovorile na pitanja vezana za patološku produkciju TNF α i njegovu ulogu u aksijalnom spondiloartritisu.

AS pokazuje genetičku povezanost i sa različitim genima signalnog puta IL-1. Nekontrolirano signaliziranje kod miševa dovodi do fenotipa nalik artritisnom, ali još uvijek nije dovoljno jasno do koje razine tu spoznaju možemo poistovjetiti s čovjekom. Neka istraživanja su potvrdila djelovanje terapije koja se temelji na blokadi IL-1 signalnog puta, ali još uvijek nedostaju veće i detaljnije studije kojima bi potvrdili tu tvrdnju. Postoje i neki eksperimentalni modeli koji govore u prilog signalnog puta IL-6 kao sudionika u nastanku AS, no za tu tvrdnju još uvijek ne postoje čvrsti dokazi [17].

Nekoliko linija dokaza uključujući genetičke i eksperimentalne modele govori o značajnoj povezanosti IL-23/IL-17 i SpA. Istraživanja na miševima u kojima je povećana ekspresija IL-23 dovela do razvijanja aksijalnog i perifernog entezitisa, formiranja nove kosti i upale aorte, potvrdila je tu teoriju. Blokiranje IL-17 i IL-23, koji su direktno podređeni IL-23, dovelo je do značajne redukcije bolesti. Prema nekim istraživanjima jedna od poveznica s ovim signalnim putem je HLA B27. Smatra se da određeni procesi vezani za ovaj antigen mogu potaknuti produkciju IL-23 i IL-17 [17].

Već je naglašeno da je pojava AS uvelike povezana sa genetskim faktorima (90 %). Postoji nekoliko rizičnih čimbenika povezanih s ovom bolesti, a ukoliko ih pojedinac ima više, rizik od pojave bolesti raste [14]. Dakle, važnu ulogu u nastanku bolesti imaju: HLA B27, ERAP1 (prema engl. *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*), IL-23R (interleukin-23 receptor), IL-1R2 (interleukin-1 receptor tip 2) i cdR2 (prema engl. *anthrax toxin receptor 2*) [14].

HLA B27 pripada razredu I HLA B lokusa. Kod oboljelih od AS njegova učestalost iznosi od 75 % do 90 %, dok u ukupnoj populaciji iznosi manje od 10 %. Najčešći podtipovi koji se javljaju kod oboljelih su: B*27:05, B*27:04, B*27:07 i B*27:02. Točan mehanizam patogeneze HLA B27 još uvijek nije poznat, ali postoji nekoliko teorija koje objašnjavaju taj proces [14][15].

Jedna od njih je "prezentacija artrogenih peptida". Molekula HLA B27 predočava endogene peptide kao što su virusni, bakterijski ili vlastiti peptidi, CD8+ (prema engl. *cytotoxic T lymphocyte*) limfocitima ili prirodnim stanicama ubojicama. CD8+ limfociti imaju ulogu u patogenezi bolesti, a nova istraživanja govore u prilog tome da je njihova koncentracija u perifernoj krvi oboljelih smanjena, dok je u upaljenom zglobu povećana [19].

Teški lanci HLA B27 imaju sklonost pogrešnog spajanja u endoplazmatskom retikulumu, za razliku od drugih HLA B alela. Nakupljanje pogrešno sparenih teških lanaca dovodi do njihove razgradnje, zbog čega dolazi do proupalnog odgovora. Dolazi do aktivacije prirođenog imunskog odgovora i pojave proupalnih citokina kao što su IFN- γ , IL-23 i drugih citokina, posebno onih koji sudjeluju u signalnom putu zajedno s Th17 [19].

Teški lanci HLA B27 imaju sklonost samoprijanjanja i stvaranja homodimera. Njih prepoznaju KIR (killer immunoglobulin-like receptors) i leukocitni receptori slični imunoglobulinu. Na koji način homodimerizacija utječe na nastanak AS i utječe li uopće, još nije razjašnjeno [19].

Sam antigen HLA B27 može biti prepoznat preko T staničnog receptora na CD4+ (prema engl. *helper T lymphocyte*) T limfocitima, zbog čega dolazi do autoimunog odgovora [19].

1.3. Epidemiologija

Aksijalni spondiloartritis se obično javlja u trećem desetljeću života, a kod HLA B27 pozitivnih pacijenata se javlja otprilike 5 godina ranije [10]. S obzirom da je bolest genetski povezana, rodbina u prvom koljenu oboljelog ima 6 do 16 puta veće šanse za razvoj bolesti [20]. U prošlosti se smatralo da gotovo isključivo zahvaća mlađe muškarce (klasifikacija i epidemiologija). Novija istraživanja tvrde da je omjer oboljelih muškaraca naspram žena kod aksijalnog spondiloartritisa 2 do 3 prema 1, ali statistika se može značajnije razlikovati ovisno o geografskim i etničkim obilježjima [21]. Što se tiče neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa, broj oboljelih žena i muškaraca se ne razlikuje [10].

Smatra se da je prevalencija AS u korelaciji s pojavnosti gena HLA B27 u cjelokupnoj svjetskoj populaciji [22]. Najveća pojavnost HLA B27 zabilježena je u plemenu Pawia u Papua Novoj Gvineji (54 %), kod domorodačkog stanovništva na Queen Charlotte otocima na zapadu Kanade (50 %) i kod Chukota Eskima na istoku Rusije (40 %) [22]. Suprotno tome, pojavnost HLA B27 kod Europljanja iznosi oko 8 %. Izuzetak su Skandinavske zemlje i neke istočnoeuropske zemlje gdje iznosi od 10 % do 16 %. Potpuni nedostatak ovog gena uočen je kod čistokrvnih australskih domorodaca, u istočnoj Polineziji i Južnoj Americi [22].

Procijenjeno je da prevalencija aksijalnog spondiloartritisa iznosi 0,55 % u Sjedinjenim Američkim Državama [20]. U Japanu iznosi manje od 0,01 %, u Čehoslovačkoj i Njemačkoj 0,9 %, 0,24 % u Grčkoj, 0,23 % u Mađarskoj i 0,24 % u Nizozemskoj. Kod norveških domorodaca Saami iznosi 1,8 % dok je kod Kanadskih domorodaca Haida 6 - 10 % [23][24].

Prema provedenim istraživanjima incidencija AS na 100 000 ljudi iznosi 0,44 na Islandu, 7,3 u Sjedinjenim Američkim Državama, 7,3 u Norveškoj, 6,4 u Čehoslovačkoj i 0,48 u Grčkoj [23].

1.4. Dijagnostika aksijalnog spondiloartritisa

Još uvijek ne postoje laboratorijske pretrage koje bi se smatrale specifičnim dijagnostičkim pretragama za AS, stoga u postavljanju dijagnoze služimo se kliničkom slikom upalne križbolje uz HLA tipizaciju i radiološke slikovne pretrage. Gotovo 90 % bolesnika s AS i 70 % bolesnika s aksijalnim SpA pozitivni su na HLA B27 dok je samo 6 - 10 % opće populacije HLA B27 pozitivno. Zbog toga je ovaj marker relevantan kao dijagnostički alat. Međutim, samo 10 % HLA B27 pozitivnih pojedinaca, razvija bolest. Čak i jednojajčani blizanci koji su HLA

B27 pozitivni mogu biti imati različitu učestalost i izražaj bolesti. Ovo dokazuje da HLA B27 nije dovoljan, ali ni nužan za pojavu AS. Nedavno su otkrivena dva nova lokusa povezana s AS; ERAP1 (ARTS1) i IL23R. Ove činjenice obeshrabruju korištenje HLA B27 kao dijagnostički marker za AS ili SpA. Međutim HLA B27 pozitivnost je ključna značajka u novim ASAS klasifikacijskim kriterijima. Dijagnostika je uvelike praćena radiološkim nalazom sakroileitisa [1][21].

1.4.1. Klinička slika

Jedan od najznačajnijih simptoma AS je kronična bol u leđima te ukočenost najčešće zdjelice i donjeg dijela leđa, no može biti zahvaćen bilo koji dio kralježnice. Bol u leđima je jako česta pojava u općoj populaciji, stoga je važno razlikovati upalnu od neupalne. Kod upalne boli, ona traje više od tri mjeseca, pacijenti se žale na jutarnju zakočenost koja se poboljšava s fizičkom aktivnosti, a pogoršava mirovanjem i izloženosti hladnoći. Često ih budi noću i to obično u drugom dijelu noći [1][10][15]. Također dobar pokazatelj upalne boli je znatno ublažavanje boli nakon korištenja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID). Jednostrana ili obostrana glutealna bol najvjerojatnije predstavlja zahvaćenost sakroilijakalnih zglobova. Ponekad bol i ukočenost u srednjem torakalnom ili cervikalnom području ili bol u prsnom zidu mogu biti početni simptom, a takva prezentacija bolesti češća je kod žena [21]. Umor često prati upalnu bol u leđima, iako može biti prisutan i drugih stanja. Neadekvatno kontrolirana upala dovodi do dugotrajne ukočenost, pogrbljenog držanja i progresivnog gubitka pokretljivosti kralježnice [5].

Najčešće periferne manifestacije su artritis i entezitis [5]. Često se pojavljuju na asimetričan način, a zahvaćeni zglobovi su općenito natečeni i bolni [10]. Za razliku od reumatoidnog artritisa, artritis karakterističan za SpA je monoartritis ili oligoartritis koji zahvaća pretežno donje ekstremiteta, iako je moguća i poliartikularna bolest. Obično je neerozivan [5].

Zahvaćenost zglobova kuka, odnosno koksitis, često se naziva aksijalnim umjesto perifernim bolešću [5].

Upala spoja tetiva i ligamenata za kost naziva se entezitis, a može utjecati na bilo koju entezijsku strukturu [5]. Karakteristično se očituje bolnim trnastim nastavcima, sjednim kvrgama, ilijakalnim kristama, petama, hvatištima rebara za kralježnicu i sternum, vratnom kralježnicom i ramenima [1].

Prilično rijetka periferna manifestacija u aksijalnom spondiloartritisu je daktilitis. Praćen je oticanjem prstiju na ruci ili nozi [10].

Neke od potencijalnih izvanzglobnih manifestacija su: primarno uveitis, zahvaćenost kardiovaskularnog sustava, pluća i crijeva, osteopenija, neurološke komplikacije, mikroskopska hematurija i proteinurija [5].

1.4.2. Slikovne pretrage

Slikovne pretrage su bitan dio dijagnostičke obrade aksijalnih SpA jer su klinički znakovi bolesti nespecifični. Kao prva linija slikovne procjene kod sumnje na aksijalni SpA je rendgenski prikaz sakroilijakalnih zglobova [5]. Njime možemo prikazati kasnije strukturalne promjene kao što su: erozija, subhondralna skleroza, zglobne promjene te ankiloze zglobova [25]. Rendgenske pretrage imaju nisku osjetljivost stoga nisu od velike koristi kod pacijenata sa kraćim trajanjem simptoma, no visoka specifičnost i niska cijena pretrage opravdava njegovu upotrebu [26].

CT sakroilijakalnih zglobova je nešto preciznija metoda za procjenu strukturalnih promjena, ali također nije prikladan za ranu dijagnostiku bolesti jer ne može pokazati aktivnu upalu. Dodatni negativni aspekt je izloženost velikom zračenju [5].

Ukoliko nema dokaza sakroileitisa na konvencionalnim radiografijama, a i dalje se sumnja na aksijalni SpA, obično se razmatra MRI pregled sakroilijakalnih zglobova. Glavna prednost MR je u otkrivanju aktivnih upalnih promjena kao što su osteitis ili edem, koje se javljaju mjesecima pa čak i godinama prije strukturalnog oštećenja. MR također dobro prikazuje i strukturalne promjene u sakroilijakalnim zglobovima, no mana mu je visoka cijena. Dodatni nedostatak je nedovoljna specifičnost pretrage jer pojava edema ne mora nužno upućivati na upalni poremećaj [5].

Iako slikovne pretrage ne bi trebale primati presudnu ulogu u dijagnostici aksijalnog SpA, bitno je naglasiti da je to jedini način dokazivanja upalnih promjena [5]. Rendgen, CT i MR kralježnice imaju sekundarnu ulogu u ranoj dijagnozi SpA, jer aktivne i kronične promjene na kralježnici obično nastaju kasnije nego na sakroilijakalnim zglobovima [27].

1.5. Klasifikacijski kriteriji

Važno je naglasiti da se klasifikacijski kriteriji ne bi trebali koristiti u svrhu dijagnostike, ali u nedostatku dijagnostičkih kriterija, često se koriste kao pomoć pri postavljanju dijagnoze u svakodnevnoj praksi [5][28]. Iako se isti parametri koriste u klasifikaciji i u dijagnostici, nisu uklopljeni na isti način pa samim time nemaju ni istu težinu. Koristeći se klasifikacijskim

kriterijima na krivi način postoji rizik od postavljanja krive dijagnoze, posebno kod niskorizičnih pacijenata za određenu bolest [28].

Danas se često koriste Modificirani njujorški kriteriji koji zahtijevaju barem jedan pozitivni klinički pokazatelj bolesti te pozitivan radiološki nalaz na sakroileitis [5].

Nešto učestaliji su ASAS kriteriji koji obuhvaćaju kroničnu bol u leđima koja traje barem tri mjeseca i početak bolesti prije četrdesete godine. Nadalje, treba biti ispunjen jedan od dva seta kriterija. U prvom slučaju pacijent mora biti HLA B27 pozitivan i mora imati barem dva druga klinička obilježja SpA. Druga opcija uključuje pozitivan radiografski nalaz sakroileitisa ili aktivnu upalu dokazanu MR-om te barem jedno kliničko obilježje SpA [11].

1.6. Liječenje

Ciljevi liječenja aksijalnog spondiloartritisa uključuju ublažavanje simptoma bolesti, poboljšanje i održavanje fleksibilnost kralježnice, normalno držanje, smanjenje funkcionalnih ograničenja te održavanje radne sposobnosti [15]. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) i fizioterapija koja uključuju vježbe istezanja, prva su linija liječenja aksijalnog spondiloartritisa [29].

Zbog povoljnog učinka na bol u leđima i zakočenost, dobar odgovor na NSAID imaju pacijenti kojima je dijagnosticiran aksijalni SpA [5]. Istraživanja su pokazala da pacijenti na kontinuiranoj NSAID terapiji imaju značajnu redukciju radiografske progresije bolesti u usporedbi s onima koji terapiju uzimaju samo po potrebi. No u obje grupe terapija je imala slično djelovanje po pitanju simptoma, upale i mobilnosti kralježnice [30].

Konvencionalni sintetički DMARD-ovi (prema engl. *disease modifying antirheumatic drugs*) uključuju sulfasalazin (SSZ), metotreksat (MTX) i leflunomid (LFN) te mogu biti korisni za liječenje perifernog artritisa, ali nisu toliko učinkoviti u liječenju aksijalne bolesti ili entezitisa [7]. Jednako kao i glukokortikoidi, pokazuju jako dobar učinak kod drugih kroničnih upalnih bolesti, no kod liječenju AS imaju jako limitiranu učinkovitost [28].

Ukoliko prva linija liječenja zakaže, primjenjuju se biološki lijekovi (bDMARD, prema engl. *biological disease modifying antirheumatic drugs*). S obzirom da oni mogu izazvati promjenu normalnog imunskog odgovora, prije liječenja potrebno je napraviti probir na HBV, HCV, HIV (prema engl. *human immunodeficiency virus*) i TBC kako bismo spriječili potencijalnu reaktivaciju bolesti [31].

Zbog najbolje istraženosti, ali i jako povoljnog učinka na bolest, najčešće korišteni bDMARD-ovi su TNF- α (tumor necrosis factor α) inhibitori. U njih ubrajamo: adalimumab, certolizumab

pegol, infliksimab, golimumab i etanercept [28]. Izuzev njih, u terapiji AS koriste se i inhibitori interleukina 17A (IL-17A), sekukinumab i iksekizumab, te inhibitori interleukina 12/23 (IL-12/IL-23) čiji je predstavnik ustekinumab, te posljednji dostupni inhibitori IL-23 (guselkumab i rizankizumab) [31].

Ciljani sintetski DMARD-ovi (tsDMARD, prema engl. *targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs*) koji su razvijeni u svrhu inhibicije upale kod različitih reumatskih i drugih imunološki posredovanih bolesti, obuhvaćaju uglavnom JAK (Janus kinaza) inhibitore, odnosno upadacitinib i tofacitinib [32].

1.7. Aktivnost i ishod bolesti

Za procjenu aktivnosti ankilozantnog spondiloartritisa (BASDAI, prema engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks*), fizičkog stanja pacijenta (BASFI, prema engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks*), jačine bolesti (BASMI, prema engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Indeks*) i progresije bolesti (mSASSS, prema engl. *Modified Stoke AS Spinal Score*) osmišljeno je nekoliko mjernih instrumenata. BASDAI obuhvaća upitnik koji sadrži šest vizualnih skala koje predstavljaju simptome, uglavnom produženu sedimentaciju eritrocita i povišenu koncentraciju C-reaktivnog proteina. Rezultati laboratorijskih pretraga ne upućuju nužno na upalnu aktivnost ili bolest kralježnice. BASFI sadrži vizualni upitnik koji govori o svakodnevnim aktivnostima. BASMI određuje mobilnost kralježnice. MSASSS mjeri promjene cervikalnog i lumbosakralnog dijela kralježnice u periodu od dvije godine, koristeći se radiografijom [33].

Prognoza aksijalnog spondiloartritisa je izrazito povoljna. Tek oko 10 % oboljelih ima težak tijek bolesti sa zahvaćanjem kompletne kralježnice i drugih zglobova. Prateći upute liječnika i pridržavajući se terapije većina živi gotovo potpuno normalan život uz životni vijek jednak ostatku populacije [1].

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- ispitati značenje HLA tipizacije u dijagnostici aksijalnog spondiloartritisa
- ispitati učestalost HLA B27 s obzirom na spol
- ispitati učestalost korištenja glukokortikoida s obzirom na HLA tipizaciju
- ispitati učestalost korištenja biološke terapije s obzirom na HLA tipizaciju
- ispitati povezanost kliničkih simptoma s određenim HLA alelima

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ovo istraživanje temeljeno je na presječnoj studiji s povijesnim podacima prikupljenim u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni pacijenti oboljeli od aksijalnog spondiloartritisa, oba spola te svih dobnih skupina, koji su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022. godine liječeni na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

3.3. Metode

Podaci za ovo istraživanje preuzeti su iz arhive medicinske dokumentacije Kliničkog bolničkog centra Osijek. Pomoću Bolničkog informacijskog sustava prikupljeni su podaci pacijenata oboljelih od aksijalnog spondiloartritisa koji su liječeni na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022. Bilježeni su podaci o dobi i spolu pacijenata, terapiji, HLA tipizaciji te ostali klinički podaci.

3.4. Statističke metode

Kategorički podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. χ^2 testom su testirane razlike u kategoričkim podacima, a po potrebi je korišten i Fisherov egzaktni test. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024*).

4.REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 101 pacijentu oboljelom od aksijalnog spondiloartritisa, medijana dobi 56 godina (interkvartilnog raspona od 47 do 61 godinu) u rasponu od 21 do najviše 80 godina. 45 (45 %) pacijenata je muškog, a 56 (55 %) ženskog spola.

Najučestaliji HLA alel je HLA B27, kod 63 (62 %) pacijenata, a značajno je češći kod 36 (80 %) muškaraca u odnosu na žene (χ^2 test, $P = 0,001$). Kod drugih alela nema značajnih razlika s obzirom na spol pacijenata (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela tipova HLA s obzirom na spol pacijenata

	Broj (%) bolesnika s obzirom na spol			P*
	Muškarci (n = 45)	Žene (n = 56)	Ukupno (n = 101)	
HLA B51	3 (6,7)	6 (10,7)	9 (8,9)	0,73
HLA B35	1 (2,2)	6 (10,7)	7 (6,9)	0,13
HLA B27	36 (80)	27 (48)	63 (62)	0,001
HLA B44	2 (4,4)	4 (7,1)	6 (5,9)	0,69
HLA B18	1 (2,2)	5 (8,9)	6 (5,9)	0,22
HLA B15	1 (2,2)	3 (5,4)	4 (4)	0,63

* χ^2 test

Samo jednu terapiju koristilo je 65 (64,4 %) pacijenata, dvije terapije je izmijenilo njih 23 (22,8 %), dok je 10 (9,9 %) pacijenata koristilo tri i više terapije u liječenju. Nema značajne razlike u tipu HLA s obzirom na broj korištene terapije (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela tipova HLA s obzirom na broj korištene terapije

	Broj (%) bolesnika s obzirom na terapiju				<i>P</i> *
	Jedna (n = 65)	Dvije (n = 23)	Tri i više terapija (n = 10)	Ukupno (n = 98)	
HLA B51	5 (7,7)	2 (8,7)	1 (10)	8 (8,2)	>0,99
HLA B35	6 (9,2)	1 (4,3)	0	7 (7,1)	0,85
HLA B27	39 (60)	16 (70)	7 (70)	62 (63,3)	0,64
HLA B44	6 (9,2)	0	0	6 (6,1)	0,40
HLA B18	4 (6,2)	2 (8,7)	0	0	0,82
HLA B15	3 (4,6)	0	0	3 (3,1)	0,69

* χ^2 test

Nema značajne razlike u zadnjoj terapiji s obzirom na prisutnost HLA B27 (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema terapiji s obzirom na HLA B27

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B27			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Benepali (etanercept)	2 (5,3)	4 (6,3)	6 (5,9)	0,37
Cimzia (certolizumab)	4 (10,5)	3 (4,8)	7 (6,9)	
Cosentyx (sekukinumab)	11 (28,9)	5 (7,9)	16 (15,8)	
Enbrel (etanercept)	1 (2,6)	3 (4,8)	4 (4)	
Erelezi (etanercept)	1 (2,6)	3 (4,8)	4 (4)	
Flixabi (infliksimumab)	0	1 (1,6)	1 (1)	
Hulio (adalimumab)	1 (2,6)	3 (4,8)	4 (4)	
Humira (adalimumab)	2 (5,3)	2 (3,2)	4 (4)	
Hyrimoz (adalimumab)	1 (2,6)	7 (11,1)	8 (7,9)	
Idacio (adalimumab)	2 (5,3)	1 (1,6)	3 (3)	
Imraldi (adalimumab)	1 (2,6)	5 (7,9)	6 (5,9)	
Inflectra (infliksimumab)	0	1 (1,6)	1 (1)	
Nepexto (etanercept)	1 (2,6)	0	1 (1)	
Remicade (infliksimumab)	1 (2,6)	2 (3,2)	3 (3)	
Remsima (infliksimumab)	1 (2,6)	5 (7,9)	6 (5,9)	
Rinvoq (upadacitinib)	1 (2,6)	1 (1,6)	2 (2)	
Simponi (golimumab)	4 (10,5)	6 (9,5)	10 (9,9)	
Taltz (iksekizumab)	3 (7,9)	10 (15,9)	13 (12,9)	
Zessly (infliksimumab)	1 (2,6)	1 (1,6)	2 (2)	

*Fisherov egzaktni test

S obzirom na zadnju terapiju, najviše bolesnika, njih 66 (65,3 %) uzima inhibitore TNF α , a inhibitore IL-17 uzimaju 33 (32,7 %) pacijenta, dok samo dva (2 %) pacijenta uzimaju JAK inhibitor (inhibitor Janus kinaze) kao oralni ciljani sintetski bDMARD (lijek koji modificira tijek bolesti). S obzirom na zadnju terapiju, nema značajne razlike u raspodjeli s obzirom na prisutnost HLA B27 (Tablica 4).

Tablica 4. Korištenje bioloških bDMARD-a s obzirom na prisutan HLA B27

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B27			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Inhibitori IL-17A	15 (39,5)	18 (28,6)	33 (32,7)	0,42
Inhibitori TNF- α	22 (57,9)	44 (69,8)	66 (65,3)	
JAK inhibitor	1 (2,6)	1 (1,6)	2 (2)	

* χ^2 test

Od ukupno 60 (59,04 %) pacijenata koji uzimaju glukokortikoide, značajno je više pacijenata s pozitivnim HLA B27 (χ^2 test, P = 0,02), dok prema vrsti glukokortikoida nema značajne razlike s obzirom na prisutnost HLA B27 (Tablica 5).

Tablica 5. Korištenje glukokortikoida s obzirom na prisutnost HLA B27

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B27			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Glukokortikoidi	17 (44,7)	43 (68,3)	60 (59,4)	0,02
Deksametazon	14 (82,4)	31 (72,1)	45 (75)	0,52
Prednizon (Decortin)	7 (41,2)	20 (46,5)	27 (45)	0,78
Metilprednizolon (Medrol)	6 (35,3)	10 (23,3)	16 (26,7)	0,35

* χ^2 test

Od ukupno 78 (77,2 %) pacijenata koji uzimaju csMARD, značajno je manje pacijenata s pozitivnim HLA B27 (χ^2 test, P = 0,007), dok prema vrsti csMARD-a nema značajne razlike s obzirom na prisutan HLA B27 (Tablica 6).

Tablica 6. Povezanost uzimanja csDMARD terapije s prisutnim HLA B27

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B27			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
csMARD	35 (92,1)	43 (68,3)	78 (77,2)	0,007
SSZ	34 (97,1)	41 (95,3)	75 (96,2)	>0,99
MTX	14 (40)	14 (32,6)	28 (35,9)	0,64
EBETREXAT (MTX sc)	3 (8,6)	6 (14)	9 (11,5)	0,50
LEFLUNOMID	2 (5,7)	7 (16,3)	9 (11,5)	0,18

* χ^2 test

Sakroileitis ima ukupno 83 (82,2 %) pacijenata, od kojih je značajno manje onih s pozitivnim HLA B27 (χ^2 test test, $P = 0,002$) (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost kliničkih manifestacija i popratnih bolesti s prisutnim HLA B27

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B27			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Uveitis	13 (81,3)	17 (58,6)	30 (66,7)	0,12
Sinovitis	4 (12,1)	11 (19)	15 (16,5)	0,40
Kardiovaskularne bolesti				
Moždani	0	1 (9,1)	1 (8,3)	0,20
Srčani	1 (100)	2 (18,2)	3 (25)	
Hipertenzija	0	8 (72,7)	8 (66,7)	
Kralježnica	24 (63,2)	49 (77,8)	73 (72,3)	0,11
Sakroileitis	37 (97,4)	46 (73)	83 (82,2)	0,002

* χ^2 test

Najučestalija zadnja terapija je kod 16 (15,8 %) bolesnika Cosentyx, a kod njih 13 (12,9 %) Taltz, dok se ostale terapije bilježe kod manjeg broja bolesnika. Nema značajne razlike u terapiji s obzirom na prisutnost HLA B51 (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema terapiji s obzirom na HLA B51

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B51			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Benepali (etanercept)	5 (5,4)	1 (11,1)	6 (5,9)	0,99
Cimzia (certolizumab)	7 (7,6)	0	7 (6,9)	
Cosentyx (sekukinumab)	13 (14,1)	3 (33,3)	16 (15,8)	
Enbrel (etanercept)	4 (4,3)	0	4 (4)	
Erelezi (etanercept)	4 (4,3)	0	4 (4)	
Flixabi (infliximab)	1 (1,1)	0	1 (1)	
Hulio (adalimumab)	4 (4,3)	0	4 (4)	
Humira (adalimumab)	4 (4,3)	0	4 (4)	
Hyrimoz (adalimumab)	8 (8,7)	0	8 (7,9)	
Idacio (adalimumab)	3 (3,3)	0	3 (3)	
Imraldi (adalimumab)	5 (5,4)	1 (11,1)	6 (5,9)	
Inflectra (infliksimab)	1 (1,1)	0	1 (1)	
Nepexto (etanercept)	1 (1,1)	0	1 (1)	
Remicade (infliksimab)	3 (3,3)	0	3 (3)	
Remsima (infliksimab)	5 (5,4)	1 (11,1)	6 (5,9)	
Rinvoq (upadacitinib)	2 (2,2)	0	2 (2)	
Simponi (golimumab)	9 (9,8)	1 (11,1)	10 (9,9)	
Taltz (iksekizumab)	11 (12)	2 (22,2)	13 (12,9)	
Zessly (infliksimab)	2 (2,2)	0	2 (2)	

*Fisherov egzaktni test

S obzirom na zadnju terapiju, 44,4 % koristi inhibitore TNF α , a inhibitore IL-17 uzima 55,6 % pacijenta (Tablica 9).

Tablica 9. Korištenje bioloških bDMARD-a s obzirom na prisutan HLA B51

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B51			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Inhibitori IL-17A	28 (30,4)	5 (55,6)	33 (32,7)	0,30
Inhibitori TNF- α	62 (67,4)	4 (44,4)	66 (65,3)	
JAK inhibitor	2 (2,2)	0	2 (2)	

* χ^2 test

Glukokortikoide koristi 60 (59,4 %) pacijenata, najčešće Deksametason, njih 45 (75 %), a najmanje metilprednizolon (Medrol), njih 16 (27 %). Bez značajne razlike s obzirom na prisutnost HLA B51 (Tablica 10).

Tablica 10. Korištenje glukokortikoida s obzirom na prisutan HLA B51

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B51			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Glukokortikoidi	56 (60,9)	4 (44,4)	60 (59,4)	0,48
Deksametazon	42 (75)	3/4	45 (75)	>0,99
Prednizon (Decortin)	25 (45)	2/4	27 (45)	>0,99
Metilprednizolon (Medrol)	14 (25)	2/4	16 (27)	0,29

* χ^2 test

78 (77,2 %) pacijenata koristi csMARD-ove, i to najčešće SSZ, njih 75 (96,2 %) (Tablica 11).

Tablica 11. Povezanost uzimanja csDMARD terapije s prisutnim HLA B51

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B51			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
csMARD	69 (75)	9 (100)	78 (77,2)	0,11
SSZ	66 (95,7)	9 (100)	75 (96,2)	>0,99
MTX	22 (31,9)	6 (66,7)	28 (35,9)	0,06
Ebetrexat (MTX sc.)	8 (11,6)	1 (11,1)	9 (11,5)	>0,99
Leflunomid	7 (10,1)	2 (22,2)	9 (11,5)	0,28

* χ^2 test

Zahvaćenost kralježnice znatno je uočljivija kod HLA B51 negativnih pacijenata u usporedbi s 33,3 % pozitivnih (Tablica 12).

Tablica 12. Povezanost kliničkih manifestacija i popratnih bolesti s prisutnim HLA B51

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B51			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Uveitis	28 (65,1)	2 / 2	30 (66,7)	0,55
Sinovitis	15 (17,9)	0	15 (16,5)	0,60
Kardiovaskularne bolesti				
Moždani	1 (9,1)	0	1 (8,3)	0,33
Srčani	2 (18,2)	1/1	3 (25)	
Hipertenzija	8 (72,7)	0	8 (66,7)	
Kralježnica	70 (76,1)	3 (33,3)	73 (72,3)	0,01
Sakroileitis	74 (80,4)	9 (100)	83 (82,2)	0,36

* χ^2 test

Nema značajne razlike u zadnjoj terapiji s obzirom na prisutnost HLA B35 (Tablica 13).

Tablica 13. Raspodjela bolesnika prema terapiji s obzirom na HLA B35

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B35			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Benepali (etanercept)	6 (6,4)	0	6 (5,9)	0,99
Cimzia (certolizumab)	6 (6,4)	1 (14,3)	7 (6,9)	
Cosentyx (sekukinumab)	13 (13,8)	3 (42,9)	16 (15,8)	
Enbrel (etanercept)	4 (4,3)	0	4 (4)	
Erelezi (etanercept)	4 (4,3)	0	4 (4)	
Flixabi (infliksimumab)	1 (1,1)	0	1 (1)	
Hulio (adalimumab)	4 (4,3)	0	4 (4)	
Humira (adalimumab)	4 (4,3)	0	4 (4)	
Hyrimoz (adalimumab)	8 (8,5)	0	8 (7,9)	
Idacio (adalimumab)	3 (3,2)	0	3 (3)	
Imraldi (adalimumab)	6 (6,4)	0	6 (5,9)	
Inflectra (infliksimumab)	0	1 (14,3)	1 (1)	
Nepexto (etanercept)	1 (1,1)	0	1 (1)	
Remicade (infliksimumab)	3 (3,2)	0	3 (3)	
Remsima (infliksimumab)	6 (6,4)	0	6 (5,9)	
Rinvoq (upadacitinib)	2 (2,1)	0	2 (2)	
Simponi (golimumab)	9 (9,6)	1 (14,3)	10 (9,9)	
Taltz (iksekizumab)	12 (12,8)	1 (14,3)	13 (12,9)	
Zessly (infliksimumab)	2 (2,1)	0	2 (2)	

*Fisherov egzaktni test

S obzirom na zadnju terapiju, od ukupno 33 (32,7 %) pacijenata koji uzimaju inhibitore IL-17A, značajno je više oni s pozitivnim HLA B35 (χ^2 test, $P = 0,01$) (Tablica 14).

Tablica 14. Korištenje bioloških bDMARD-a s obzirom na prisutan HLA B35

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B35			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Inhibitori IL-17A	28 (29,8)	5 (71,4)	33 (32,7)	0,01
Inhibitori TNF- α	64 (68,1)	2 (28,6)	66 (65,3)	
JAK inhibitor	2 (2,1)	0	2 (2)	

* χ^2 test

Glukokortikoide koristi 60 (59,4 %) pacijenata, najčešće deksametazon, bez značajne razlike s obzirom na pristustvo HLA B35 (Tablica 15).

Tablica 15. Korištenje glukokortikoida s obzirom na prisutan HLA B35

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B35			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Glukokortikoidi	55 (58,5)	5 (71,4)	60 (59,4)	0,70
Deksametazon	41 (74,5)	4 (80)	45 (75)	>0,99
Prednizon (Decortin)	26 (47,3)	1 (20)	27 (45)	0,37
Metilprednizolon (Medrol)	15 (27,3)	1 (20)	16 (26,7)	>0,99

*Fisherov egzaktini test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema csMARD terapiji u odnosu na prisutnost HLA B35 (Tablica 16).

Tablica 16. Povezanost uzimanja csDMARD terapije s prisutnim HLA B35

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B35			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
csMARD	73 (77,7)	5 (71,4)	78 (77,2)	0,66
SSZ	70 (95,9)	5 (100)	75 (96,2)	>0,99
MTX	26 (35,6)	2 (40)	28 (35,9)	>0,99
Ebetrexat (MTX s.c.)	9 (12,3)	0	9 (11,5)	>0,99
Leflunomid	9 (12,3)	0	9 (11,5)	>0,99

*Fisherov egzakti test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema kliničkim simptomima u odnosu na prisutnost HLA B35 (Tablica 17).

Tablica 17. Povezanost kliničkih manifestacija i popratnih bolesti s prisutnim HLA B35

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B35			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Uveitis	26 (63,4)	4 (100)	30 (66,7)	0,29
Sinovitis	14 (16,5)	1 (16,7)	15 (16,5)	>0,99
Kardiovaskularne bolesti				
Moždani	1 (8,3)	-	1 (8,3)	-
Srčani	3 (25)	-	3 (25)	
Hipertenzija	8 (66,7)	-	8 (66,7)	
Kralježnica	68 (72,3)	5 (71,4)	73 (72,3)	>0,99
Sakroileitis	77 (81,9)	6 (85,7)	83 (82,2)	>0,99

*Fisherov egzakti test

5. RASPRAVA

U ovoj presječnoj studiji prikupljeni su podaci 101 pacijenta s aksijalnim spondiloartritisom oba spola koji su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Osijek od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022. godine.

Ovo istraživanje je pokazalo je medijan dobi pacijenata 56 godina u rasponu od 21 do 80 godina. Nešto manje od polovice ukupnog broja pacijenata su muškarci (45 %), dok je žena nešto više od 55 %.

Najučestaliji HLA alel je HLA B27, a znatno je učestaliji u muškoj populaciji nego kod žena. Čak 80 % muškaraca su nositelji HLA B27, dok je kod žena učestalost pozitivnog HLA B27 znatno manja (48 %). Kod drugih alela HLA nema značajnijih razlika u spolu, ali su neznatno češći kod žena. Mnoga svjetska istraživanja pokazala su slične rezultate kao što je članak Akassoua i suradnika te istraživanje Arevalo Salaete i suradnika [34][35].

Iako je HLA B27 uvjerljivo najistaknutiji alel u ovom istraživanju, mogu se spomenuti još neki aleli koji su uočljivi, primarno kod žena. To su HLA B51, zatim HLA B35, HLA B44 i HLA B18, no još nema znanstvenih radova koja bi potvrdila moguću povezanost ovih alela s bolešću. Kod najvećeg broja pacijenata prva terapija korištena u liječenju bolesti bila je učinkovita, stoga njih 64,4 % nije koristilo više od jedne terapije. Dvije terapije je promijenilo njih 22,8 %, dok ih je tri terapije ili više promijenilo samo 9,9 %. Ovo istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku u broju terapija u odnosu na HLA alele.

Nije se pokazala statistički značajna razlika u korištenju biološke terapije s obzirom na HLA tipizaciju, ali primjećuje se manja razlika među alelima. Prema mehanizmu djelovanja bDMARD lijekova, 39,5 % HLA B27 negativnih pacijenata u usporedbi s 28,6 % HLA B27 pozitivnih koristi inhibitore IL-17A, dok gotovo 70 % svih HLA B27 pozitivnih pacijenata koristi inhibitore TNF- α . Pregledni članak Akkoca i suradnika pokazuje nešto bolju učinkovitost inhibitora TNF- α kod HLA B27 pozitivnih ispitanika, no ni njihovi se rezultati nisu pokazali statistički značajni. Isti članak prikazuje nešto veću djelotvornost adalimumaba kod HLA B27 pozitivnih ispitanika [36].

Unatoč tome, potrebno je ponoviti istraživanje na znatno većem broju ljudi kako bismo utvrdili postoji li stvarna povezanost u ovim slučajevima.

Od ukupno 60 pacijenata (59,04 %) koji koriste glukokortikoide, znatno ih je više HLA B27 pozitivnih (68,3 %), dok prema vrsti glukokortikoida nema statistički značajne razlike s obzirom na prisutnost HLA B27. Istraživanje Freestona i suradnika također govori o učestalijoj primjeni glukokortikoida kod HLA B27 pozitivnih pacijenata [37].

Od ukupno 78 (77,2 %) pacijenata koji uzimaju csDMARD, značajno je manje HLA B27 pozitivnih (68,3 %) u usporedbi s negativnima (92,1 %). Prema vrsti csDMARD-a nema značajne razlike s obzirom na HLA tipizaciju. Chaudhary i suradnici u svom su radu također došli do zaključka da su csDMARD-ovi češće korišteni kao terapija kod HLA B27 negativnih pacijenata [38].

Sakroileitis ima ukupno 83 (82,2 %) pacijenata, od kojih je značajno manje HLA B27 pozitivnih (73 %) u usporedbi s negativnima (97,4 %). Kasifoglu i suradnici u svom radu također opisuju veću učestalost sakroileitisa kod HLA B27 negativnih ispitanika, no bez statističke značajnosti [39].

Razlika u pojavnosti uveitisa nije se pokazala statistički značajnom u odnosu na pozitivitet HLA B27, no velik broj pacijenata nije ni imao naznačenu tu informaciju u liječničkoj dokumentaciji (preko 70 %), stoga je bilo teško utvrditi realno utvrditi pojavnost pridruženih očnih manifestacija. Istraživanja Arevalo Salaete i suradnika, Freestona i suradnika te Lin i Gongga govore u prilog češćoj pojavi uveitisa kod HLA B27 pozitivnih pacijenata [35][37][40]. S druge strane, pregledni rad Akkoca i suradnika govori o različitim rezultatima vezanim za ovu temu. Dok neki znanstvenici govore u prilog HLA B27 i pojavnosti uveitisa, drugi tu tezu opovrgavaju tvrdeći da nema jasne poveznice među njima [36].

Hipertenzija se također pokazala nešto učestalija kod HLA B27 pozitivnih, no ti podaci nisu statistički značajni za ovo istraživanje. Freeston i suradnici su u svom istraživanju utvrdili veću učestalost srčanih bolesti kod HLA B27 pozitivnih pacijenata [37].

Najučestalija terapija kod HLA B51 pozitivnih pacijenata je IL-17 inhibitor, sekukinumab (Cosentyx), kod 16 (15,8 %) bolesnika, dok se ostale terapije bilježe kod manjeg broja ispitanika. Nema statistički značajnije razlike u vrsti terapije s obzirom na prisutnost HLA B51. Od csDMARD-ova, kod HLA B51 pozitivnih pacijenata najčešće se koristi SSZ. Kod znatno manje HLA B51 pozitivnih ispitanika javlja se zahvaćenost kralježnice (33,3 %) u usporedbi s ostalim HLA alelima (76,1 %), dok je sakroileitis učestaliji kod pozitivnih ispitanika.

Promatrajući HLA B35, značajno je više pozitivnih pacijenata (71,4 %) koji koriste inhibitore IL-17A u usporedbi s negativnima (29,8 %). Inhibitore TNF- α koristi znatno više HLA B35 negativnih ispitanika (68,1 %) u usporedbi s pozitivnima (28,6 %).

Neka genetička istraživanja govore o tome da povezanost aksijalnog spondiloartritisa i sustava tkivne snošljivosti nije limitirana samo na HLA B27 antigene, no tu su za sada samo teorije koje nisu potvrđene [41].

Unatoč svemu tome, nema konkretnih istraživanja koja bi mogla potvrditi ili opovrgnuti poveznice s HLA B35 i HLA B51, stoga je potrebno napraviti istraživanje sa znatno većim brojem ispitanika da bi se moglo konkretnije razmatrati ove teze.

Kao ograničenje ovog istraživanja potrebno je navesti činjenicu da se istraživanje provelo samo u jednom centru (KBC Osijek). Određen broj pacijenata je isključen iz ispitivanja zbog manjka informacija o HLA tipizaciji, čemu je u velikom broju slučajeva bio uzrok novi bolnički informacijski sustav koji nema pohranjene sve nalaze koji su odrađeni u prošlosti. Dio pacijenata imao je nepotpuno evidentirane sve simptome bolesti, stoga nije bilo moguće prikupiti detaljnu kliničku sliku svih pacijenata. Kao prednost istraživanja potrebno je istaknuti da je svim uključenim ispitanicima napravljena šira HLA tipizacija koja je uključila i druge alele osim HLA B27 te da svi oni imaju odrađen MR aksijalnog skeleta što je jako bitno u dijagnostici ove bolesti. Također su prikupljeni detaljni podaci o terapiji pacijenata iz čega se može proučiti učinak pojedinih lijekova.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- najveći broj oboljelih je HLA B27 pozitivan, što je važan čimbenik u dijagnostici aksijalnog spondiloartritisa
- HLA B27 znatno je učestaliji kod muškaraca
- pacijenti pozitivni na HLA B27 značajno češće koriste glukokortikoide nego HLA B27 negativni
- znatno više HLA B27 pozitivnih ispitanika kao terapiju koristi inhibitore TNF- α , nego inhibitore IL-17A
- značajno više HLA B27 negativnih pacijenata koristi csMARD-ove
- najveći broj pacijenata sa sakroileitisom su HLA B27 negativni

7. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati značenje HLA tipizacije u dijagnostici aksijalnog spondiloartritisa, ispitati učestalost HLA B27 s obzirom na spol pacijenata, ispitati povezanost kliničkih simptoma s pojedinim HLA alelima te ispitati učestalost korištenja glukokortikoida i biološke terapije s obzirom na HLA tipizaciju.

NACRT STUDIJE: Presječna studija s povijesnim podacima.

ISPITANICI I METODE: U istraživanje su uključeni pacijenti oboljeli od aksijalnog spondiloartritisa, oba spola te svih dobnih skupina, koji su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022. godine liječeni na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Podaci za ovo istraživanje preuzeti su iz arhive medicinske dokumentacije Kliničkog bolničkog centra Osijek pomoću Bolničkog informacijskog sustava. Bilježeni su podaci o dobi i spolu pacijenata, terapiji, HLA tipizaciji te ostali klinički podaci.

REZULTATI: Istraživanje je provedeno na 101 pacijentu oboljelom od aksijalnog spondiloartritisa, medijana dobi 56 godina u rasponu od 21 do najviše 80 godina. 45 (45 %) pacijenata su muškarci, a 56 (55 %) žene. U ispitanjoj populaciji, HLA B27 je najučestaliji alel (kod 63 pacijenata (62 %)) i to značajnije češći kod muškaraca (80 %), dok kod drugih HLA alela nema značajnih razlika s obzirom na spol pacijenata. HLA B27 pacijenti znatno češće koriste glukokortikoide u svojoj terapiji, dok HLA B27 negativni pacijenti znatno češće koriste csDMARD-ove. Sakroileitis je uočen kod znatno više HLA B27 negativnih ispitanika.

ZAKLJUČAK: Veći broj oboljelih je HLA B27 pozitivan, što je važan čimbenik u dijagnostici aksijalnog spondiloartritisa. HLA B27 znatno je učestaliji kod muškaraca nego kod žena. Pacijenti pozitivni na HLA B27 znatno češće koriste glukokortikoide i inhibitore TNF- α , a značajno više HLA B27 negativnih pacijenata koristi csDMARD-ove. Najveći broj pacijenata sa sakroileitisom su HLA B27 negativni.

KLJUČNE RIJEČI: aksijalni spondiloartritis, ankilozantni spondilitis, HLA B27, sakroileitis

8. SUMMARY

Characteristics of the HLA system in patients with axial spondyloarthritis

OBJECTIVES: The objectives of this study were to examine value of HLA typing in diagnosing axial spondyloarthritis, to examine frequency of HLA B27 in each sex, to examine association between clinical symptoms and HLA alleles and to examine frequency of using biological therapy and glucocorticoids in different HLA alleles.

STUDY DESIGN: Cross-sectional study with historical data.

PARTICIPANTS AND METHODS: The study included patients with axial spondylitis both sexes and all age groups, who were treated at the Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology in Clinical Hospital Center Osijek, from 1st of January 2017 to 31st of December 2022. Data for this study were collected from Clinical Hospital Center Osijek archive using BIS. Analysed data were including age, sex, therapy, HLA typing and other clinical information.

RESULTS: The research was conducted on 101 axial spondylitis patients, median age 56 years ranging from 21 to a maximum of 80 years. 45 (45 %) patients are men, and 56 (55 %) are women. In the examined population, HLA B27 is the most frequent allele (in 63 patients (62 %)) and significantly more frequent in men (80 %), while there are no significant differences in the other HLA alleles with regard to the gender of the patients. HLA B27 patients use glucocorticoids much more often in their therapy, while HLA B27 negative patients use csDMARDs much more often. Sacroiliitis was observed in significantly more HLA B27 negative subjects.

CONCLUSION: The majority of patients are HLA B27 positive, which is an important factor in the diagnosis of axial spondyloarthritis. HLA B27 is significantly more common in men than in women. HLA B27 positive patients use glucocorticoids and TNF- α inhibitors significantly more often, and significantly more HLA B27 negative patients use csDMARDs. The most of patients with sacroiliitis are HLA B27 negative.

KEY WORDS: spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, HLA B27, sacroiliitis

9. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4. izd Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o.; 2008.
2. Paparo F, Revelli M, Semprini A, Camellino D, Garlaschi A, Cimmino MA, Rollandi GA, Leone A. Seronegative spondyloarthropathies: what radiologist should know. *Radiol Med*. 2012; 119(3):156-63.
3. Feldtkeller E, Asim Khan M, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23(2):61-6.
4. Morović-Vergles J, Čulo MI. Izvanzglobna obilježja seronegativnih spondiloartritisa. *Reumatizam*, 2011;58(2):54-6.
5. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):6-17.
6. Bruner V, Attano M, Spano A, Scarpa R, Peluso R. Biological therapies for spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(3):92–101.
7. Duba AS, Matthew SD. The seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018;45(2):271-287.
8. Amrami KK. Imaging of the Seronegative Spondyloarthropathies. *Radiol Clin North Am*. 2012;50(4):841-54.
9. Eshed I, Hermann KGA, Zejden A, Sudol-Szopinska I. Imaging to Differentiate the Various Forms of Seronegative Arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2018;22(2):189-196.
10. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84.
11. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, i sur. Do Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Differ From Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(9):1415-22.
12. Zochling J, Smith EUR. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):747-56.
13. Xiong Y, Cai M, Xu Y, Dong P, Chen H, He W, i sur. Joint together: The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Front Immunol*. 2022;13(996103):1-18.

14. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(7):399-405.
15. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563-74.
16. Ermann J. Pathogenesis of Axial Spondyloarthritis- Sources and Current State of Knowledge. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(2):193-206.
17. Hreggvisdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol*. 2014;57(1):28-37.
18. Aouad K, Ziade N, Baraliakos X. Structural progression in axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(2):131-136.
19. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3079-3093.
20. Magrey MN, Danve AS, Ermann J, Walsh JA. Recognizing Axial Spondyloarthritis: A Guide for Primary Care. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2499-2508.
21. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:128-33.
22. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):401-17.
23. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):441-76.
24. Lopez-Medina C, Molto A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):241-253.
25. Eshed I, Hermann KGA, Sudol-Szopinska I. Imaging to Differentiate the Various Forms of Seronegative Arthritis. *emin Musculoskelet Radiol*. 2018;22(2):189-196.
26. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, Spiller J, Song IH, Rudwaleit M, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1998-2001.
27. Baraliakos X, Richter A, Feldmann D, Ott A, Buelow R, Schmidt CO, Braun J. Frequency of MRI changes suggestive of axial spondyloarthritis in the axial skeleton in large

- population- based cohort of individuals aged <45 years. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):186-192.
28. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of Diagnosis and Classification in Early Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1000-8.
29. Cheung PP. Anti-IL17A in Axial Spondyloarthritis- Where Are We At?. *Front Med (Lausanne).* 2017;4(1).
30. Schett G, Coates LC, Ash ZR, Finzel S, Conaghan PG. Structural damage in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis:traditional views, novel insights gained from TNF blockade, and concepts for the future. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1).
31. Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grubišić F, i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama. *Reumatizam.* 2017;64(2):71-87.
32. Braun J, Kiltz U, Baraliakos X. Management of Axial Spondyloarthritis- Insights into Upadacitinib. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:3609–3620.
33. Keat A, Inman R. *ABC Rheumatology.* 4. Izd. UK: Willey-Blackwell; 2010.
34. Akassou A, Yacoubi H, Jamil A, Dakka N, Amzazi S, Sadki K, i sur. Prevalence of HLA-B27 in Moroccan healthy subjects and patients with ankylosing spondylitis and mapping construction of several factors influencing AS diagnosis by using multiple correspondence analysis. *Rheumatol Int.* 2015;35(11):1889-94.
35. Salaet MA, Lopez-Medina C, Moreno M, Navarro-Compan V, Fontova VJ, Llop M, i sur. Association between HLA-B27 and peripheral spondyloarthritis phenotype: results from the ASAS perSpA study. *RMD Open.* 2022 Dec;8(2).
36. Akkoc N, Yarkan H, Kenar G, Khan MA. Ankylosing Spondylitis: HLA-B*27- Positive Versus HLA-B*27- Negative Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(5):19-26.
37. Freeston J, Barkham N, Hensor E, Emery P, Fraser A. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies. *Joint Bone Spine.* 2007;74(2):140-3.
38. Chaudhary H, Lopez-Medina C, Khan MA, Dougados M, Magrey M. Clinical profile and treatment utilisation based on HLA-B*27 status i axial spondyloarthritis: results from ASAS- PerSpA study. *RMD Open.* 2023;9(3).

39. Kasimoglu T, Cashier C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):41-6.
40. Lin H, Gong YZ, Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27- associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1267-1280.
41. Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):4-9.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Magdalena Žižić

Datum rođenja: 07.11.1999.

Mjesto rođenja: Split

e-mail adresa: magdalenazizic@gmail.com

Obrazovanje

2006.-2014. Osnovna škola Brda

2009.-2015. Škola stranih jezika Victoria

2014.-2018. V. gimnazija „Vladimir Nazor“ Split

2018.-2021. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Split

Sveučilišni preddiplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika

2021.-2024. Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni diplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika

Jezici: engleski, njemački