

N-glikozilacija imunoglobulina G u kroničnoj bolesti presatka protiv primatelja nakon presadbe alogeničnih matičnih krvotvornih stanica

Prenc, Ema

Doctoral thesis / Disertacija

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:922441>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-09**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ema Prenc

**N-glikozilacija imunoglobulina G u
kroničnoj bolesti presatka protiv
primatelja nakon presadbe alogeničnih
matičnih krvotvornih stanica**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Mjesto izrade doktorske disertacije:

Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: doc. prim. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med., znanstveni savjetnik

Suvoditelj rada: prof. Steven Živko Pavletić, dr. med.

Disertacija je izrađena uz potporu projekta „Clinical and biological factors determining severity and activity of chronic Graft-versus-Host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation” (Unity through Knowledge Fund), te djelomičnu potporu projekta „Novi biomarkeri kronične bolesti presatka protiv primatelja“ (IP-2016-06-8046, Hrvatska zaklada za znanost).

Veliko hvala mojim mentorima na vodstvu, edukaciji i potpori, pogotovo Draženu na nesebičnoj pomoći, strpljenju i trudu koji je uložen u ovaj projekt i izradu ovog rada. Zahvaljujem prof. Pavletiću i prof. Nemetu na pruženoj prilici, kao i na jedinstvenom iskustvu ostvarenom kroz posjet cGvHD timu na NIH-u. Hvala cijelom multidisciplinarnom cGvHD timu Kliničkog bolničkog centra Zagreb na suradnji i vremenu posvećenom našim znanstvenim istraživanjima i rezultatima, a pogotovo našim pacijentima. Hvala Genosu i svim vrijednim kolegama koji su svojim znanjem i iskustvom, ali i prijateljstvom pomogli s eksperimentima, obradom podataka i ostvarenjem ovih rezultata.

Najveće hvala mojim Prencovima i Plačkovima, posebno Mladenu, bez čije potpore i strpljenja ovo ne bi bilo moguće. Hvala obitelji i prijateljima na izmjenama ideja i jadicovki, slušanju i savjetima i svemu čime su doprinijeli i začiniili ovo putovanje.

Sadržaj

| | |
|---|----|
| 1. Uvod..... | 1 |
| 1.1. Alogenična presadba krvotvornih matičnih stanica | 1 |
| 1.1.1. Krvotvorne matične stanice..... | 2 |
| 1.1.2. Izbor darivatelja..... | 2 |
| 1.1.3. Kondicioniranje | 3 |
| 1.1.4. Komplikacije nakon alogenične presadbe krvotvornih matičnih stanica | 3 |
| 1.2. Bolest presatka protiv primatelja | 4 |
| 1.2.1. Akutna bolest presatka protiv primatelja | 4 |
| 1.2.2. Kronična bolest presatka protiv primatelja | 6 |
| 1.2.2.1. Patofiziologija..... | 6 |
| 1.2.2.2. Epidemiologija, rizični čimbenici i prevencija | 8 |
| 1.2.2.3. Dijagnostika, kliničke manifestacije, stupnjevanje i klasifikacije | 9 |
| 1.2.2.4. Liječenje | 11 |
| 1.2.2.5. Potencijalni biomarkeri..... | 12 |
| 1.3. Glikozilacija | 12 |
| 1.3.1. N-glikozilacija proteina | 14 |
| 1.3.2. Sinteza N-vezanih glikana..... | 15 |
| 1.3.3. Glikani kao biomarkeri..... | 16 |
| 1.3.4. Glikani imunoglobulina G | 17 |
| 2. Hipoteza | 20 |
| 3. Ciljevi i svrha ispitivanja | 21 |
| 4. Ispitanici i metode istraživanja..... | 22 |
| 4.1. Američki ispitanici: National Institutes of Health..... | 22 |
| 4.2. Hrvatski ispitanici: Klinički bolnički centar Zagreb..... | 23 |
| 4.3. Uključni i isključni kriteriji | 24 |

| | |
|--|----|
| 4.4. Definiranje težine (stupnja) i aktivnosti kroničnog GvHD-a | 25 |
| 4.4.1. Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a..... | 25 |
| 4.4.2. Aktivnost kroničnog GvHD-a..... | 26 |
| 4.5. Laboratorijska analiza | 28 |
| 4.5.1. Laboratorijska analiza: američki ispitanici (NIH) | 28 |
| 4.5.2. Laboratorijska analiza: hrvatski ispitanici (KBC Zagreb)..... | 28 |
| 4.5.3. Analiza glikozilacije imunoglobulina G | 29 |
| 4.5.3.1. Izolacija imunoglobulina G i određivanje njegove koncentracije | 30 |
| 4.5.3.2. Analiza glikozilacije imunoglobulina G postupkom tekućinske kromatografije ultra visoke razlučivosti (UPLC)..... | 31 |
| 4.5.3.3. Analiza glikozilacije imunoglobulina G postupkom tekućinske kromatografije spregnute spektrometrijom mase (LC/MS)..... | 35 |
| 4.6. Etička odobrenja | 37 |
| 4.7. Statistička analiza | 37 |
| 5. Rezultati | 41 |
| 5.1. Karakteristike ispitanika | 41 |
| 5.1.1. Karakteristike američkih ispitanika (NIH) | 41 |
| 5.1.2. Karakteristike hrvatskih ispitanika (KBC Zagreb)..... | 45 |
| 5.1.3. Usporedba američkih i hrvatskih cGvHD bolesnika | 51 |
| 5.2. Rezultati analize glikozilacije imunoglobulina G američkih cGvHD bolesnika..... | 54 |
| 5.2.1. Rezultati analize glikana UPLC metodom..... | 54 |
| 5.2.1.1. Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a pojedinih zahvaćenih organskih sustava..... | 55 |
| 5.2.1.2. Aktivnost kroničnog GvHD-a..... | 59 |
| 5.2.2. Rezultati analize glikopeptida LC/MS metodom..... | 66 |
| 5.2.2.1. Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a pojedinih zahvaćenih organskih sustava..... | 66 |

| | |
|---|-----|
| 5.2.2.2. Aktivnost kroničnog GvHD-a..... | 69 |
| 5.2.3. ROC analiza parametara težine i aktivnosti bolesti..... | 73 |
| 5.2.3.1. ROC krivulje rezultata analize glikana UPLC metodom..... | 73 |
| 5.2.3.1.1. Težina cGvHD-a pojedinih organskih sustava..... | 73 |
| 5.2.3.1.2. Aktivnost cGvHD-a..... | 76 |
| 5.2.3.2. ROC krivulje rezultata analize glikopeptida LC/MS metodom..... | 77 |
| 5.2.3.2.1. Težina cGvHD-a pojedinih organskih sustava..... | 77 |
| 5.2.3.2.2. Aktivnost cGvHD-a..... | 79 |
| 5.3. Rezultati analize glikozilacije imunoglobulina G parova hrvatskih ispitanika | 80 |
| 5.3.1. Rezultati analize uzoraka UPLC metodom | 80 |
| 5.3.1.1. Usporedba glikana cGvHD bolesnika naspram kontrolnih ispitanika. | 80 |
| 5.3.2. Rezultati analize uzoraka LC/MS metodom..... | 82 |
| 5.3.2.1. Usporedba glikopeptida cGvHD bolesnika naspram kontrolnih ispitanika | 82 |
| 6. Rasprava..... | 94 |
| 6.1. Usporedba američkih i hrvatskih ispitanika..... | 95 |
| 6.2. Glikani i težina (NIH ocjena) kroničnog GvHD-a pojedinih zahvaćenih organskih sustava..... | 96 |
| 6.3. Glikani i aktivnost cGvHD-a..... | 99 |
| 6.4. Specifičnost i osjetljivost glikanskih mjerenja (američka populacija)..... | 101 |
| 6.5. Diskriminativni model cGvHD-a: cGvHD bolesnici naspram uparenih kontrolnih ispitanika (hrvatska populacija) | 102 |
| 7. Zaključak..... | 104 |
| 8. Kratki sažetak na hrvatskom jeziku | 105 |
| 9. Kratki sažetak na engleskom jeziku | 106 |
| 10. Popis literature | 107 |

| | |
|--|-----|
| 11. Kratka biografija | 120 |
| DODACI | 121 |
| Tablica D1. Derivirani parametri glikozilacije IgG-a (UPLC) | 121 |
| Tablica D2. Rezultati univarijatne analize uzoraka američkih cGvHD pacijenata analiziranih UPLC metodom | 126 |
| A) Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a | 126 |
| B) Aktivnost kroničnog GvHD-a | 143 |
| Tablica D3. Rezultati univarijatne analize rezultata laboratorijske obrade uzoraka američkih pacijenata metodom LC/MS | 155 |
| A) Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a | 155 |
| B) Aktivnost kroničnog GvHD-a | 171 |

Popis i objašnjenja oznaka i kratica

AB0 – sustav krvnih grupa zasnovan na diskriminaciji antigena A, B ili 0 na crvenim krvnim stanicama

ACN – acetonitril

ADCC – stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (eng. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*)

aGvHD – akutna bolest presatka protiv primatelja (eng. *acute graft-versus-host disease*)

aloPKMS – alogenična presadba krvotvornih matičnih stanica

anti-dsDNA – protutijela na dvostruko uzvojitu DNA

B – račvajući GlcNAc; vidi N

BAFF – čimbenik aktivacije B-limfocita (eng. *B-cell activating factor*)

cGvHD – kronična bolest presatka protiv primatelja (eng. *chronic graft-versus-host disease*)

CMV – citomegalovirus

DLI – infuzija darivateljevih limfocita (eng. *donor lymphocyte infusion*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (eng. *deoxyribonucleic acid*)

EDTA – etilendiamintetraoctena kiselina (eng. *ethylenediaminetetraacetic acid*)

Elafin – protein, poznat i kao kožna antileukoproteinaza, inhibitor elastaze

ER – endoplazmatski retikulum

F – fukoza

Fab – fragment koji veže antigen (eng. *fragment antigen binding*)

Fc – fragment koji kristalizira (eng. *fragment crystallizable*)

FcR – Fc receptor

FDA – američka agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*)

G-CSF – čimbenik stimulacije granulocitnih kolonija (eng. *granulocyte-colony stimulating factor*)

Gal – galaktoza

Glc – glukoza

GlcNAc – N-acetilglukozamin

GvHD – bolest presatka protiv primatelja (eng. *graft-versus-host disease*)

GvT/GvL – reakcija presatka protiv tumora/leukemije (eng. *graft-versus-tumor/leukemia*)

HILIC-UPLC – tekućinska kromatografije ultra visoke djelotvornosti temeljena na hidrofilnim interakcijama (eng. *hydrophilic interaction liquid chromatography - ultra performance liquid chromatography*)

HLA – sustav glavnih antigena tkivne snošljivosti u ljudi (eng. *human leukocyte antigen*)

IgG – imunoglobulin G

IL-2R α – α lanac trimernog receptora interleukina-2 (IL-2R)

IVIg – ljudski imunoglobulin za intravensku primjenu

KMS – krvotvorne matične stanice

LC-ESI-MS – tekućinska kromatografija spregnuta spektrometrijom mase (eng. *liquid chromatography – electrospray ionisation - mass spectrometry*)

MA – mijeloablativno kondicioniranje visokog intenziteta

Man – manozna

MIG (CXCL9) – kemokin obitelji C-X-C strukture

MS – masena spektrometrija

N – račvajući GlcNAc

NCI – američki Nacionalni institut za rak (eng. *National Cancer Institute*)

NIH – američki Nacionalni instituti za zdravlje (eng. *National Institutes of Health*)

PBS – otopina fosfatnog pufera (eng. *phosphate buffer saline*)

PBSC – krvotvorne matične stanice iz periferne krvi (eng. *peripheral blood stem cells*)

PCA – statistička metoda glavnih komponenti (eng. *principal component analysis*)

PNGaza F – N-glikozidaza F, enzim koji katalizira cijepanje N-vezanih oligosaharida

RIC – kondicioniranje smanjenog intenziteta (eng. *reduced intensity conditioning*)

ROC krivulje – statistička metoda za procjenu odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora (eng. *receiver operating characteristic*)

S – sijalinska kiselina

sCD13 – topivi (eng. *soluble*) oblik CD13 (aminopeptidaza N)

SDS – natrijev dodecil-sulfat

TFA – trifluoroacetatna kiselina

UKF – Fond jedinstvo uz pomoć znanja (eng. *Unity through Knowledge Fund*)

VIF – mjera koreliranosti varijabli (eng. *variance inflation factor*)

Xyl – ksiloza

POPIS SLIKA

Slika 1. Prikaz mehanizma nastanka akutnog GvHD-a.

Slika 2. Prikaz mehanizma nastanka kroničnog GvHD-a.

Slika 3. Tri osnovna tipa N-vezanih glikana.

Slika 4. Pojednostavljeni prikaz sinteze složenih N-glikana.

Slika 5. A) Pojednostavljeni prikaz glikoproteina imunoglobulina G i glikana na Fc fragmentu; B) Pojednostavljeni prikaz modulacije upalnog odgovora promjenom sastava IgG glikana.

Slika 6. Hodogram protokola za američke ispitanike.

Slika 7. Hodogram protokola za hrvatske ispitanike.

Slika 8. Formular za procjenu zahvaćenosti pojedinih organskih sustava i ocjenjivanje težine bolesti.

Slika 9. Prikaz rasporeda uzoraka na pločici prilikom analize glikana IgG-a.

Slika 10. Kromatografski profil N-glikana IgG-a.

Slika 11. Moguće kombinacije glikanskih struktura vezanih na IgG (Fc) protein.

Slika 12. Grafički prikaz statistički značajnih razlika direktno mjerenih i deriviranih parametara (UPLC) – NIH ocjena zglobova/fascija i kože.

Slika 13. Grafički prikaz statistički značajnih razlika direktno mjerenih i deriviranih parametara (UPLC) – aktivnost cGvHD-a.

Slika 14. Grafički prikaz statistički značajnih razlika direktno mjerenih i deriviranih parametara (LC/MS) – NIH ocjena zglobova/fascija i kože.

Slika 15. Grafički prikaz statistički značajnih razlika direktno mjerenih i deriviranih parametara (LC/MS) – aktivnost cGvHD-a.

Slika 16. Usporedba površina ispod ROC krivulja za diskriminativne modele pojedinih organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om (UPLC).

Slika 17. Usporedba površina ispod ROC krivulja za diskriminativne modele aktivnosti cGvHD-a (UPLC).

Slika 18. Usporedba površina ispod ROC krivulja za diskriminativne modele pojedinih organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om (LC/MS).

Slika 19. Usporedba površina ispod ROC krivulja za diskriminativne modele aktivnosti cGvHD-a (LC/MS).

Slika 20. Grafički prikaz značajnih razlika u koncentraciji glikopeptida između hrvatskih skupina cGvHD pacijenata i kontrolnih ispitanika (LC/MS).

POPIS TABLICA

Tablica 1. Pregled dijagnostičkih i distinktivnih znakova i simptoma kroničnog GvHD-a prema NIH klasifikaciji (2005.).

Tablica 2. Sastav 24 kromatografska pika (direktno mjerenih parametara) IgG glikoma metodom tekućinske kromatografije.

Tablica 3. Formule za izračunavanje razina biološki značajnih obilježja glikanske strukture (deriviranih parametara).

Tablica 4. Karakteristike američkih cGvHD bolesnika.

Tablica 5. Laboratorijski parametri američkih cGvHD ispitanika.

Tablica 6. Demografske karakteristike hrvatskih cGvHD bolesnika i kontrola.

Tablica 7. Usporedba laboratorijskih parametara hrvatskih ispitanika: a) cGvHD bolesnika i b) kontrola.

Tablica 8. Usporedba američkih i hrvatskih cGvHD bolesnika.

Tablica 9. Prikaz značajnih rezultata univarijatne analize pojedinih glikanskih struktura i deriviranih glikanskih parametara analiziranih UPLC metodom u odnosu na NIH ocjene težine cGvHD-a pojedinih organskih sustava (zglobova/fascija i kože) američkih cGvHD bolesnika.

Tablica 10. Prikaz značajnih rezultata univarijatne analize pojedinih glikanskih struktura i deriviranih glikanskih parametara analiziranih UPLC metodom u odnosu na klinički dojam o aktivnosti bolesti i intenzitet imunosupresije američkih cGvHD bolesnika.

Tablica 11. Prikaz značajnih rezultata univarijatne analize pojedinih glikopeptidnih struktura i deriviranih parametara analiziranih LC/MS metodom u odnosu na NIH ocjene težine cGvHD-a pojedinih organskih sustava (zglobova/fascija i kože) američkih cGvHD bolesnika.

Tablica 12. Prikaz značajnih rezultata univarijatne analize pojedinih glikopeptidnih struktura i deriviranih parametara analiziranih LC/MS metodom u odnosu na klinički dojam o aktivnosti bolesti i intenzitet imunosupresije američkih cGvHD bolesnika.

Tablica 13. Rezultati logističke regresije pojedinih glikanskih struktura hrvatske populacije (UPLC).

Tablica 14. Rezultati logističke regresije pojedinih glikopeptidnih struktura hrvatske populacije (LC/MS).

Tablica 15. Rezultati logističke regresije hrvatske populacije samih glikopeptidnih struktura pomoću glavnih komponenti.

Tablica 16. Statistički značajni rezultati logističke regresije hrvatske populacije samih laboratorijskih parametara pomoću glavnih komponenti.

Tablica 17. Rezultati logističke regresije hrvatske populacije s glikopeptidnim strukturama i laboratorijskim parametrima pomoću glavnih komponenti.

Tablica 18. Rezultati logističke regresije hrvatske populacije za svaki glikopeptid pomoću značajnih laboratorijskih parametara.

1. Uvod

1.1. Alogenična presadba krvotvornih matičnih stanica

Alogenična presadba krvotvornih matičnih stanica (aloPKMS) postupak je kojim se danas liječe pacijenti s brojnim zloćudnim, ali i dobroćudnim hematološkim bolestima. Istraživanja na laboratorijskim životinjama provedena četrdesetih i pedesetih godina prošlog stoljeća utrla su put ovoj vrsti liječenja. Pionirom ovog postupka u ljudi smatra se E. Donnall Thomas koji je opis svoje kliničke studije objavio 1957. godine u časopisu *New England Journal of Medicine*¹. Šest pacijenata različitih anamneza uključenih u studiju primilo je suspenziju stanica koštane srži nakon primjene zračenja i kemoterapije. Presadbe koje su uslijedile često su završavale smrtnim ishodom. Kasnijem razvoju sigurnosti postupka i uspješnijem ishodu doprinijele su bolja suportivna njega, identifikacija i tipiziranje HLA sustava antigena, bolja kontrola bolesti prije postupka i bolja kontrola poslijetransplantacijskih infekcija i komplikacija. Broj presadbi porastao je i zahvaljujući organizaciji registara darivatelja matičnih stanica. Danas aloPKMS predstavlja potencijalno izlječenje za zloćudne i dobroćudne hematološke bolesti, autoimunosne bolesti i bolesti imunodeficijencije, urođene poremećaje metabolizma te čak i za neke solidne tumore.

Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu ima dugu tradiciju transplantacije u hematologiji, od prve aloPKMS učinjene još 1983. godine (među prvima u ovom dijelu Europe), prve autologne transplantacije 1988. godine (također među prvima u ovom dijelu Europe) sve do danas kada se u tom centru provode svi najsuvremeniji postupci u liječenju transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. Broj transplantacija raste, a samo u Europi ih se godišnje izvede preko 40 000² (podaci iz 2014. godine), a kroz svjetsku organizaciju *Bone Marrow Donors Worldwide* (BMDW) dostupno je preko 33 milijuna darivatelja³.

Cilj liječenja alogeničnom presadbom je postići reakciju presatka protiv tumora odnosno leukemije (eng. *graft-versus-tumor/leukemia effect*, GvT/GvL učinak) kao i zamijeniti oboljeli krvotvorni sustav sa zdravim, sposobnim za produkciju funkcionalnih stanica sve tri krvne loze.

1.1.1. Krvotvorne matične stanice

Krvotvorne matične stanice (KMS) nediferencirane su multipotentne stanice sa sposobnošću samoobnavljanja. Ove ishodišne stanice diferenciraju se u usmjerene prastanice mijelopoetskog i limfopoetskog sustava iz kojih procesima proliferacije i sazrijevanja nastaju sve funkcionalno zrele krvne stanice⁴. KMS nalazimo u koštanoj srži plosnatih kostiju odraslih osoba, dok ih se u perifernoj krvi može naći u značajno manjem broju. Niša koštane srži definira mikrookoliš koji matičnoj stanici pruža regulatorne signale za njezinu dormantnost, samoobnavljanje, proliferaciju i diferencijaciju⁵. KMS većinu svog života provedu u mirovanju te ih se smatra metabolički neaktivnom pričuvom stanica. „Uspavanost“ ove skupine stanica nužna je za dugotrajno očuvanje kapaciteta obnove krvnih stanica i zaštitu genetskog materijala od oštećenja i akumulacije replikacijskih mutacija. U odgovoru na stres, poput gubitka krvi, KMS se aktiviraju i ubrzano nadomještaju izgubljene ili oštećene stanice krvotvornog sustava⁶.

Danas su za potrebe presadbe na raspolaganju tri izvora KMS: koštana srž, periferna krv i krv iz pupkovine. Tradicionalno ih se za presadbu prikuplja aspiracijom stražnjeg grebena ilijačne kosti darivatelja. Razvojem staničnih separatora i primjenom činitelja stimulacije granulocitnih kolonija (eng. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) omogućilo se prikupljanje većeg broja KMS i iz periferne krvi te njihovu današnju svakodnevnu primjenu (eng. *peripheral blood stem cells*, PBSC). Najmanje diferencirane KMS dobivaju se iz krvi pupkovine, no njihov potencijal nije do danas do kraja ispunjen zbog malog volumena pohranjene krvi iz pupkovine.

1.1.2. Izbor darivatelja

U počecima presadbi krvotvornih matičnih stanica presadak se uglavnom dobivao od HLA podudarnog srodnog darivatelja. Takav darivatelj i danas čini idealan izbor prema dostupnim smjernicama i preporukama⁷. Prikladan darivatelj može biti i nepotpuno podudaran srodnik (razlika u jednom ili dva alela), a danas je u porastu i broj presadbi s nepodudarnim haploidentičnim srođnicima. Ipak za najveći broj presadbi u svijetu koriste se KMS nesrodnih podudarnih darivatelja⁸.

Odluka o odabiru darivatelja i izvora KMS ovisi u prvom redu o osnovnoj bolesti i raspoloživosti darivatelja KMS.

1.1.3. Kondicioniranje

Kondicioniranje predstavlja pripremu pacijenta za postupak presadbe krvotvornih matičnih stanica. Cilj kondicioniranja je istrijebiti primarnu bolest, stvoriti prostor za nove matične stanice uništavanjem bolesnikovih i suprimirati imunosni sustav primatelja. Imunosupresija sprječava odbacivanje presatka te nastoji spriječiti nastanak bolesti presatka protiv primatelja. Potreba za imunosupresijom raste sa stupnjem HLA nepodudarnosti presatka. Glavna negativna strana kondicioniranja je toksičnost te se standardno mijeloablativno (MA) kondicioniranje smatra glavnim uzrokom morbiditeta i mortaliteta, pogotovo u starijih pacijenata. Kako bi se smanjila toksičnost, ustanovljeni su nemijeloablativni protokoli tj. kondicioniranje smanjenog intenziteta (eng. *reduced intensity conditioning*, RIC). U tom slučaju, glavni mehanizam borbe protiv maligne bolesti postaje spomenuta reakcija presatka protiv tumora/leukemije (GvT/GvL učinak) koju je u ljudi prvi opisao Mathé 1965. godine⁹. Ovaj poželjni učinak omogućava dugoročnu kontrolu bolesti prijenosom alogeničnih stanica darivatelja prilikom presadbe i/ili infuzije darivateljevih limfocita (eng. *donor lymphocyte infusion*, DLI) poslije presadbe. Darivateljeve imunokompetentne stanice djeluju protiv ostatnih stanica maligne bolesti primatelja prepoznajući ih kao strane.

1.1.4. Komplikacije nakon alogenične presadbe krvotvornih matičnih stanica

Osim velike osjetljivosti na infekcije (bakterijske, virusne i gljivične) zbog suprimiranog imunosnog sustava, pacijentima nakon aloPKMS prijete cijeli niz drugih komplikacija. Neke komplikacije posljedica su toksičnosti kondicioniranja, prethodno primljene kemoterapije i imunosupresije, dok druge nastaju kao posljedica same aloPKMS koja može dovesti do akutne i/ili kronične bolesti presatka protiv primatelja. U aloPKMS pacijenata mogu se kasnije razviti i sekundarne maligne bolesti te druge bolesti i poremećaji, a nerijetko se moraju nositi i sa psihosocijalnim posljedicama postupka i narušenom kvalitetom života¹⁰.

Jedna od težih posljedica same aloPKMS je bolest presatka protiv primatelja.

1.2. Bolest presatka protiv primatelja

Bolest presatka protiv primatelja (eng. *graft-versus-host disease*, GvHD) prepoznata je već na mišjim modelima alogenične presadbe krvotvornih matičnih stanica. Tada je bolest nazivana „sekundarna bolest“ ili „bolest kržljanja“ zbog tipičnih simptoma koji uključuju smanjenje tjelesne težine, proljev te u konačnici smrt. Još 1966. godine Billingham je definirao tri ključna uvjeta koja moraju biti zadovoljena kako bi došlo do GvHD-a¹¹:

- presadak mora sadržavati imunološki kompetentne stanice
- tkivo primatelja mora izražavati antigene koji nisu prisutni u presatku darivatelja
- primatelj ne smije biti sposoban pokrenuti efikasnu imunološku reakciju kako bi se riješio imunokompetentnih stanica.

Prepoznavamo dva oblika ove bolesti: akutni i kronični GvHD. Prvotno su se oblici bolesti razlikovali pomoću unaprijed dogovorene vremenske granice od +100 dana nakon presadbe – pojava bolesti prije 100. dana smatrala se akutnim oblikom, dok su se kasnije manifestacije pripisivale kroničnom GvHD-u. Današnja dijagnoza temelji se na prepoznavanju zahvaćenosti određenih organskih sustava i simptomima specifičnim za određeni oblik GvHD-a neovisno o proteklom vremenu nakon presadbe matičnih stanica. U oba oblika riječ je o onesposobljavajućoj multisistemske bolesti koja je posljedica imunoloških poremećaja nakon aloPKMS.

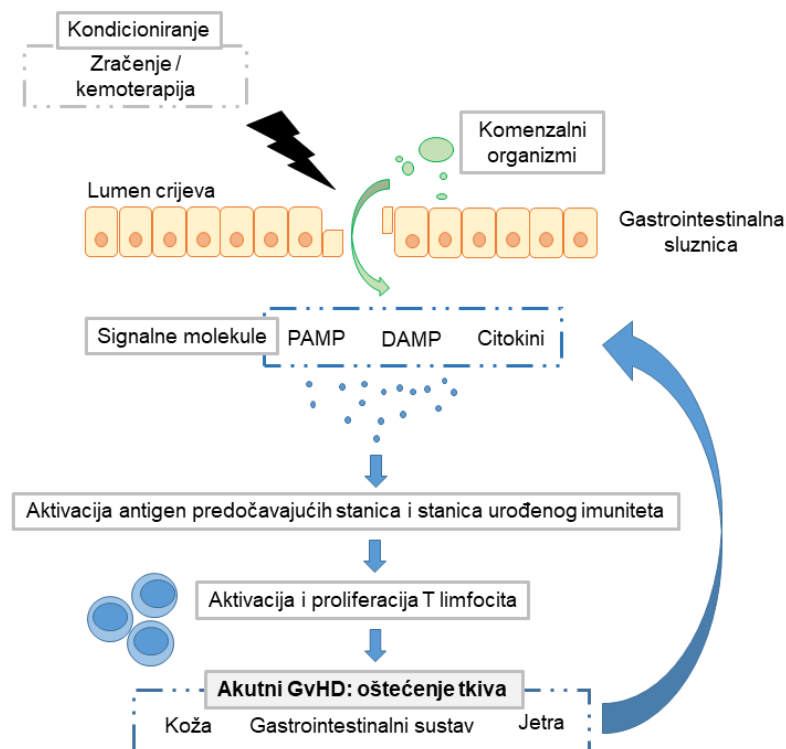
1.2.1. Akutna bolest presatka protiv primatelja

Akutna bolest presatka protiv primatelja (eng. *acute graft-versus-host disease*, aGvHD) jedna je od glavnih ranih komplikacija i jedan od glavnih uzroka ranog mortaliteta nakon aloPKMS. Bolest se dijeli u dvije potkategorije: (1) klasični akutni GvHD (prezentira se tipičnim simptomima unutar 100 dana od aloPKMS ili DLI) i (2) perzistentni, rekurentni ili kasni akutni GvHD (prezentira se nakon 100. dana od aloPKMS ili DLI).

Akutni GvHD može zahvatiti jedan ili više organskih sustava: kožu, gastrointestinalni sustav i jetru. Tipično se prezentira eritemom i makulopapularnim osipom po koži dlanova i tabana, sekretornim proljevom i kolestatskom bolesti jetre¹². Bolest

zahvaća i do 50% pacijenata koji prime HLA podudaran presadak od srodnog darivatelja, a čak do 70% pacijenata koji presadak prime od nesrodnog darivatelja¹³. Smatra se da sljedeći čimbenici doprinose povećanom riziku za razvoj akutnog GvHD-a: nepotpuna HLA podudarnost presatka, presadak od nesrodnog darivatelja, mijeloablativno kondicioniranje visokog intenziteta, aloimunizacija darivatelja, nepoklapanje spola darivatelja i primatelja te komorbiditeti poput pretilosti, dijabetesa, kardioloških tegoba i slično¹⁴.

Istraživanja naglašavaju ulogu urođenog imuniteta u nastanku bolesti. Zračenje i/ili kemoterapija u sklopu pripreme za presadbu uzrokuju ozljedu gastrointestinalne sluznice omogućavajući prijelaz komezalnih bakterija iz lumena crijeva. Ozljeda uzrokuje lučenje upalnih citokina i aktivaciju antigen predočavajućih stanica i drugih stanica urođenog imuniteta, a posljedično i aktivaciju i proliferaciju darivateljevih T limfocita koji primateljeve antigene prepoznaju kao strane. Opisana reakcija pretvara se u kaskadu događaja koji, potaknuti proupalnom okolinom, uzrokuju daljnje uništenje tkiva i razvoj akutnog GvHD-a¹⁵ (Slika 1.).



Slika 1. Prikaz mehanizma nastanka akutnog GvHD-a (prilagođeno prema Maeda 2013.¹⁵).

1.2.2. Kronična bolest presatka protiv primatelja

Kronična bolest presatka protiv primatelja (eng. *chronic graft-versus-host disease*, cGvHD) jedna je od najvažnijih kasnih posljedica nakon aloPKMS. Bolest se povezuje s povećanom stopom smrtnosti, poremećenim fizičkim i funkcionalnim statusom bolesnika i smanjenom kvalitetom života¹⁶, ali i s nižom stopom relapsa primarne bolesti vjerojatno zahvaljujući GvT efektu¹⁷. Riječ je o aloimunosnoj i autoimunosnoj bolesti koju karakterizira deregulacija imuniteta, fibroza, imunodeficijencija i razvoj znakova i simptoma poremećaja jednog ili više organskih sustava.

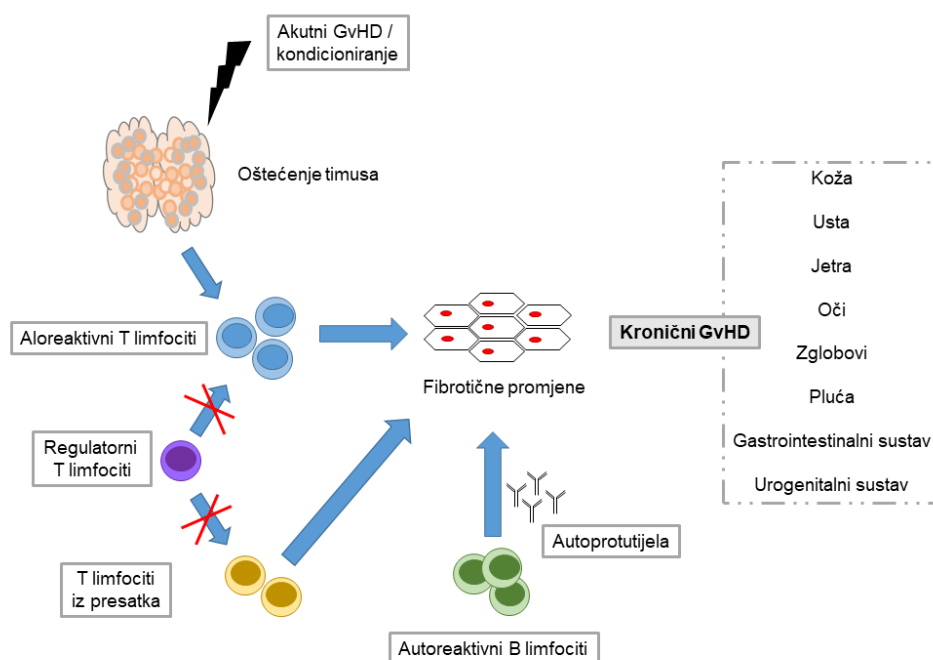
Američki National Institutes of Health (NIH) održao je 2005. godine sastanak s ciljem definiranja novog konceptualnog razumijevanja kroničnog GvHD-a. Na sastanku je postignut konsenzus o standardizaciji kriterija za dijagnozu i stupnjevanje GvHD-a temeljenih na kliničkoj slici te isključivanje vremenske granice (ranije 100. dan nakon presadbe) kao glavnog čimbenika za razlikovanje akutne bolesti od kronične. Tijekom sastanka dogovoren je novi i poboljšani način ocjenjivanja težine i aktivnosti kroničnog GvHD-a te funkcionalne onesposobljenosti bolesnika ovisno o broju i težini oštećenja zahvaćenih organskih sustava^{18–23} (poglavlje 1.2.2.3.). U lipnju 2014. godine održan je drugi NIH konsenzus sastanak koji je rezultirao nadopunjenim preporukama za dijagnozu i stupnjevanje kroničnog GvHD-a, za procjenu odgovora na terapiju, potpurnu terapiju, patohistologiju, razvoj biomarkera te dizajn kliničkih studija^{24–29}.

Unatoč velikom trudu i napretku postignutom nakon dva održana sastanka, mnoga pitanja o kroničnom GvHD-u ostaju nedovoljno razjašnjena. Potrebno je unaprijediti razumijevanje patofiziologije bolesti, predvidjeti njezin nastanak, razvoj i dugotrajni učinak, poboljšati metode dijagnoze, stupnjevanja, liječenja te odgovora na terapiju.

1.2.2.1. Patofiziologija

Koliko je danas poznato, kronični GvHD je rezultat kompleksne kaskade imunoloških interakcija koje se događaju tijekom rasta i sazrijevanja darivateljevog imunskog sustava u antigenski različitom okruženju primatelja. Iako je već dugo poznato da su T limfociti primarne imunokompetentne stanice u mehanizmu nastanka kroničnog

GvHD-a³⁰, cijeli proces nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da važnu ulogu u razvoju bolesti igra oštećenje timusa (nastalo kondicioniranjem ili akutnim GvHD-om) koje uzrokuje smanjenje populacije regulatornih stanica i negativnu selekciju T limfocita. Ova devijacija, uz aktivaciju i proliferaciju darivateljevih T limfocita, u konačnici uzrokuje fibrotične promjene na zahvaćenim organima i njihov gubitak funkcije. Proces uključuje i pojavu autoreaktivnih B stanica kao i depoziciju promijenjenih imunoglobulina što doprinosi oštećenju organa i fibrozi^{31,32}(Slika 2.).



Slika 2. Prikaz mehanizma nastanka kroničnog GvHD-a (prilagođeno prema Blazar i sur. 2012.³¹).

Sve veći broj istraživanja posvećen je ne samo T limfocitima, nego i drugim staničnim populacijama, pogotovo B limfocitima^{33,34}. Poznato je da je rekonstitucija B stanične linije zakašnjela u bolesnika s kroničnim GvHD-om, kao i da u plazmi imaju povišen omjer citokina faktora aktivacije B limfocita (eng. *B cell activating factor*, BAFF) i naivnih B stanica^{35,36}. Ovo jedinstveno proupalno okruženje s visokim koncentracijama BAFF citokina pogoduje preživljavanju i diferencijaciji alo- i autoreaktivnih B limfocita³⁷. Uspjeh terapije visokim dozama kortikosteroida prednizona povezuje se sa smanjenjem koncentracije BAFF-a u bolesnika s aktivnom bolesti, dok su u bolesnika koji nikad nisu razvili kronični GvHD izmjerene niže koncentracije tog citokina³⁸. Aktivna uloga B limfocita u mehanizmu nastanka

bolesti bi također objasnila i djelomičan uspjeh terapije rituksimabom (anti-CD20 monoklonsko protutijelo)^{39,40}, lijeka koji se ponekad koristi kao druga i kasnija linija terapije u liječenju bolesti refraktorne na steroide, kao i drugih lijekova koji djeluju na molekule u aktivacijskom putu B limfocita (poglavlje 1.2.2.4.).

Nedavna studija opisala je kako bolesnici s dugotrajnim kroničnim GvHD-om pokazuju trend veće incidencije alo- i autoprotutijela u plazmi, ali pojava nije povezana s aktivnošću niti s težinom bolesti te nije sigurno jesu li ta protutijela patogene prirode ili su posljedica poremećene homeostaze B stanica⁴¹. Ta patološka slika poremećene homeostaze B stanične linije praćene proizvodnjom autoprotutijela tipična je za autoimunosne bolesti, a također je sukladna nekim kliničkim manifestacijama kroničnog GVHD sličnim autoimunskim bolestima.

1.2.2.2. Epidemiologija, rizični čimbenici i prevencija

Zabilježena incidencija kroničnog GvHD-a kreće se od 30-70%^{42,43}, ovisno o većem broju čimbenika. Veća incidencija bolesti veže se uz HLA nepodudarnost presatka, kao i uz stariju dob primatelja i/ili darivatelja presatka. Poznato je i da se kronični GvHD češće razvije u muških primatelja sa ženskim darivateljima, pogotovo višerotkinjama. Također, kronični GvHD češće se javlja nakon presadbe perifernih matičnih krvotvornih stanica nego matičnih stanica iz koštane srži ili pupkovine. Pod rizične čimbenike za razvoj kroničnog GvHD-a ubrajaju se i ABO inkompatibilnost krvnih grupa, kao i CMV seropozitivnost darivatelja. Dodatni rizik za razvoj kroničnog GvHD-a predstavlja pojava akutnog oblika te primjena DLI nakon presadbe⁴⁴.

Primjenom profilakse u obliku različitih kombinacija imunosupresiva (ciklosporin+metotreksat, ciklosporin+mofetil-mikofenolat, prednizon+takrolimus) pokušava se smanjiti pojavnost kroničnog GvHD-a. Kronični GvHD pokušava se spriječiti i profilaksom u obliku deplecije pojedinih staničnih populacija. Deplecijom se iz presatka specifičnim protutijelima uklanjaju T limfociti/B limfociti/NK stanice, a mogu se i pozitivno selektirati stanične populacije od interesa. Relativno veći uspjeh ove metode u prevenciji i akutnog i kroničnog oblika GvHD-a nosi svoju cijenu u obliku odgođenog primanja presatka, većoj opasnosti od infekcija zbog sporijeg oporavka pojedinih staničnih populacija te posebno u učestalijem relapsu primarne bolesti⁴⁵ te stoga zahtjeva daljnje istraživanje.

1.2.2.3. Dijagnostika, kliničke manifestacije, stupnjevanje i klasifikacije

Sastankom radne skupine na NIH-u 2005. godine prvi put su se standardizirali kriteriji za dijagnozu i stupnjevanje kroničnog GvHD-a¹⁸. Prema tom NIH konsenzus sastanku, za dijagnozu kroničnog GvHD-a potreban je ili barem jedan klinički dijagnostički znak ili barem jedna distinktivna manifestacija bolesti potvrđena biopsijom ili drugim odgovarajućim testom u istom ili drugom zahvaćenom organu.

Dijagnostički znakovi i simptomi kroničnog GvHD-a su one manifestacije bolesti koje nedvojbeno potvrđuju dijagnozu bez potrebe daljnjeg testiranja ili potvrde bolesti u drugim organima. Distinktivni znakovi i simptomi kroničnog GvHD-a su one manifestacije bolesti koje se obično ne nalaze u akutnom GvHD-u no same nisu dovoljne da se nedvojbeno postavi dijagnoza kroničnog GvHD-a bez daljnjeg testiranja navedenog ili drugog zahvaćenog organa. Postoje i druge manifestacije bolesti (eng. *other features*) koje su rijetke, kontroverzne ili nespecifične i nedovoljne za dijagnozu kroničnog GvHD-a (ali koje mu se mogu pripisati ako su prisutni i dijagnostički znakovi bolesti), te znakovi i simptomi koji se mogu naći i u akutnom i u kroničnom GvHD-u (eng. *common signs and symptoms*). Pregled dijagnostičkih i distinktivnih manifestacija dan je u Tablici 1. Mora se izvan svake sumnje isključiti mogućnost druge kliničke dijagnoze koja potencijalno objašnjava znakove i simptome nalik kroničnom GvHD-u.

Kronični GvHD može zahvatiti sljedeće organe: kožu, usta, oči, jetru, zglobove/fascije, pluća, gastrointestinalni te u žena genitalni sustav (prema NIH konsenzusu iz 2005. godine). Simptomi često nalikuju autoimunskim bolestima poput Sjögrenovog sindroma, sistemskog erimatoznog lupusa, imune trombocitopenije, miozitisa i drugih. Može biti zahvaćen jedan ili više organskih sustava. Određivanje stupnja bolesti zahtjeva interdisciplinarni pristup i pažljivu procjenu stanja i funkcionalnosti svakog od sedam (muškarci), odnosno osam (žene) potencijalno zahvaćenih organskih sustava. Pomoć pri ocjenjivanju težine (stupnja) i aktivnosti bolesti pružaju ranije spomenute standardizirane NIH smjernice. Ukupna ocjena bolesti rezultat je sumiranog opažanja broja zahvaćenih organskih sustava i kliničke procjene njihovog funkcionalnog oštećenja. Način ocjenjivanja detaljno je opisan u poglavlju 4.4.

Tablica 1. Pregled dijagnostičkih i distinktivnih znakova i simptoma kroničnog GvHD-a prema NIH klasifikaciji (2005.)¹⁸.

| Organski sustav | Dijagnostički znakovi i simptomi | Distinktivni znakovi i simptomi |
|-----------------------------------|---|--|
| Koža | Poikiloderma Promjene nalik lichen-planusu Sklerotične promjene Promjene nalik morphei Promjene nalik lichen sclerosusu | Depigmentacija |
| Usta | Lichenoidne promjene Hiperkeratotički plakovi Restrikcija otvaranja usta zbog skleroze | Kserostomija Mukokele Atrofija sluznice Pseudomembrane Ulкуси |
| Oči | - | Novonastale suhe, šljunkovite ili bolne oči Keratokonjunktivitis sicca Cikatricijalni konjunktivitis Konfluirajuća područja točkaste keratopatije |
| Jetra | - | - |
| Zglobovi i fascije | Fasciitis Ukočenost i kontrakture zglobova zbog skleroze | Miozitis ili Polimiozitis |
| Pluća | Bronchiolitis obliterans (potvrđen biopsijom pluća) | Bronchiolitis obliterans (dijagnosticiran radiološkim metodama i funkcionalnim testovima pluća) |
| Gastrointestinalni sustav | Striktore ili stenozе gornje ili srednje trećine jednjaka Opne u jednjaku | - |
| Urogenitalni sustav (žene) | Vaginalni ožiljci ili stenozе Promjene nalik lichen-planusu | Erozije Fisure Ulкуси |

Kronični GvHD uključuje dvije podskupine bolesti: (1) klasični oblik (bez simptoma ili znakova akutnog GvHD-a) i (2) preklapajući oblik (eng. *overlap*) koji se istovremeno manifestira simptomima i/ili znakovima i akutnog i kroničnog GvHD-a. Bolest također možemo klasificirati i kao (1) *de novo* (bez prijašnje pojave akutnog GvHD-a), (2) „mirujući“ (eng. *quiescent*; uz period mirovanja bolesti nakon simptoma akutnog

GvHD-a) i (3) progresivan kronični GvHD (nastavlja se neposredno nakon akutnog oblika).

Na novom konsenzus NIH sastanku za kronični GvHD (2014. godine, konsenzus publikacije objavljene 2015. godine) nadopunjene su NIH preporuke iz 2005. godine. Između ostaloga, prvi puta je uključena procjena muškog genitalnog sustava²⁴. Tijekom izrade ove disertacije korištene su NIH smjernice iz 2005. godine.

1.2.2.4. Liječenje

Liječenje kroničnog GvHD-a zahtjeva multidisciplinarni pristup pacijentu i zajedničku brigu i nadzor većeg broja specijalista. Blaži oblici kroničnog GvHD-a često se kontroliraju uz pomoć lokalne terapije, poput topikalne terapije za kožu. U pacijenata s umjerenim i teškim kroničnim GvHD obično se preporuča sistemska imunosupresivna terapija. Prvu liniju sistemske terapije čine kortikosteroidi, često u kombinaciji s kalcineurin inhibitorima.

Terapija kortikosteroidima često je dugotrajna i nosi moguće posljedice poput zakašnjele rekonstitucije imunološkog sustava čime se pacijenti izlažu povećanom riziku od infekcija i drugih komplikacija, uz brojne druge nuspojave kortikosteroidne terapije (dijabetes, osteoporoza, miopatija, hipertenzija, pretilost itd.). Zbog toga je jako bitno obratiti pažnju na preventivnu i suportivnu terapiju ovih pacijenata. Nužan je dugotrajan nadzor nad simptomima bolesti, nuspojavama liječenja, ali i redoviti nadzor primarne i potencijalnih sekundarnih malignosti.

Tek nedavno je po prvi put u povijesti registriran lijek za liječenje kroničnog GVHD-a. Naime, američka Agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*, FDA) registrirala je lijek za drugu liniju liječenja kroničnog GvHD-a - ibrutinib. To je velika novost u liječenju kroničnog GVHD-a jer je poznato da su steroidi neuspješni u do čak 50% slučajeva (uz značajnu toksičnost)⁴⁶. Lista potencijalnih lijekova za kronični GVHD je duga te je za očekivati u dogledno vrijeme registraciju i drugih lijekova za liječenje kroničnog GvHD-a⁴⁷.

1.2.2.5. Potencijalni biomarkeri

Dijagnoza kroničnog GvHD-a temelji se na kliničkoj procjeni dijagnostičkih i distinktivnih znakova i simptoma u osoba nakon aloPKMS, te po potrebi histološkoj potvrdi uzorka zahvaćenog tkiva i odgovarajućeg testa (spirometrija, laboratorijske i radiološke pretrage). Uzevši u obzir kondicioniranje sa svojim toksičnim nuspojavama, imunosupresiju i suportivnu terapiju nakon aloPKMS, kliničaru je izazovno dijagnosticirati i procijeniti aktivnost i težinu kroničnog GvHD-a. Iako mu pritom mogu pomoći laboratorijski markeri upale koji se povezuju s aktivnom bolesti, poput snižene koncentracije albumina, povišenog CRP-a i povišenog broja trombocita, oni nisu specifični za potvrdu dijagnoze⁴⁸.

Stoga su nužno potrebni pouzdani, osjetljivi, specifični i, po mogućnosti, lako dostupni biomarkeri. Biomarkerima se nazivaju karakteristike koje se mogu objektivno mjeriti i ocjenjivati kao indikatori normalnog biološkog ili patološkog procesa. Dobar biomarker koristi se za jednu ili više sljedećih svrha: predviđa rizik od razvoja bolesti i/ili potvrđuje dijagnozu, odražava trenutnu aktivnost bolesti, opisuje promjene u skladu s kliničkim opažanjima i/ili predviđa kliničke promjene prije nego one nastupe te kliničaru pruža informaciju o riziku razvoja težih komplikacija, ishodu bolesti i odgovoru na terapiju²¹.

Lista potencijalnih biomarkera za kronični GvHD uključuje i sljedeće: BAFF, sCD13, elafin, IL-2R α , MIG (CXCL9) i anti-dsDNA⁴⁹. Unatoč većem broju kandidata koji uključuju različite stanične linije, genske polimorfizme i veći broj citokina i kemokina, do danas nijedan nije validiran i uvršten u kliničku upotrebu²⁶.

Nadu u pronalazak biomarkera za kronični GvHD svakako pruža tehnološki napredak i nedavni eksplozivni razvoj tzv. *-omics* tehnologija poput genomike, proteomike i glikomike. One omogućuju analizu velikog broja uzoraka i podataka te istovremenu usporedbu velikog seta molekula s brzim i cjenovno dostupnim postupkom.

1.3. Glikozilacija

Glikozilacija je proces kojim se uz pomoć enzima na proteine, lipide ili druge organske spojeve kovalentno vežu lanci šećera (glikani). Glikozilacija predstavlja

jednu od najčešćih i najvarijabilnijih poslije-translacijskih modifikacija proteina. Ona nije rezultat postojanja izravne upute u DNA prema kojem bi se glikani jednako sintetizirali u cijelom organizmu, nego je rezultat određene količine šećernih prekursora, količine proteina transportera, glikozil-transferaza i glikozidaza, te međusobne kompeticije enzima koji direktno sudjeluju u sintezi glikana.

Glikani su nelinearni, razgranati oligosaharidi, iznimno kompleksne strukture. Zbog njihove molekularne složenosti, nepostojanja genetskog predloška te analitičkih izazova, istraživanje glikana (glikomika) u prošlosti je zanemarivano te danas zaostaje za drugim znanostima poput genomike ili proteomike. Istraživanja pokazuju da je sastav glikana ovisan i o genetskim i okolišnim čimbenicima⁵⁰ te da je glikozilacija strogo reguliran proces u kojem vezanje pojedinih molekula šećera nosi veliku biokemijsku vrijednost^{51,52}. Osam uobičajenih monosaharida (glukoza – Glc; manoza – Man; fukoza – F; galaktoza – Gal; sijalinska kiselina (N-acetilneuraminska kiselina) – S; N-acetilglukozamin – GlcNAc; N-acetilgalaktozamin – GalNAc; ksiloza – Xyl) slažu brojne razne kombinacije oligosaharida u eukariotskim stanicama koji variraju u tipu, broju, redoslijedu i prostornom odnosu jednostavnijih građevnih jedinica. Broj mogućih varijacija dodatno raste budući da su hidroksilne grupe različitih monosaharida podložne fosforilaciji, sulfaciji, metilaciji, acetilaciji ili acilaciji masnih kiselina. Glikani su produkt iznimno kompleksnih metaboličkih putova koji uključuju nekoliko stotina glikozidaza, glikoziltransferaza, transportnih proteina, transkripcijskih faktora i drugih molekula.

Glikoproteini su glikokonjugati u kojima se glikan kovalentno veže na proteinsku osnovicu, obično N- ili O-glikozidnom vezom. Glikani vezani N-glikozidnom vezom na atom dušika u asparaginskom ostatku u slijedu aminokiselina Asn-X-Ser/Thr polipeptidnog lanca nazivaju se N-glikani. Izostanak N-glikozilacije u embriološkom razvoju je letalan⁵³, dok je preko 30 do danas prepoznatih teških, onespobljivajućih bolesti posljedica mutacija koje ometaju pravilnu glikozilaciju i time remete funkciju gotovo svih organskih sustava⁵⁴. Ovaj podatak ne iznenađuje ako uzmemo u obzir da su glikani integralni dio gotovo svih membranskih i izlučenih proteina u organizmu⁵⁵ te značajno utječu na njihovu konformaciju, a time i na njihovu biološku funkciju u organizmu. Bitno je naglasiti da glikani igraju važnu ulogu

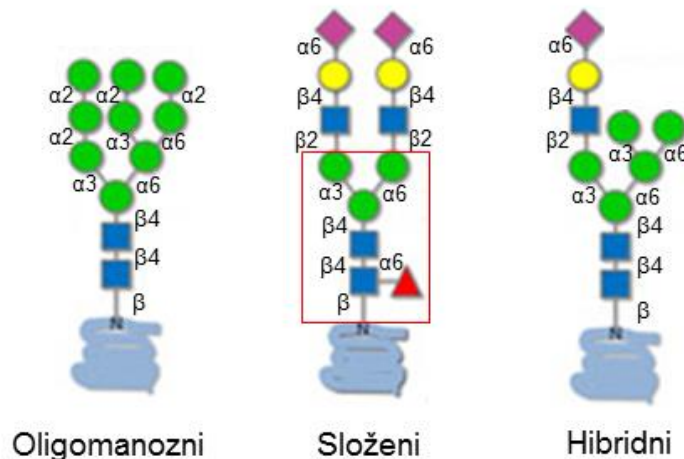
i u imunom sustavu, pogotovo kad je riječ o prepoznavanju „svojeg“ od „stranog“⁵³.

1.3.1. N-glikozilacija proteina

Svi N-glikani imaju jednaku jezgru strukture koja se sastoji od tri Man i dva GlcNAc-a sljedeće strukture: $\text{Man}\alpha 1-6(\text{Man}\alpha 1-3)\text{Man}\beta 1-4\text{GlcNAc}\beta 1-4\text{GlcNAc}\beta 1-\text{Asn}$. Ovisno o vrsti šećera vezanih na jezgru i njihovu načinu grananja, N-vezani glikani se dijele na tri vrste (Slika 3.):

- (1) Oligomanozni – na jezgru glikana su vezane samo Man
- (2) Složeni – na jezgru glikana su vezane „antene“ (pr. imunoglobulin G)
- (3) Hibridni – kombinacija prethodna dva tipa.

Smatra se da vrsta N-glikana ovisi o njegovoj pristupačnosti enzimima. Ako je glikan vezan na protein manje dostupan djelovanju enzima, veća je vjerojatnost da će ostati u visoko-manoznom obliku. Pristupačnije glikanske strukture su izložnije enzimima te je veća vjerojatno da će se u njihovoj strukturi pronaći dodatni šećeri.



Slika 3. Tri osnovna tipa N-vezanih glikana. Crvenim pravokutnikom označena je jezgra glikanske strukture. Zeleni krug – Man, plavi kvadrat – GlcNAc, ljubičasti romb – S, žuti krug – Gal, crveni trokut – F (prema Varki, 2009.⁵⁶).

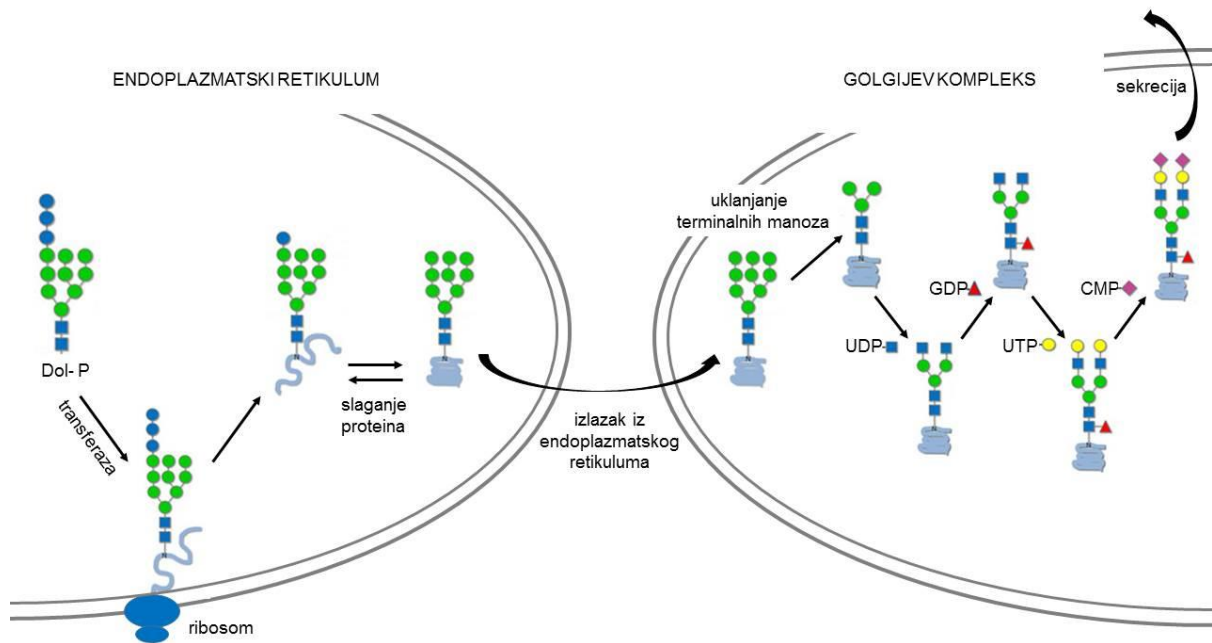
Iako je ranije navedeni slijed aminokiselina Asn-X-Ser/Thr u proteinu nužan za vezanje N-glikana, sama prisutnost tog slijeda ne znači da će se na asparagin zaista

i vezati glikan. Vežanje N-glikana prvenstveno ovisi o konformaciji proteina i pristupačnosti asparagina, ali i o okolnim aminokiselinama.

Različite molekule glikoproteina mogu na istom aminokiselinskom slijedu imati vezane različite N-glikane. Glikoprotein s više od jednog prikladnog aminokiselinskog slijeda može imati različite N-glikane na različitim potencijalnim veznim mjestima. Ovu pojavu nazivamo mikroheterogenost ili heterogenost glikana. Glikoforma je, prema tome, specifični oblik glikoproteina s obzirom na vezane šećere⁵³.

1.3.2. Sinteza N-vezanih glikana

Biosinteza N-vezanih glikana započinje na citoplazmatskoj strani membrane endoplazmatskog retikuluma (ER). N-acetilglukozamin fosfat (GlcNAc-P) se prenosi na prekursor dolikol fosfat (Dol-P) pomoću uridin-5'-difosfat-N-acetilglukozamina (UDP-GlcNAc). Na isti način se na Dol-P veže četrnaest šećera, nakon čega se cijeli glikan prenosi na slijed aminokiselina Asn-X-Ser/Thr u proteinu sintetiziranom na ribosomu. Nastali kompleks N-vezanog glikana s proteinom se dodatno modificira u ER-u i Golgijevom kompleksu djelovanjem glikozidaza i glikozil-transferaza. Uklanjaju se terminalne manoze, dolazi do vežanja šećera (fukoze) na jezgru glikana, na terminalne GlcNAc-e (produženje antena, npr. vežanje galaktoze) i/ili do završnog vežanja šećera na produžene antene (sijalinske kiseline, fukoze, galaktoze, N-acetilgalaktozamina i sulfata) čime nastaju složeni N-glikani (Slika 4.).



Slika 4. Pojednostavljeni prikaz sinteze složenih N-glikana. Zeleni krug – Man, plavi kvadrat – GlcNAc, ljubičasti romb – S, žuti krug – Gal, crveni trokut - F. Nosači: UDP – uridin difosfat, GDP – gvanozin difosfat, CMP – citidin monofosfat (prema Varki, 2009.⁵⁶).

1.3.3. Glikani kao biomarkeri

Glikozilacija je specifična za pojedini protein, tip i stupanj razvoja stanice, te u krajnjoj liniji za pojedini organizam. Promijenjena glikozilacija ne samo da može biti uzrok narušavanja ravnoteže u organizmu i nastanka bolesti, nego i sama bolest može uzrokovati promjene u glikozilaciji pojedinih proteina. Većina enzima odgovornih za izgradnju glikana osjetljiva je na biokemijsko i fiziološko stanje stanice u kojoj se glikoprotein eksprimira, stoga će sastav šećera u glikanu zrelog glikoproteina ovisiti o tipu i fiziološkom stanju stanice u kojoj je taj glikoprotein eksprimiran. Upravo zbog toga je tijekom razvoja i diferencijacije te u bolesti sastav glikana podložan promjenama⁵³. Budući da je riječ o dinamičnom procesu koji je rezultat trenutne situacije u stanici, glikani predstavljaju veliki potencijal za biomarkere različitih bolesti. Sve veći broj istraživanja okreće se upravo glikanima i povezuje promjene u glikozilaciji s autoimunskim bolestima, infektivnim bolestima te različitim oblicima raka^{56,57}.

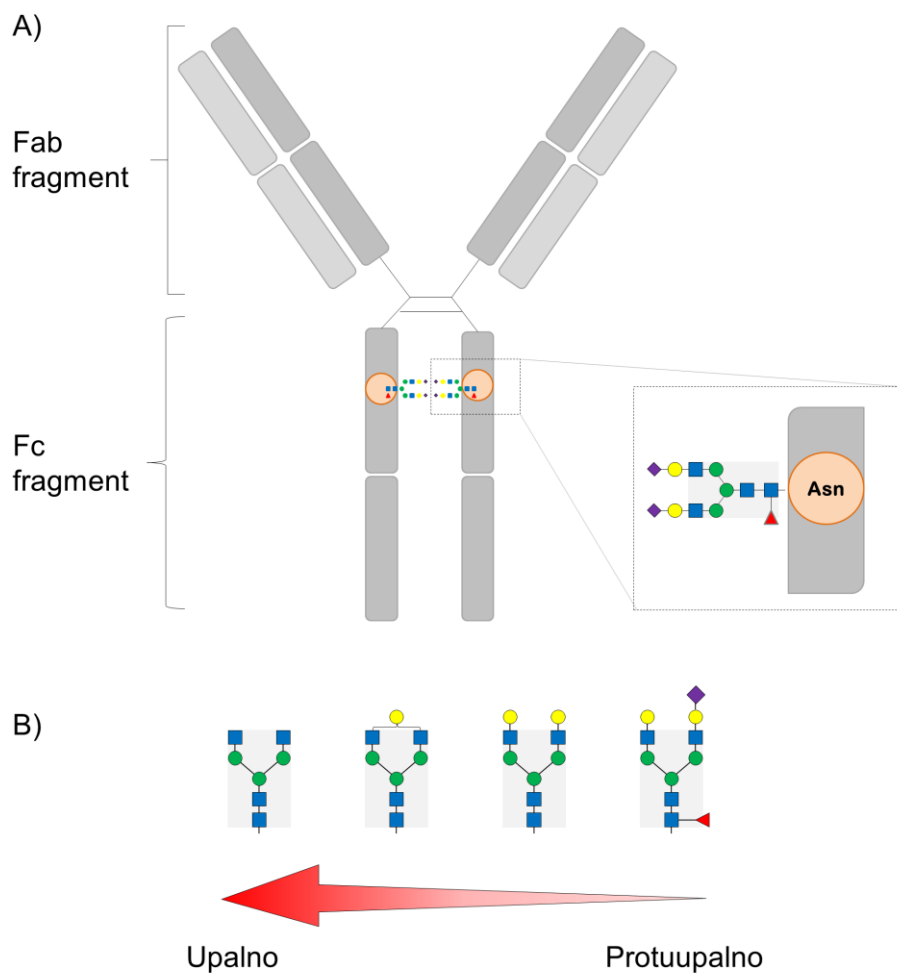
1.3.4. Glikani imunoglobulina G

Glikoprotein imunoglobulin G (IgG) najzastupljenija je klasa protutijela u ljudskoj plazmi te glavna efektorska molekula humoralnog imunskog sustava. Uloga protutijela je obrana organizma prepoznavanjem stranih antigena. Nakon prepoznavanja promoviraju opsonizaciju antigena (označavanje patogena za unos i eliminaciju fagocitima), inicijaciju fagocitoze te vežu i neutraliziraju antigene aktivirajući staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima (eng. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

IgG protutijelo sastoji se od dva teška i dva laka polipeptidna lanca međusobno povezana disulfidnim vezama u obliku slova Y. IgG ima dvije domene međusobno odvojene fleksibilnom regijom: fragment koji veže antigen, Fab (eng. *Fragment antigen binding*) te fragment koji kristalizira, Fc (eng. *Fragment, crystallizable*) preko kojeg se IgG veže za proteine komplementa ili Fc receptore (FcR). Oblik Fc regije određuje mogućnost protutijela da se veže za određeni FcR. Postoje klasični Fc receptori (FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa i FcγRIIIb) kao i neklasični (poput DC-SIGN), aktivirajući i inhibirajući, koje pronalazimo u različitim kombinacijama na stanicama imunskog sustava. Ljudski IgG dijeli se na četiri podklase – IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4. Kombiniranjem podklasa IgG-a i glikana na Fc fragmentu postiže se veliki broj funkcionalnih odgovora imunskog sustava⁵⁸.

Svaki teški lanac u Fc regiji nosi biantenarni N-glikan kompleksnog tipa kovalentno vezan na asparagin 297 (Asn297) u visoko konzerviranom mjestu CH2 domene protutijela. Većina IgG N-glikana je vezana na teške lance Fc regije, međutim oko 20% poliklonalnih IgG molekula u ljudskom organizmu sadrži N-glikane i unutar Fab regija⁵⁹. Jezgru N-glikana Fc fragmenta protutijela čini heptasaharid (tri Man i četiri GlcNAc) kojeg nadopunjuju različiti, uglavnom terminalno smješteni šećeri poput N-acetilglukozamina, fukoze, galaktoze i sijalinske kiseline (Slika 5A.). Dodatak šećera na glikansku jezgru rezultira brojnim glikoformama iste molekule. Identificirano je preko 30 različitih varijacija sastava glikana za svaku od četiri podklase IgG-a⁶⁰. Sastav IgG glikana prilično je stabilan u zdravih pojedinaca, ali i jako heterogen unutar populacije⁶¹. Tim razlikama među pojedincima doprinose brojni genetski, epigenetski i okolišni čimbenici⁶² poput fizioloških parametara (dob, spol, trudnoća)⁶³ i patoloških stanja.

Unatoč velikom značaju nasljedne kontrole stabilnosti glikana⁶⁴, njegov sastav može se rapidno promijeniti u odgovoru na upalno stanje u organizmu⁶⁵. Promjena kompozicije IgG N-glikana utječe na konformaciju proteina, a time i na odgovor komponenti imunskog sustava poput aktivacije komplementa⁶⁶. Već manje promjene vode do promjene afiniteta prema pojedinim Fc receptorima. Nedostatak fukoze vezane na jezgru IgG N-glikana povećava afinitet prema receptoru FcγRIIIa na limfocitima pospješujući ADCC⁶⁷. Dodatkom terminalne sijalinske kiseline pokreće se protuupalna kaskada zahvaljujući povećanom afinitetu prema alternativnoj klasi receptora, DC-SIGN receptoru dendritičkih stanica⁶⁸. Učinak promjene sastava IgG glikana u modulaciji imunološkog odgovora shematski je prikazan slikom 5B.



Slika 5. A) Pojednostavljeni prikaz glikoproteina imunoglobulina G i glikana na Fc fragmentu; B) Pojednostavljeni prikaz modulacije upalnog odgovora promjenom sastava IgG glikana⁶⁹. Zeleni krug – Man, plavi kvadrat – GlcNAc, ljubičasti romb – S, žuti krug – Gal, crveni trokut – F^{69,70}.

Značajne razlike u sastavu IgG glikoma zabilježene su u pacijenata s različitim autoimunskim bolestima poput upalne bolesti crijeva, sistemskog eritemskog lupusa ili Sjögrenovog sindroma, čime ih se izdvaja kao potencijalno vrijedan biomarker imunskog poremećaja u tim bolestima⁷¹⁻⁷³. Potencijal glikozilacije i analize glikana kao dijagnostičkog alata u području aloPKMS i kroničnog GvHD-a nedavno je analiziran i prikazan u preglednom radu⁶⁹, pri čemu je posebna pažnja dana istraživanjima glikana u autoimunskim poremećajima s kliničkom slikom nalik kroničnom GvHD-u. Budući da je kronični GvHD multisistemski poremećaj karakteriziran deregulacijom imunskog odgovora te ima dijagnostičke znakove i simptome nalik raznim autoimunskim bolestima i imunskim poremećajima, analiza glikozilacije IgG protutijela mogla bi imati značajne implikacije za razumijevanje biologije bolesti te bi potencijalno mogla postati nužno potreban biomarker kroničnog GVHD-a.

2. Hipoteza

Hipoteza ovog rada je da će N-glikozilacija imunoglobulina G iz plazme bolesnika s kroničnim GvHD-om biti povezana s kliničkim manifestacijama kroničnog GvHD-a što će doprinijeti razumijevanju biologije te bolesti i dovesti do razvoja potencijalnog dijagnostičkog ili prognostičkog biomarkera kroničnog GvHD-a.

3. Ciljevi i svrha ispitivanja

Cilj ovog istraživanja je analizirati N-glikozilaciju IgG-a u bolesnika s kroničnim GvHD-om nakon aloPKMS i u osoba koje nakon aloPKMS nisu razvile kronični GvHD, te ispitati povezanost N-glikozilacije IgG-a s manifestacijama kroničnog GvHD-a.

Specifični ciljevi ovog rada su sljedeći:

1. Utvrditi povezanost N-glikozilacije IgG-a s aktivnošću i težinom kroničnog GvHD-a te zahvaćenim organskim sustavima.
2. Utvrditi povezanost N-glikozilacije IgG-a s demografskim karakteristikama i klasičnim kliničkim manifestacijama bolesnika s kroničnim GvHD-om.
3. Utvrditi povezanost N-glikozilacije IgG-a s laboratorijskim markerima upale u bolesnika s kroničnim GvHD-om.
4. Utvrditi potencijal N-glikozilacije IgG-a kao prognostičkog i dijagnostičkog biomarkera bolesti.

Dijagnoza i stupnjevanje kroničnog GvHD-a gotovo isključivo ovise o prepoznavanju kliničkih dijagnostičkih znakova i simptoma bolesti, dok biologija i prognoza kroničnog GVHD ostaje nedovoljno istražena. Svrha ovog istraživanja je unaprijeđenje razumijevanja ove bolesti što bi moglo dovesti do razvoja potrebnog dijagnostičkog ili prognostičkog biomarkera kroničnog GvHD-a.

4. Ispitanici i metode istraživanja

4.1. Američki ispitanici: National Institutes of Health

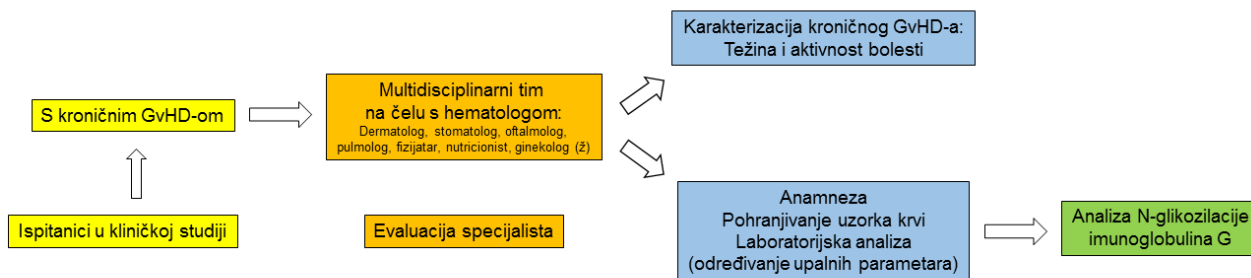
Uzorci krvne plazme 262 bolesnika s dijagnosticiranim kroničnim GVHD-om nakon aloPKMS sakupljeni su od 2004. do 2014. godine u sklopu kliničke presječne (eng. *cross-sectional*) studije „Natural History Study of Clinical and Biological Factors Determining Outcomes in Chronic Graft-Versus-Host Disease“ (04-C-0281, clinicaltrials.gov identifier: NCT00331968) koju vodi prof. dr. Steven Živko Pavletić iz Centra za istraživanje raka u Bethesda, SAD (eng. *Center for Cancer Research, National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health (NIH)*). Dodatnih 10 uzoraka krvne plazme osoba bez cGvHD-a nakon aloPKMS prikupljeni su kao kontrole u navedenoj američkoj kliničkoj presječnoj studiji. Svaki ispitanik potpisao je informirani pristanak odobren od strane nadležnog Etičkog povjerenstva prije ulaska u studiju.

Prema protokolu studije, uključeni ispitanici bili su između 1-75 godina starosti i sudjelovali su u četverodnevnoj multidisciplinarnoj evaluaciji kroničnog GvHD-a.

Uključni i isključni kriteriji za ispitanike su detaljno opisani u poglavlju 4.3.

Nakon uključanja ispitanika u studiju, prikupljena je detaljna anamneza koja je uključila demografske podatke (spol, dob), prije- i poslije-transplantacijski tijek bolesti (osnovna bolest, status bolesti kod transplantacije i kod evaluacije, kondicioniranje, rane komplikacije, eventualni prethodni akutni GvHD, infekcije), informacije o darivatelju i presatku (po mogućnosti spol i dob, HLA podudarnost darivatelja, izvor matičnih stanica, DLI) te podatke o kroničnom GvHD-u (nastup bolesti, klasifikacija, simptomi, dotadašnja i aktualna terapija).

Nakon uzimanja anamneze i fizikalnog pregleda učinjen je niz specijalističkih pregleda hematologa, dermatologa, oftalmologa, stomatologa, ginekologa (za žene), fizijatra, nutricionista (a u slučaju potrebe i drugih specijalista), s ekstenzivnom laboratorijskom obradom koja je uključivala određivanje laboratorijskih markera upale (opisano u poglavlju 4.5.1.).



Slika 6. Hodogram protokola za američke ispitanike.

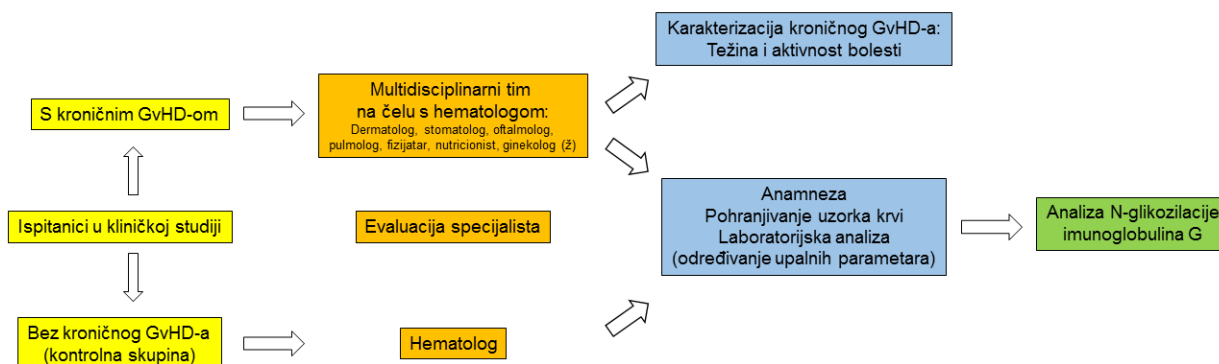
U sklopu navedenog protokola ispitaniku su izvađene i pohranjene dvije epruvete (3 mL) krvi u istraživačke svrhe. Alikvotirani krioprezervirani uzorci heparinizirane krvne plazme (100 µl po ispitaniku) poslani su u tvrtku Genos d.o.o. (Zagreb, Hrvatska) gdje je niže opisanim biokemijskim metodama visoke razlučivosti provedena analiza N-glikana imunoglobulina G (poglavlje 4.5.3.). Hodogram protokola za američke ispitanike prikazan je na Slici 6.

4.2. Hrvatski ispitanici: Klinički bolnički centar Zagreb

Uzorci krvne plazme hrvatskih ispitanika sakupljani su od 2013. do 2016. godine u sklopu protokola za kronični GvHD uz potporu međunarodnog UKF (eng. *Unity through Knowledge Fund*) projekta Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod nazivom “Clinical and biological factors determining severity and activity of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation”. Cilj projekta bio je formiranje multidisciplinarnog tima s fokusom na istraživanje kroničnog GvHD-a, kao i translacija metoda po uzoru na kliničku studiju koja se provodi na američkom NIH-u.

Svaki ispitanik je potpisao odgovarajući informirani pristanak za sudjelovanje u studiji (odobren od strane nadležnog Etičkog povjerenstva KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu). Nakon toga uzeta je detaljna anamneza i prikupljeni su opsežni klinički i laboratorijski podaci po uzoru na američku NIH kohortu.

Ispitanike s kroničnim GvHD-om pregledao je multidisciplinarni tim KBC Zagreb različitih specijalnosti predvođenih hematologom. Ulaskom u studiju svakom ispitaniku izvađena su 3 ml krvi u epruvete s etilendiamintetraoctenom kiselinom (EDTA). Ukupno je izdvojeno i prikupljeno 60 uzorka krvne plazme: 30 uzoraka bolesnika s dijagnosticiranim kroničnim GvHD-om i 30 uzoraka osoba bez kroničnog GvHD-a nakon aloPKMS. Potonji predstavljaju kontrolnu skupinu ispitanika koji su s bolesnicima usklađeni po dobi i spolu. Uključni i isključni kriteriji za ispitanike su detaljno opisani u poglavlju 4.3. Hodogram protokola za hrvatske ispitanike prikazan je na Slici 7.



Slika 7. Hodogram protokola za hrvatske ispitanike.

4.3. Uključni i isključni kriteriji

Dijagnoza kroničnog GvHD-a američkih i hrvatskih bolesnika postavljala se na temelju etablirane NIH klasifikacije za kronični GvHD (opisano u poglavlju 1.2.2.3. i poglavlju 4.4.).

Iz studije su isključeni ispitanici za koje je detaljnom anamnezom utvrđeno da su unutar 3 mjeseca prije uključanja u studiju i vađenja krvi za istraživanje primili intravenske imunoglobuline (IVIg). IVIg je proizvod od ljudske plazme i sastoji se od pročišćenih imunoglobulina više tisuća zdravih darivatelja. Poluživot infundiranog IVIg-a je od 5 do 50 dana (najčešće 21-40 dana), ovisno o bolesti pojedinca i količini i učestalosti primjene⁷⁴. Kako bi se izbjegla mogućnost da primjena infundiranog egzogenog IVIg-a modificira učinak analize glikana IgG-a koji se ovdje istražuje, u

završnu analizu su uključeni samo oni ispitanici koji nisu prethodno primali IVIg u navedenom razdoblju, i čija je analiza glikana IgG-a prošla kontrolu kvalitete uzorka (opisano u poglavlju 4.5.3.2.).

4.4. Definiranje težine (stupnja) i aktivnosti kroničnog GvHD-a

Težina (stupanj) i aktivnost kroničnog GvHD-a za američke i hrvatske bolesnike definiran je prema kriterijima opisan u poglavljima 4.4.1. i 4.4.2., u skladu sa NIH smjernicama objavljenim 2005. godine¹⁸.

4.4.1. Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a

Težina (stupanj) bolesti definirana je sljedećim pojmovima:

a) Ukupna NIH ocjena (eng. *global NIH score*)

Ukupnu ocjenu bolesti, koja može biti blaga (ocjena 1), umjerena (2) ili teška (3), definira broj zahvaćenih organa, kao i stupanj njihovog funkcionalnog oštećenja. Svaki organ ocjenjuje se skalom od 0-3 gdje nula znači da organ nije zahvaćen (nema znakova kroničnog GvHD-a), a tri označava teško oštećenje i poremećenu funkciju organa.

Blagi kronični GvHD definiran je zahvaćenošću jednog ili dva organa s maksimalnom ocjenom 1. Umjereni kronični GvHD podrazumijeva zahvaćenost barem jednog organa s ocjenom 2, ili tri ili više zahvaćenih organa s ocjenom 1. Ocjena 3 bilo kojeg organskog sustava definira se kao težak oblik kroničnog GvHD-a. Iznimka u ovom sustavu ocjenjivanja su pluća čija ocjena 1 definira ukupnu ocjenu bolesti kao umjerenu, a ocjena 2 kao tešku.

Organski sustavi koji se ocjenjuju uključuju kožu, oči, usta, probavni sustav, jetru, pluća i zglobove/fascije. Urogenitalni sustav ocjenjivan je samo u ženskih bolesnica sukladno NIH konsenzusu iz 2005. godine. Formular za ocjenjivanje težine bolesti prikazan je na Slici 8.

| eGVHD score sheet | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|--|---|---|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|----------------------------|--|---|--|---------------------------------|--|
| | SCORE 0 | SCORE 1 | SCORE 2 | SCORE 3 | | | | | | | | | | | | | | | |
| PERFORMANCE SCORE KPS ECOG LPS | Asymptomatic and fully active (ECOG 0, KPS or LPS 100%) | Symptomatic, fully ambulatory, restricted only in physically strenuous activity (ECOG 1, KPS or LPS 80-90%) | Symptomatic, ambulatory, capable of self-care, >50% of waking hours out of bed (ECOG 2, KPS or LPS 60-70%) | Symptomatic, limited self-care, >50% of waking hours in bed (ECOG 3-4, KPS or LPS <60%) | | | | | | | | | | | | | | | |
| SKIN Clinical features: Maculopapular rash Lichen planus-like features Papulosquamous lesions or ichthyosis Hypopigmentation Keratosis pilaris Erythema Erythroderma Poikiloderma Sclerotic features Pruritus Hair involvement Nail involvement % BSA involved | No symptoms | <10% BSA with disease signs but NO sclerotic features | 10-50% BSA OR involvement with superficial sclerotic features "not hidebound" (able to pinch) | >50% BSA OR deep sclerotic features "hidebound" (unable to pinch) OR impaired mobility, ulceration or severe pruritus | | | | | | | | | | | | | | | |
| MOUTH | No symptoms | Mild symptoms with disease signs but not limiting oral intake significantly | Moderate symptoms with disease signs with partial limitation of oral intake | Severe symptoms with disease signs on examination with major limitation of oral intake | | | | | | | | | | | | | | | |
| EYES Mean tear test (mm): >10 6-10 -5 Not done | No symptoms | Mild dry eye symptoms not affecting ADL, (tearing episodes < 3 x per day) OR asymptomatic signs of keratoconjunctivitis sicca | Moderate dry eye symptoms partially affecting ADL, (tearing drops > 3 x per day or punctal plugs) OR WITOUT vision impairment | Severe dry eye symptoms significantly affecting ADL, (special eye care to relieve pain) OR unable to work because of ocular symptoms OR loss of vision caused by keratoconjunctivitis sicca | | | | | | | | | | | | | | | |
| GI TRACT | No symptoms | Symptoms such as dysphagia, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain or diarrhea without significant weight loss (>5%) | Symptoms associated with mild to moderate weight loss (3-15%) | Symptoms associated with significant weight loss (>15%), requires nutritional supplement for most calorie needs OR esophageal dilation | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIVER | Normal LFT | Elevated Bilirubin, AP ¹ , AST or ALT >2 x ULN | Bilirubin >3 mg/dl or Bilirubin, enzymes 2-5 x ULN | Bilirubin or enzymes > 5 x ULN | | | | | | | | | | | | | | | |
| LUNGS | No symptoms | Mild symptoms (shortness of breath after climbing one flight of steps) OR impaired mobility, ulceration or severe pruritus | Moderate symptoms (shortness of breath after walking on flat ground) | Severe symptoms (shortness of breath at rest, requiring O ₂) | | | | | | | | | | | | | | | |
| FEV1 | | FEV1 > 80% | FEV1 60-79% | FEV1 < 59% OR | | | | | | | | | | | | | | | |
| DLCO | | OR LFS > 2 | OR LFS 3-5 | OR LFS 6-9 LFS 10-17 | | | | | | | | | | | | | | | |
| JOINTS AND FASCIA | No symptoms | Mild tightness of arms or legs, normal or mild decreased range of motion (ROM) AND not affecting ADL | Tightness of arms or legs OR joint contractures, erythema due to fasciitis, moderate decrease ROM AND mild to moderate limitation of ADL | Contractures WITH significant decrease of ROM AND significant limitation of ADL, (unable to tie shoes, button shirts, dress self etc.) | | | | | | | | | | | | | | | |
| GENITAL TRACT | No symptoms | Symptomatic with mild signs on exam AND no effect on coitus and minimal discomfort with gynecologic exam | Symptomatic with moderate signs on exam AND with mild dyspareunia or discomfort with gynecologic exam | Symptomatic WITH advanced signs (contracture, labial agglutination or severe ulceration) AND severe pain with coitus or inability to insert vaginal speculum | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>* AP may be elevated in growing children, and not reflective of liver dysfunction</p> <p>Other indicators, clinical manifestations or complications related to eGVHD (check all that apply and assign a score to its severity 0-3; based on its functional impact (none = 0, mild = 1, moderate = 2, severe = 3))</p> <table border="0"> <tr> <td>¹Esophageal stricture or with</td> <td>²Pericardial Effusion</td> <td>³Pleural Effusion(s)</td> </tr> <tr> <td>⁴Acute (severe)</td> <td>⁵Nephrotic syndrome</td> <td>⁶Peripheral Neuropathy</td> </tr> <tr> <td>⁷Myositis/Groin</td> <td>⁸Cardiomyopathy</td> <td>⁹Eosinophilia > 500/μl</td> </tr> <tr> <td>¹⁰Polymyositis</td> <td>¹¹Cardiac conduction defects</td> <td>¹²Coronary artery involvement</td> </tr> <tr> <td>¹³Platelets < 100,000/μl</td> <td>¹⁴Progressive onset</td> <td></td> </tr> </table> <p>¹⁵OTHER:</p> | | | | | ¹ Esophageal stricture or with | ² Pericardial Effusion | ³ Pleural Effusion(s) | ⁴ Acute (severe) | ⁵ Nephrotic syndrome | ⁶ Peripheral Neuropathy | ⁷ Myositis/Groin | ⁸ Cardiomyopathy | ⁹ Eosinophilia > 500/ μ l | ¹⁰ Polymyositis | ¹¹ Cardiac conduction defects | ¹² Coronary artery involvement | ¹³ Platelets < 100,000/ μ l | ¹⁴ Progressive onset | |
| ¹ Esophageal stricture or with | ² Pericardial Effusion | ³ Pleural Effusion(s) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ⁴ Acute (severe) | ⁵ Nephrotic syndrome | ⁶ Peripheral Neuropathy | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ⁷ Myositis/Groin | ⁸ Cardiomyopathy | ⁹ Eosinophilia > 500/ μ l | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¹⁰ Polymyositis | ¹¹ Cardiac conduction defects | ¹² Coronary artery involvement | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¹³ Platelets < 100,000/ μ l | ¹⁴ Progressive onset | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Slika 8. Formular za procjenu zahvaćenosti pojedinih organskih sustava i ocjenjivanje težine bolesti¹⁸.

4.4.2. Aktivnost kroničnog GvHD-a

Aktivnost kroničnog GvHD-a definirana je sljedećim pojmovima:

a) Klinički dojam o aktivnosti bolesti (eng. *clinician's impression of activity*)

Nadležni kliničar hematolog u suradnji s drugim specijalistima na temelju simptoma i znakova, trenutne terapije bolesnika i razvoja bolesti bilježi svoj dojam o aktivnosti bolesti prema sljedećoj ljestvici:

- (1) Neaktivna bolest, bez sistemske ili topikalne immunosupresije
- (2) Neaktivna bolest, na sistemskej ili topikalnoj immunosupresiji
- (3) Aktivna bolest, neovisno o stupnju trenutne terapije
- (4) Vrlo aktivna bolest, neovisna o stupnju trenutne terapije.

b) Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije (eng. *intensity of systemic immunosuppression at the time of evaluation*)⁷⁵

Ovom ljestvicom opisan je i definiran intenzitet sistemske imunosupresije bolesnika kako slijedi:

- (1) Bez sistemske imunosupresije
- (2) Blaga sistemska imunosupresija: prednizon u dozi <0.5 mg/kg/dan
- (3) Umjerena sistemska imunosupresija: prednizon \geq 0.5 mg/kg/dan i/ili drugo imunosupresivno sredstvo/modalitet
- (4) Jaka sistemska imunosupresija: dva ili više sredstava/modaliteta i/ili prednizon \geq 0.5 mg/kg/dan.

Bolest se smatra aktivnijom ukoliko je u trenutku evaluacije bio prisutan veći intenzitet sistemske imunosupresije.

c) Terapijska namjera u trenutku evaluacije (eng. *therapeutic intent at the time of evaluation*)

Na temelju prikupljene anamneze i podataka prikupljenim prilikom evaluacije u studiji (pregledi specijalista, rezultati funkcionalnih testova i laboratorijske obrade) donosi se odluka o terapiji. Odluka se bilježi kako slijedi:

- (1) Smanjiti sistemsku terapiju zbog poboljšanja bolesti
- (2) Ne mijenjati sistemsku terapiju jer je bolest stabilna
- (3) Povećati sistemsku terapiju zbog pogoršanja i napredovanja bolesti
- (4) Zamijeniti terapiju zbog njezine toksičnosti
- (5) Promijeniti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora na istu;
- (6) Ukinuti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora na istu.

Bolest se smatra manje aktivnom u slučajevima (1), (2) ili (6), dok slučajevi (3), (4) ili (5) označavaju aktivniju bolest.

Aktivnost bolesti nije mogla biti utvrđena po ovom kriteriju ukoliko bolesnik nije zadovoljio nijednu od prethodno opisanih situacija.

4.5. Laboratorijska analiza

4.5.1. Laboratorijska analiza: američki ispitanici (NIH)

Uzorci krvi prikupljeni su u odgovarajuće epruvete i poslani na rutinsku laboratorijsku analizu u Odjel za laboratorijsku medicinu (eng. *Department of Laboratory Medicine, Clinical Center, NIH*). Albumin i ukupni proteini u serumu analizirani su sistemom Synchron LX20 Chemistry Analyzer (Beckman Coulter Inc., Brea, CA) i Dimension Vista sistemom (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE). Serumski C-reaktivni protein (CRP) mjereno je turbidimetrijski, dok su komponenta komplekta 3 i 4 (C3, C4), IgG, IgM i IgA mjereni nefelometrijski koristeći sistem Beckman Coulter IMMAGE Immunochemistry i Siemens Dimension Vista System. Koncentracije serumskog beta-2-mikroglobulina, feritina i paratiroidnog hormona određene su koristeći kemoiluminescentni imunometrijski esej (Siemens Immulite 2500). Sedimentacija eritrocita analizirana je na uređaju Excyte 40 Automated ESR Analyzer (Vital Diagnostics). Kompletna krvna slika dobivena je automatskim hematološkim brojačima.

Uzorci seruma prikupljeni u epruvete s heparinom alikvotirani su i pohranjeni na -80°C za buduća istraživanja.

4.5.2. Laboratorijska analiza: hrvatski ispitanici (KBC Zagreb)

Uzorci krvi prikupljeni su u odgovarajuće epruvete i laboratorijski analizirani u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska. Sedimentacija eritrocita određena je po Westergrenu. Kompletna krvna slika dobivena je koristeći analizator DxH 800 analyzer, Beckman, SAD. Koagulacijski testovi izvedeni su pomoću automatiziranog analizatora Behring Coagulation System koristeći Siemens Healthcare Diagnostics reagense. Biokemijski parametri (bilirubin, aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), G-glutamil transferaza (GGT), alkalna fosfataza (AP), laktat dehidrogenaza (LD), CRP, trigliceridi, ukupni kolesterol, HDL i LDL kolesterol, albumin (serum), ukupni proteini, IgG, IgM, IgA, beta-2-mikroglobulin, feritin, reuma faktor, C3, C4) analizirani na Cobas c 501, Roche, SAD. Antikardiolipinska protutijela IgG i IgM mjerena su pomoću komercijalno dostupnih ELISA kitova. Udjeli staničnih populacija (ukupni T limfociti, pomoćnički i citotoksični T limfociti, B limfociti,

NK stanice) u perifernoj krvi određeni su imunofenotipizacijom koristeći odgovarajuće panele monoklonskih protutijela i protočni citometar FACSCalibur s CellQuest Pro software-om (BD Biosciences). Apsolutni brojevi limfocitnih subpopulacija ustanovljeni su koristeći hematološki analizator Beckman Coulter DXH800.

4.5.3. Analiza glikozilacije imunoglobulina G

Imunoglobulin G izoliran je iz plazme afinitetnom kromatografijom pomoću proteina G vezanog na monolitne kromatografske kolonice. Glikani jednog dijela izoliranog IgG-a analizirani su postupkom tekućinske kromatografije temeljene na hidrofilnim interakcijama (eng. *hydrophilic interaction liquid chromatography - ultra performance liquid chromatography*, HILIC-UPLC). Drugi dio izoliranog imunoglobulin G tretirao se tripsinom kako bi se dobili glikopeptidi koji su analizirani postupkom tekućinske kromatografije spregnute spektrometrijom mase (eng. *mass spectrometry*, MS). Navedene metode detaljno su opisane u recentnim publikacijama^{61,76}.

Analiza N-glikozilacije američke i hrvatske kohorte provedena je tekućinskom kromatografijom ultra visoke razlučivosti (UPLC) i postupkom tekućinske kromatografije spregnute spektrometrijom mase (LC/MS) kako bi se svladao jedan od izazova ovog istraživanja. Iako metode nisu direktno usporedive (budući da počivaju na različitim principima), upotreba dva analitička postupka donekle rješava problem relativno malog broja ispitanika karakteriziranih brojnim parametrima te ovećeg broja mogućih glikana IgG-a. Svaka metoda donosi svoje prednosti i daje svoj doprinos cjelovitoj slici glikana u kroničnom GvHD-u. UPLC analizira oslobođene glikane IgG-a, uključuje glikane i Fc i Fab dijela IgG-a te pruža uvid u izomerne glikane koje LC/MS ne razlikuje. Analiza LC/MS-om temelji se na tripsiniziranim Fc glikopeptidima IgG te omogućuje diskriminaciju podklasa IgG-a (IgG1, IgG2+IgG3 i IgG4)⁷⁷.

4.5.3.1. Izolacija imunoglobulina G i određivanje njegove koncentracije

Imunoglobulin G izoliran je iz uzoraka krvne plazme ispitanika afinitetnom kromatografijom pomoću proteina G vezanog na monolitne kromatografske kolonice u mikrotitarskim pločicama s 96 jažica (Bia Separations, Ajdovščina, Slovenija) uz korištenje vakuumske pumpe. Prije nanošenja uzoraka protein G pločica je pripravljena za eksperiment ispiranjem s 2 mL ultra čiste vode ($18 \text{ M}\Omega \text{ cm}$ pri 25°C), 2 mL 1x koncentriranog pufera PBS pH 7,4 ($137 \text{ mmol L}^{-1} \text{ NaCl}$; $2,7 \text{ mmol L}^{-1} \text{ Na}_2\text{HPO}_4$; $9,7 \text{ mmol L}^{-1} \text{ KH}_2\text{PO}_4$; $2,2 \text{ mmol L}^{-1} \text{ KCl}$; titrirano s NaOH do pH 7,4), 1 mL $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ HCOOH}$ pH 2,5; 2 mL 10x koncentriranog pufera PBS pH 6,6; te uravnotežena ispiranjem s 4 mL 1x koncentriranog pufera PBS pH 7,4.

Osim uzoraka bolesnika s kroničnim GvHD-om (američkih i hrvatskih) i hrvatskih kontrolnih ispitanika, na pločice za izolaciju dodani su i alikvoti standardnog uzorka plazme (po $50 \mu\text{L}$) i ostavljena prazna mjesta kao negativna kontrola (eng. *blank*) na položaje na pločici unaprijed određene postupkom randomizacije. Standardni uzorak plazme je plazma sakupljena od većeg broja zdravih dobrovoljaca (pozitivna kontrola). Ukupno su korištene četiri pločice za izolaciju čiji je raspored prikazan na Slici 9.

Otopljeni uzorci plazme (po $50 \mu\text{L}$) su centrifugirani 3 minute pri 13 400 rpm (centrifuga miniSpin, Eppendorf), razrijeđeni 1x koncentriranim puferom PBS pH 7,4 (1:7 (v/v)) te filtrirani kroz $0,45 \mu\text{m}$ GHP AcroPrep filter pločicu s 96 jažica upotrebom vakuum uređaja. Filtrirani uzorci seruma nanoseni su na protein G pločicu, te isprani tri puta s 2 mL 1x koncentriranog pufera PBS pH 7,4 kako bi se uklonili nevezani proteini. Vezani IgG je eluiran s protein G pločice ispiranjem s 1 mL $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ HCOOH}$ te neutraliziran s $170 \mu\text{L}$ $1 \text{ mol L}^{-1} \text{ NH}_4\text{HCO}_3$. Nakon upotrebe, pločica je regenerirana ispiranjem i pohranjena na 4°C . Svakom eluatu izmjerena je koncentracija IgG-a mjerenjem apsorbancije pri 280 nm korištenjem spektrofotometra NanoDrop 8000 (Thermo Scientific).

| PLOČICA 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|-----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| A | stand 15 | 181_USA | 209_USA | 24_CRO | 95_USA | 102_CRO | 222_USA | 117_USA | 25_CRO | stand 6 | 112_USA | 291_USA |
| B | 287_USA | 131_CRO | 43_USA | 296_USA | 8_CRO | 270_USA | C9005_USA | stand 20 | 137_USA | C9001_USA | stand 41 | 87_CRO |
| C | 36_USA | 14_USA | 176_USA | 44_USA | 200_USA | 71_USA | 243_USA | 306_USA | stand 38 | 118_USA | 174_USA | 328_USA |
| D | 265_USA | 218_USA | 106_CRO | 241_USA | 337_USA | 167_USA | 249_USA | 133_CRO | 312_USA | 266_USA | 96_USA | 268_USA |
| E | 143_USA | 155_USA | stand 32 | 73_USA | 311_USA | 320_USA | blank 3 | 248_USA | 140_USA | 30_USA | 106_USA | stand 10 |
| F | 172_USA | 134_USA | 108_USA | stand 27 | 294_USA | stand 19 | 121_USA | 18_CRO | 77_CRO | 132_USA | 163_USA | 317_USA |
| G | 4_CRO | 114_USA | 66_USA | 35_USA | 315_USA | 80_USA | 159_USA | 55_USA | 256_USA | 27_CRO | 94_USA | 216_USA |
| H | 98_CRO | stand 30 | 318_USA | 170_USA | C2798_USA | 107_USA | 63_CRO | 81_USA | C146_USA | 60_USA | 75_CRO | 108_CRO |
| PLOČICA 2 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| A | stand 29 | 314_USA | 2_USA | 85_USA | stand 8 | 111_USA | 282_USA | 78_CRO | 66_CRO | 196_USA | 105_USA | C9002_USA |
| B | 79_USA | 9_USA | 136_USA | 94_CRO | 319_USA | 166_USA | 309_USA | stand 18 | 307_USA | 113_USA | 283_USA | 179_USA |
| C | C64_USA | 1_CRO | 293_USA | 129_USA | 184_USA | 31_USA | 194_USA | 321_USA | 37_USA | 207_USA | 133_USA | 84_CRO |
| D | 9_CRO | stand 43 | 26_CRO | 231_USA | 40_USA | 34_CRO | 305_USA | 211_USA | 186_USA | 62_CRO | 212_USA | 131_USA |
| E | 82_USA | 285_USA | 180_USA | 280_USA | 72_USA | 119_USA | 36_CRO | 199_USA | 87_USA | stand 34 | blank 1 | stand 2 |
| F | 123_USA | 230_USA | 127_CRO | 255_USA | 205_USA | 300_USA | 38_USA | 235_USA | 325_USA | 284_USA | 191_USA | 135_USA |
| G | 225_USA | 339_USA | stand 37 | 213_USA | 295_USA | 220_USA | 157_USA | 23_USA | stand 7 | 77_USA | 63_USA | 118_CRO |
| H | 20_CRO | 120_CRO | 244_USA | stand 26 | 29_CRO | stand 22 | stand 12 | 260_USA | 232_USA | 329_USA | 30_CRO | 78_USA |
| PLOČICA 3 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| A | stand 39 | 277_USA | 13_USA | 178_USA | 187_USA | 31_CRO | 3_CRO_1 | 336_USA | 334_USA | 122_USA | 171_USA | 127_USA |
| B | 21_CRO | 152_USA | 52_USA | 182_USA | 21_USA | 271_USA | 165_USA | 223_USA | 150_USA | 324_USA | 145_USA | 12_CRO |
| C | 190_USA | 247_USA | 102_USA | stand 1 | 32_USA | 124_USA | C9003_USA | 101_USA | 183_USA | 3_USA | C9004_USA | 175_USA |
| D | 134_CRO | 22_CRO | 257_USA | 169_USA | 121_CRO | 215_USA | 104_CRO | 242_USA | 130_CRO | stand 28 | 107_CRO | 99_USA |
| E | 214_USA | stand 21 | stand 14 | 19_USA | 138_USA | 138_CRO | 297_USA | stand 35 | 259_USA | 258_USA | 29_USA | 54_USA |
| F | 8_USA | 68_USA | 14_CRO | 246_USA | 290_USA | 267_USA | 83_USA | 130_USA | blank 4 | 51_CRO | stand 9 | 7_USA |
| G | 139_USA | 332_USA | 100_USA | 146_USA | 342_USA | stand 16 | stand 24 | 162_USA | 34_USA | 299_USA | 298_USA | stand 40 |
| H | 322_USA | 96_CRO | 201_USA | 81_CRO | stand 4 | 308_USA | 120_USA | 3_CRO_2 | 100_CRO | 41_USA | 237_USA | 217_USA |
| PLOČICA 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| A | 234_USA | 16_CRO | 26_USA | 109_CRO | 335_USA | 49_CRO | 198_USA | 55_CRO | 252_USA | 331_USA | 236_USA | 85_CRO |
| B | 197_USA | 254_USA | 103_USA | 185_USA | 40_CRO | 76_USA | 239_USA | 316_USA | 27_USA | 292_USA | stand 3 | 289_USA |
| C | stand 25 | 229_USA | stand 31 | 221_USA | 98_USA | stand 5 | 86_USA | 135_CRO | stand 11 | 95_CRO | 142_USA | 4_USA |
| D | 195_USA | stand 13 | 233_USA | 326_USA | 67_CRO | 84_USA | 147_CRO | 193_USA | 310_USA | 304_USA | 264_USA | 272_USA |
| E | 128_USA | 56_USA | 5_CRO | 251_USA | 210_USA | 279_USA | 144_USA | 253_USA | 168_USA | 262_USA | 64_CRO | 206_USA |
| F | 71_CRO | 286_USA | 57_USA | 70_USA | 58_USA | 141_CRO | 269_USA | 173_USA | 97_USA | stand 17 | 90_USA | stand 42 |
| G | 330_USA | 67_USA | 338_USA | 75_USA | blank 2 | 50_USA | C9000_USA | stand 23 | 303_USA | 273_USA | 24_USA | 101_CRO |
| H | 161_USA | 177_USA | 149_USA | stand 36 | 281_USA | C228_USA | stand 33 | 1_USA | 23_CRO | 224_USA | 263_USA | 74_USA |

Slika 9. Prikaz rasporeda uzoraka na pločici prilikom analize glikana IgG-a. Stand_XX - alikvoti standardnog uzorka plazme, blank – prazne jačice, negativna kontrola. Skraćenica USA nakon broja označava uzorak američkog ispitanika, a skraćenica CRO hrvatskog.

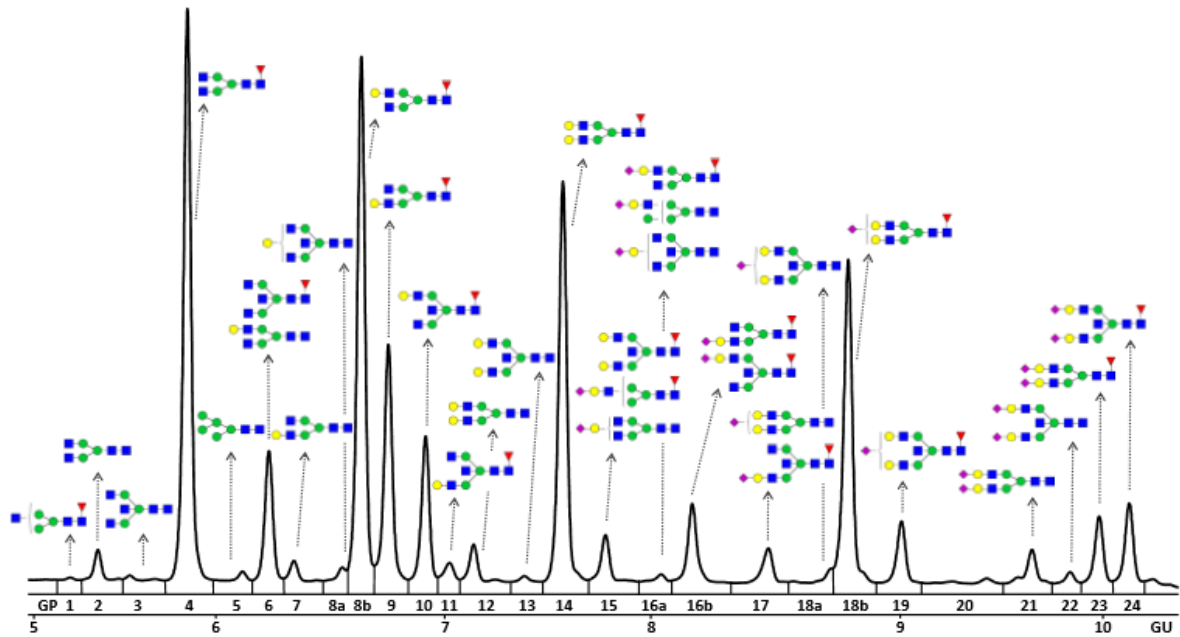
Za tekućinsku kromatografiju alikvotirano je 300 μ L IgG eluata, osušeno u vakuum centrifugi (Thermo Scientific vakuum koncentrador Savant SC210A) i spremljeno na -20°C do upotrebe. Za masenu spektrometriju alikvotirano je po 40 μ L od svakog eluata i pohranjeno u zamrzivač (-20°C) do analize.

4.5.3.2. Analiza glikozilacije imunoglobulina G postupkom tekućinske kromatografije ultra visoke razlučivosti (UPLC)

Osušenom odmrznutom eluatu dodaje se 30 μ L 1.33% natrijev dodecil-sulfata (SDS). Nakon temeljite resuspenzije uzorci se inkubiraju 10 min na 65°C radi denaturacije. Nakon hlađenja slijedi inkubacija s 10 μ L Igepala kako bi se deaktivirao preostali suvišak SDS-a te spriječila denaturacija PNGaze F. Svakom uzorku (10 μ L) dodaje se smjesa 5x PBS-a s 0,12 μ L PNGaze F. Ovaj enzim katalizira otpuštanje

N-vezanih oligosaharida. Uzorci se resuspendiraju i stavljaju na inkubaciju 18 sati na 37°C. Oslobođeni N-glikani obilježavaju se fluorescentnom bojom 2-aminobenzamid (2-AB). Smjesa za obilježavanje priprema se otapanjem 2-AB (0,48 mg) i reducensa 2-pikolin borana (1,12 mg) u 25 µL 30% smjese octene kiseline i dimetil sulfoksida (DMSO) po uzorku. Svakom uzorku dodaje se 25 µL smjese za obilježavanje. Nakon resuspenzije slijedi inkubacija 2 sata na 65°C. Fluorescentno obilježene glikane je potrebno pročitati od viška fluorescentne boje, neobilježenih glikana, proteina i suviška reagensa ekstrakcijom na čvrstoj fazi temeljenoj na hidrofilnim interakcijama (eng. HILIC-SPE) na 0,45 µm GHP AcroPrep filter pločici s 96 jažica. Obilježeni glikani zaostaju na filter pločici nakon ispiranja acetonitrilom (ACN) s koje se eluiraju ultra čistom vodom i prikupljaju u pločice za analizu koje se do korištenja čuvaju na -20°C.

Fluorescentno obilježeni pročišćeni glikani analizirani su tekućinskom kromatografijom ultra visoke učinkovitosti temeljene na hidrofilnim interakcijama (HILIC-UPLC) na instrumentu Acquity UPLC (Waters) pod kontrolom programa *Empower 2*. Za razdvajanje je korištena kolona Acquity BEH Glycan (Waters) duljine 100 mm i unutarnjeg promjera 2,1 mm te veličine čestica 1,7 µm. Pokretnu fazu čini 100 mmol L⁻¹ amonijevog formijata pH 4,4 kao otapalo A i acetonitril kao otapalo B uz linearni gradijent od 25% do 38% volumnog udjela otapala A pri protoku od 0,4 mL min⁻¹. Ukupno trajanje analize pojedinog uzorka bilo je 34 minute. Fluorescentno obilježeni glikani detektirani su pri valnoj duljini pobude od 250 nm, i valnoj duljini emisije od 428 nm. Kromatogrami su obrađeni programom automatskom metodom integriranja nakon čega je svaki kromatogram ručno ispravljen kako bi svi uzorci bili integrirani jednako. Svaki kromatogram sastoji se od 24 pika (Slika 10.). Udio površine svakog pika izražen je kao postotak ukupne površine svih pikova koji odgovaraju glikanskim strukturama. Kromatografski pikovi odgovaraju glikanskim strukturama prikazanim u Tablici 2.



Slika 10. Kromatografski profil N-glikana IgG-a razdvojenih u 24 kromatografska pika (GP1 do GP24) metodom tekućinske kromatografije (UPLC). Prikazane su glavne glikanske strukture koje odgovaraju svakom piku (opisane u Tablici 2.). Zeleni krug – Man, plavi kvadrat – GlcNAc, ljubičasti romb – S, žuti krug – Gal, crveni trokut – F.

U svim UPLC kromatogramima integrirana su 24 kromatografska pika, čije površine su normalizirane na način da je površina svakog pika podijeljena s ukupnom površinom svih pikova u kromatogramu (eng. *total area normalization*), čime je određen udio površine koji pojedini kromatografski pik zauzima u ukupnom kromatogramu, izražen u obliku postotka. Svaki kromatogram prolazi postupak kontrole kvalitete pomoću replikata i standarda gdje se uslijed većih nedostataka (pr. veći broj kromatografskih pikova, nemogućnost integriranja pikova) isključuju iz analize, ponajviše zbog rizika od možebitne kontaminacije.

Osim analize udjela koji svaki od 24 kromatografska glikanska pika zauzima u ukupnom glikomu IgG-a, određeni su i dodatni derivirani parametri koji predstavljaju udio skupine glikana sličnih strukturnih obilježja u ukupnom glikomu IgG-a (Dodatak 1, Tablica D1).

Tablica 2. Sastav 24 kromatografska pika (direktno mjerenih parametara) IgG glikoma metodom tekućinske kromatografije.

| Kromatografski pik | Glikanska struktura | Kromatografski pik | Glikanska struktura |
|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| GP1 | FA1 | GP13 | A2BG2 |
| GP2 | A2 | GP14 | FA2G2 |
| GP3 | A2B | GP15 | FA2BG2 |
| GP4 | FA2 | GP16 | FA2G1S1 |
| GP5 | M5 | GP17 | A2G2S1 |
| GP6 | FA2B | GP18 | FA2G2S1 |
| GP7 | A2G1 | GP19 | FA2BG2S1 |
| GP8 | FA2[6]G1 | GP20 | nije poznato |
| GP9 | FA2[3]G1 | GP21 | A2G2S2 |
| GP10 | FA2[6]BG1 | GP22 | A2BG2S2 |
| GP11 | FA2[3]BG1 | GP23 | FA2G2S2 |
| GP12 | A2G2 | GP24 | FA2BG2S2 |

Kratice: GPXX – glikanski pik (eng. *glycan peak*, GP), XX – broj između 1 i 24. F – fukoza vezana na unutarnji GlcNAc jezgre glikana, Mx – broj (x) Man vezan na GlcNAc-e jezgre glikana, Ax – broj (x) antena, B – račvajući GlcNAc vezan na β 1–3-vezanu Man, Gx – broj (x) β 1–4-vezanih Gal na antenama, [3]G1 i [6]G1 Gal vezana na antenu β 1–3- ili β 1–6-vezane Man, Sx – broj (x) sijalinskih kiselina vezanih na Gal.

4.5.3.3. Analiza glikozilacije imunoglobulina G postupkom tekućinske kromatografije spregnute spektrometrijom mase (LC/MS)

Nakon odmrzavanja izoliranog IgG-a, uzorcima je dodan tripsin (200 ng tripsina (Worthington, USA) na 25 µg IgG) te su stavljeni na inkubaciju (37°C) preko noći. Korištenjem tripsina dobivaju se peptidi na kojima su vezani intaktni glikani, a koji se mogu pouzdano analizirati masenim spektrometrom. Razlike u masama glikana vezanih na svaki od peptida, ukazuju na razlike u glikozilacijskim profilima za svaki od uzoraka. Glikopeptidni fragmenti su polarni i vežu se na čestice silike što omogućuje njihovo pročišćavanje obrnuto faznom ekstrakcijom na Chromabond C-18 silika česticama. Prije pročišćavanja, C-18 čestice se kondicioniraju smjesom 80% ACN i 0,1% trifluoroacetatna kiseline (TFA). Uzorci se razrijede 10 puta s 0,1% TFA te nanesu na pločicu s prekondicioniranim C-18 česticama. Nakon inkubacije (2 min), višak tekućine odstrani se uz pomoć vakuum pumpe. Nakon sušenja, zaostali glikopeptidi eluiraju se s 200 µL ACN + 0,1% TFA uz inkubaciju (2 min) i centrifugiranje (5 minuta, od 300 do 800 okretaja/min). Eluat se isuši centrifugiranjem s vakuumom i pohrani u zamrzivač do analize.

Pripremljeni uzorci glikopeptida Fc fragmenta IgG-a analizirani su na nanoAcquity UPLC-u (Waters, Milford, MA, SAD) povezanim s CompactTOF-Q spektrometrom mase (BrukerDaltonics, Bremen, Njemačka). Ova metoda skraćeno se naziva LC-ESI-MS (eng. *liquid chromatography – electrospray ionisation - mass spectrometry*). Alikvot uzorka (9 µL) unesen je u pretkolonu Acclaim PepMap100 C8 (Thermo Scientific, Waltham, MA, SAD) i pročišćen s 0,1% TFA (otapalo A) tijekom 1 minute uz protok od 40 µL /min. Separacija glikopeptida izvršena je na HALO C18 nano-LC koloni (150mm×100mmi.d., 2.7 mm HALO čestice s porama od 90 Å; Advanced Materials technology, Wilmington, NC, SAD). Gradijentno eluiranje s kolone provedeno je gradijentom koncentracija acetonitrila - otapala B od 18% do 25% (80% ACN) tijekom 3,5 min, uz protok brzine 1 µL/ min i temperaturu kolone od 30°C. Spektar masa sniman je u području omjera mase i naboja (m/z) od 200 do 1900 i frekvencijom od 0,5 Hz. Upravljanje instrumentima i ekstrakcija podataka izvedeni su HyStar programom (verzija 3.2).

Ovom analizom odvajaju se podklase IgG protutijela, no nije moguće razlikovati IgG2 i IgG3 budući da tripsinizacijom nastaju identični glikopeptidni fragmenti. Signali su

identificirani prema ranije objavljenim izračunatim m/z vrijednostima IgG glikopeptida⁷⁸. Glikanske strukture vezane na Fc fragment IgG-a prikazane su na Slici 11.

Za svaku podklasu izračunate su razine biološki značajnih obilježja glikanske strukture (derivirani parametri): fukozilacije, račvujućeg GlcNAc-a, agalaktozilacije, monogalaktozilacije, digalaktozilacije i sijalinizacije prema formulama priloženim u Tablici 3.

| | | | |
|-------|--|-------|--|
| G0 | | G1NS | |
| G0F | | G1S | |
| G0FN | | G2 | |
| G0N | | G2F | |
| G1 | | G2FN | |
| G1F | | G2FNS | |
| G1FN | | G2FS | |
| G1FNS | | G2N | |
| G1FS | | G2NS | |
| G1N | | G2S | |

Slika 11. Moguće kombinacije glikanskih struktura vezanih na IgG (Fc) protein. Zeleni krug – Man, plavi kvadrat – GlcNAc, ljubičasti romb – S, žuti krug – Gal, crveni trokut – F. Prilagođeno prema Pezer et al. 2016.⁷⁹

Tablica 3. Formule za izračunavanje razina biološki značajnih obilježja glikanske strukture (deriviranih parametara).

| Značajno obilježje IgG glikanske strukture | Opis | Formula |
|--|--|--|
| Agalaktozilacija | Udio agalaktoziliranih struktura u glikanima podklase IgG-a | $G_0 = G_0 + G_0F + G_0FN + G_0N$ |
| Monogalaktozilacija | Udio monogalaktoziliranih struktura u glikanima podklase IgG-a | $G_1 = G_1 + G_1F + G_1FN + G_1FNS + G_1FS + G_1N + G_1NS + G_1S$ |
| Digalaktozilacija | Udio digalaktoziliranih struktura u glikanima podklase IgG-a | $G_2 = G_2 + G_2F + G_2FN + G_2FNS + G_2FS + G_2N + G_2NS + G_2S$ |
| Račvajući GlcNAc | Udio struktura s računjućim GlcNAc-om u glikanima podklase IgG-a | $N = G_0FN + G_0N + G_1FN + G_1FNS + G_1N + G_1NS + G_2FN + G_2FNS + G_2N + G_2NS$ |
| Sijalizacija | Udio sijaliniziranih struktura u glikanima podklase IgG-a | $S = G_1FNS + G_1FS + G_1NS + G_1S + G_2FNS + G_2FS + G_2NS + G_2S$ |

Kratice: broj galaktoza (G₀, G₁, G₂), fukoza (F), računjući GlcNAc (N) i sijalinska kiselina (S) u glikanskoj strukturi.

4.6. Etička odobrenja

Svi uključeni bolesnici i kontrolni ispitanici potpisali su informirani pristanak prethodno odobren od etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (za ispitanike iz KBC Zagreb), odnosno od Etičkog povjerenstva NCI/NIH (za ispitanike iz NIH, SAD).

4.7. Statistička analiza

Eksperimentalni dizajn proveo se primjerenim metodama (poput randomizacije) gdje su se u obzir uzeli kao izrazito važni parametri spol i godine. Rezultati eksperimenta prošli su kroz provjeru kvalitete pomoću replikata i standarda prije same statističke obrade.

U statističkoj obradi dobivenih rezultata koristila su se prikladna numerička obilježja deskriptivne statistike (medijan, raspon, najveća i najmanja vrijednost). Demografska

obilježja i laboratorijski parametri američkih bolesnika naspram hrvatskih, kao i hrvatskih bolesnika naspram kontrolnih ispitanika testirana su prikladnim metodama (χ^2 test za kategorijske, i Mann-Whitney U test za kvantitativne parametre).

Za testiranje hipoteza i otkrivanje značajnih glikanskih struktura u američkoj populaciji, za obje laboratorijske analize, izvršena je univarijatna analiza neparametarskom metodom Wilcoxon testa budući da glikani IgG-a često odstupaju od normalne (Gaussove) raspodjele. Rezultati su smatrani značajnima ukoliko je p-vrijednost bila manja od 0,05^{80,81}. Razina značajnosti za vrijednost p je korigirana prema Bonferronijevoj korekciji za višestruka testiranja.

Odabrane statističke metode prikladne su za analizu problema nevelikog broja uzoraka naspram relativno većeg broja parametara (obilježja bolesti i mogućih glikanskih struktura). Populacija kontrolnih uzoraka američkih cGvHD ispitanika bila je premala za dobivanje pouzdanih rezultata te je isključena iz konačne analize.

Parametri logističke regresije

Za analizu diskriminacijskog potencijala glikana koristila se logistička regresija. Zbog manjeg broja ispitanika i zapreka višestrukog ispitivanja, za potrebe statističke analize logističkom regresijom ljestvice težine (stupnja) i aktivnosti bolesti svodile su se na manji broj kategorija:

A) Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a prema NIH ocjenama cGvHD-a

Ispitanici su podijeljeni u dvije kategorije. Američki ispitanici formirali su dvije skupine: (1) bolesnici s utvrđenim blagim i umjerenim oblikom cGvHD-a i (2) bolesnici s teškim oblikom prema NIH cGvHD ocjenama. Hrvatski ispitanici podijeljeni su u dvije skupine: (1) kontrolna skupina, bez cGvHD-a i (2) skupina s kroničnim GvHD-om (blagi, umjereni i teški oblik prema NIH cGvHD ocjenama).

B) Aktivnost kroničnog GvHD-a

B1) Klinički dojam o aktivnosti bolesti

Bolesnici američke i hrvatske populacije podijeljeni su u dvije skupine prema kliničkom dojmu aktivnosti bolesti: 1) aktivna bolest u slučajevima kada je klinički dojam bio da je bolest aktivna ili vrlo aktivna neovisno o stupnju sistemske ili

topikalne terapije, te 2) neaktivna bolest neovisno o primanju sistemske ili topikalne imunosupresije

B2) Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije

Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine. Prvu skupinu činili su bolesnici bez sistemske imunosupresije ili s blagim intenzitetom sistemske imunosupresije, a drugu skupinu bolesnici s umjerenim ili visokim intenzitetom sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije.

B3) Terapijska namjera u trenutku evaluacije

Prvu skupinu činili su oni bolesnici kojima je sistemska terapija smanjena ili je ostala nepromijenjena budući da je primjećeno poboljšanje ili je bolest ocijenjena stabilnom. Drugu skupinu činili su bolesnici za koje je procijenjeno da je bolest u pogoršanju odnosno da sistemsku terapiju treba zamijeniti ili ukinuti zbog nedostatka odgovora.

Nakon izgradnje početnih modela logističke regresije glikanskih mjerenja, zbog izrazite koreliranosti kao i nevelikog broja uzoraka koristila se metoda analize glavnih komponenti (eng. *principal component analysis*, PCA) za odabir glikanskih komponenti (*glycansPC*) za izgradnju daljnjih modela. PCA metoda stvara nove kondenzirane varijable, linearne kombinacije izvornih, s (često) minimalnim gubitkom informacija, koje po definiciji nisu korelirane⁸². Broj glavnih komponenti izabran je kao minimalni broj komponenti potreban za opisivanje barem 70% ukupne varijabilnosti. Budući da je broj uzoraka nevelik, a broj glikanskih parametra ≥ 24 može se dogoditi da model nije dobro definiran (algoritam ne konvergira ili daje krive rezultate). Za prikaz koreliranosti varijabli koristila se VIF (eng. *variance inflation factor*) mjera.

Za potrebe statističke analize logističkom regresijom, velik broj prikupljenih laboratorijskih parametara reduciran je kako slijedi: pretragom literature identificirani su laboratorijski parametri od interesa (broj eozinofila, C3, C4 te markeri upale: albumin, CRP i broj trombocita⁴⁸) dok je ostatak laboratorijskih parametara metodom glavnih komponenti sveden na nekorelirane varijable (*labsPC*).

ROC krivulje i diskriminativni model

Po analizi logističkom regresijom u američkoj populaciji koristila se analiza ROC krivuljama (eng. *receiver operator characteristic*) za parametre težine (NIH ocjene) cGvHD-a pojedinih organskih sustava te za parametre aktivnosti bolesti. ROC krivuljama se opisuju promjene u osjetljivosti i specifičnosti za pojedinačnu pretragu te usporedbu učinkovitosti dijagnostičke pretrage. Površina ispod ROC krivulje veća od 0,9 ukazuje na izvrstan model, dok se površina od 0,8-0,9 smatra vrlo dobrom⁸¹. Kod savršene pretrage područje ispod krivulje je 1,0 (gornji lijevi ugao grafa), a osjetljivost i specifičnost iznose 100%. ROC krivuljama uspoređeni su model građen pomoću laboratorijskih parametara, model građen isključivo na glikanskim mjerenjima i model u kojemu su laboratorijski parametri nadograđeni glikanima.

Za analizu diskriminativnog potencijala glikana uparenih hrvatskih ispitanika (cGvHD bolesnici naspram kontrolnih ispitanika) izgrađeni su modeli logističke regresije za svaki glikan i za glikanske parametre zajedno. Model sa samim glikanskim parametrima zbog velike koreliranosti može imati značajno krive procjene standardnih pogrešaka (pa time i p-vrijednosti). Stoga je nakon modela logističke regresije izgrađenih za svaki glikan (1) te glikanske parametre zajedno (2), izgrađen model za glikanske strukture pomoću PCA metode (3). Iduće je izgrađen model s laboratorijskim parametrima ispitanika u trenutku pristupanja studiji (4). Takav model omogućuje usporedbu prediktivnih mogućnosti, potvrdu literaturnih podataka te omogućuje daljnju procjenu koliko glikanske strukture doprinose prediktivnosti modela. Izdvojeni značajni laboratorijski parametri (4) u kombinaciji sa značajnim glikanskim parametrima (3) korišteni su za izgradnju krajnjeg modela (5) za diskriminaciju cGvHD-a. Korekcijom originalnog izbora potencijalnih diskriminativnih glikanskih kandidata (1) pomoću laboratorijskih parametara koje je model (4) izdvojio kao značajne ($p < 0,05$) identificirani su glikani za koje je opravdano pretpostaviti da imaju značajnu ulogu u diskriminacijskoj analizi.

5. Rezultati

5.1. Karakteristike ispitanika

5.1.1. Karakteristike američkih ispitanika (NIH)

Pregled demografskih karakteristika američkih cGvHD bolesnika, kao i karakteristika njihove bolesti prikazan je u Tablici 4.

Od inicijalno uključena 262 uzorka američkih cGvHD bolesnika, 20 uzoraka je eliminirano iz daljnje analize rezultata zbog kontaminacije uzorka (2) ili nezadovoljavajuće kvalitete uzorka i/ili preniske koncentracije IgG-a (18). Od preostala 242 uzorka američkih bolesnika s kroničnim GVHD-om iz daljnje analize isključeni su oni koji su primali IVIg unutar tri mjeseca prije vađenja krvi za istraživanje, tako da je u završnu analizu uključeno 213 američkih bolesnika s kroničnim GVHD-om: 92 žene (43,2%) i 121 muškarac (56,8%). Medijan dobi ispitanika pri ulasku u studiju bio je 45 (raspon 5-71) godina. Medijan vremena prošlog od transplantacije do uključanja u studiju iznosio je 1136 (raspon 131-7746) dana, od transplantacije do dijagnoze kroničnog GvHD-a 233 (raspon 41-4325) dana i od dijagnoze bolesti do uključanja u studiju 756 (raspon 0-6545) dana. Većina ispitanika transplantaciji je podvrgnuta zbog leukemije (64,8%) ili limfoproliferativne bolesti (28,2%), pri čemu je njih 56,8% prošlo mijeloablativno kondicioniranje. Srodnog darivatelja krvotvornih matičnih stanica imalo je 128 ispitanika (60,1%). Podjednak broj ispitanika imao je ženskog (43,7%), odnosno muškog darivatelja (48,8%), pri čemu kod dijela darivatelja nije bio poznat spol (7,5%). Izvor krvotvornih matičnih stanica u većini slučajeva bio je iz periferne krvi darivatelja (77,9%).

Prethodni akutni GvHD zabilježen je kod 141 cGvHD ispitanika (66,2%) te je kod njih nastup kroničnog GvHD-a opisan kao progresivan (36,6%) ili mirujuć (29,6%). Kod većine ispitanika (85,9%) bolest je klasificirana kao klasična. Medijan linija sistemske terapije iznosio je 4 (raspon 0-9). U trenutku evaluacije umjereni intenzitet imunosupresije primalo je 32,4%, a jaki intenzitet imunosupresije 37,5% bolesnika. U svega 23,9% ispitanika nije bila potrebna modifikacija sistemske terapije, dok je sistemska imunosupresivna terapija mijenjana zbog različitih indikacija: zbog pogoršanja bolesti (28,2%), nedostatka odgovora na terapiju (15,5%), zbog poboljšanja bolesti (9,9%), ili zbog toksičnog djelovanja terapije (6,1%). U 93

ispitanika nije zabilježen klinički dojam aktivnosti bolesti, dok je u većini ostalih slučajeva prevladavao dojam aktivne bolesti (101 ispitanik). Najzahvaćeniji organski sustavi s kroničnim GvHD-om bili su oči (77,9%), pluća (77%) i koža (76,5%), a slijede ih usta (66,2%), zglobovi/fascije (61%), jetra (52,1%) i probavni sustav (43,2%). Kod 53 (57,6%) bolesnice potvrđeni je kronični GvHD genitalnog trakta. Kod većine ispitanika ukupni kronični GvHD ocijenjen je kao teški (73,7%) ili umjereni (24,4%). Medijan prosječne ocjene bolesti iznosio je 1,13 (raspon 0,13-2,14). Broj zahvaćenih organskih sustava s kroničnim GvHD-om kretao se između 1 i 8, s medijanom 5.

Tablica 4. Karakteristike američkih cGvHD bolesnika.

| Demografske karakteristike cGvHD bolesnika | | N | % |
|---|-------------------------------|-----------------|-------|
| Spol | Ženski | 92 | 43,2% |
| | Muški | 121 | 56,8% |
| Dob (godine) (medijan, raspon) | | 45 (5-71) | |
| Vrijeme od transplantacije do uključenja u studiju (dani) (medijan, raspon) | | 1136 (131-7746) | |
| Vrijeme od transplantacije do dijagnoze cGvHD (dani) (medijan, raspon) | | 233 (41-4325) | |
| Vrijeme od dijagnoze cGvHD do uključenja u studiju (dani) (medijan, raspon) | | 756 (0-6545) | |
| Primarna bolest | Leukemije* | 138 | 64,8% |
| | Limfoproliferativne bolesti** | 60 | 28,2% |
| | Drugo*** | 15 | 7,0% |
| Mijeloablativno kondicioniranje | Da | 121 | 56,8% |
| | Ne | 89 | 41,8% |
| | Nepoznato | 3 | 1,4% |
| Srodnost darivatelja | Srodan | 128 | 60,1% |
| | Nesrodan | 85 | 39,9% |
| Spol darivatelja | Ženski | 93 | 43,7% |
| | Muški | 104 | 48,8% |
| | Nepoznato | 16 | 7,5% |
| Izvor krvotvornih matičnih stanica | Koštana srž | 41 | 19,3% |
| | Periferna krv | 166 | 77,9% |
| | Krv iz pupkovine | 6 | 2,8% |

| | | | |
|---|---|----------|----------|
| Prethodni akutni GvHD | Da | 141 | 66,2% |
| | Ne | 71 | 33,3% |
| | Nepoznato | 1 | 0,5% |
| Karakterizacija kroničnog GvHD-a | | N | % |
| Nastup cGvHD-a | <i>De novo</i> | 71 | 33,3% |
| | Progresivan | 78 | 36,6% |
| | Mirujući | 63 | 29,6% |
| | Nepoznato | 1 | 0,5% |
| Klasifikacija cGvHD-a | Klasičan | 183 | 85,9% |
| | Preklapajući | 27 | 12,7% |
| | Nepoznato | 3 | 1,4% |
| Linije sistemske terapije (medijan, raspon) | 4 (0-9) | | |
| Stupanj intenziteta imunosupresije | Nepostojeći | 46 | 21,6% |
| | Blagi | 18 | 8,4% |
| | Umjereni | 69 | 32,4% |
| | Jaki | 80 | 37,6% |
| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | Smanjiti sistemsku terapiju (poboljšanje) | 21 | 9,9% |
| | Ne mijenjati sistemsku terapiju (stabilna bolest) | 51 | 23,9% |
| | Povećati sistemsku terapiju (pogoršanje) | 60 | 28,2% |
| | Zamijeniti terapiju zbog toksičnosti | 13 | 6,1% |
| | Promijeniti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora | 31 | 14,5% |
| | Ukinuti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora | 2 | 1,0% |
| | Nepoznato/Nije primjenjivo | 35 | 16,4% |
| Klinički dojam aktivnosti cGvHD-a**** | Aktivna | 101 | 47,4% |
| | Neaktivna | 19 | 8,9% |
| | Nepoznato | 93 | 43,7% |
| Organski sustavi zahvaćeni cGvHD-om | Koža | 163 | 76,5% |
| | Usta | 141 | 66,2% |
| | Oči | 166 | 77,9% |
| | Jetra | 111 | 52,1% |
| | Probavni sustav | 92 | 43,2% |
| | Pluća | 164 | 77,0% |
| | Zglobovi i fascije | 130 | 61,0% |

| | | | |
|--|------------------------|-----|-------|
| | Genitalni trakt (žene) | 53 | 57,6% |
| Ukupna ocjena cGvHD-a | Blagi | 4 | 1,9% |
| | Umjereni | 52 | 24,4% |
| | Teški | 157 | 73,7% |
| Prosječna ocjena cGvHD-a (medijan, raspon) | 1,13 (0,13-2,14) | | |
| Broj organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om (medijan, raspon) | 5 (1-8) | | |

* U kategoriju „Leukemije“ uključene su akutna mijeloična leukemija, akutna limfoblastična leukemija, mijelodisplastični sindrom, kronična mijeloična leukemija i mijelofibroza.

**U kategoriju „Limfoproliferativne bolesti“ uključene su Hodgkinov i ne-Hodgkinov limfom, kronična limfocitna leukemija te multipli mijelom.

***U kategoriju „Drugo“ uključeni su sarkomi i imunodeficijencije, aplastična anemija, paroksizmalna noćna hemoglobinurija i ostale dijagnoze.

**** Klinički dojam o aktivnosti bolesti zabilježen je u 120 pacijenata: 101 bolesnik s aktivnom bolesti (medijan starosti 46,5, raspon 5-71) i 19 bolesnika s neaktivnom bolesti (medijan starosti 25, raspon 7-66).

Iz izvađene krvi ispitanika određeni su laboratorijski parametri čiji je pregled dan u Tablici 5.

Tablica 5. Laboratorijski parametri američkih cGvHD bolesnika.

| Laboratorijski parametri | Medijan (raspon) | Laboratorijski parametri | Medijan (raspon) |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|
| Sedimentacija eritrocita (mm/h) | 16 (1-113) | Aspartat aminotransferaza (U/L) | 31 (8-256) |
| Eritrociti ($\times 10^{12}/L$) | 4,10 (0,29-62,80) | Alanin aminotransferaza(U/L) | 40 (12-324) |
| Hemoglobin (g/L) | 126 (84-180) | Gama-glutamilttransferaza (U/L) | 81 (7-3077) |
| Hematocrit (L/L) | 0,39 (0,22-0,54) | Kreatin kinaza (U/L) | 56 (12-387) |
| Retikulociti ($\times 10^9 /L$) | 62,70 (1,74-443) | Laktat dehidrogenaza (U/L) | 212 (105-1078) |
| Leukociti ($\times 10^9 /L$) | 7,55 (2,28-31,30) | Kalcij (mmol/L) | 2,29 (1,54-2,84) |
| Limfociti ($\times 10^9 /L$) | 1,34 (0,15-9,79) | CRP (mg/L) | 18,75 (1,6-1600) |

| | | | |
|---|----------------------|-----------------------------|--------------------|
| Neutrofili (x10 ⁹ /L) | 4,85 (0,86-333,09) | Feritin (µg/L) | 409 (8-5604) |
| Eozinofili (x10 ⁹ /L) | 0,08 (0-91,07) | Ukupni kolesterol (mmol/L) | 5,28 (0,03-261,71) |
| Trombociti (x10 ⁹ /L) | 251 (24-663) | Trigliceridi (mmol/L) | 2,15 (0,33-9,46) |
| T limfociti (broj stanica) | 800 (56-6775) | HDL (mmol/L) | 1,47 (0,004-34,70) |
| Pomagački T limfociti (broj stanica) | 377,50 (14-2420) | LDL (mmol/L) | 3,03 (0,51-33,80) |
| Citotoksični T limfociti (broj stanica) | 330 (29-4833) | Beta 2 mikroglobulin (mg/L) | 2,10 (0,9-70,74) |
| B limfociti (broj stanica) | 114 (0-6307) | Ukupni proteini (g/L) | 65 (45-89) |
| NK stanice (broj stanica) | 180,5 (14-996) | Albumin (g/L) | 37 (21-300) |
| PV | 1,30 (0,36-6,36) | IgG (g/L) | 6,55 (0,98-33,8) |
| APTV (s) | 29,60 (13,1-190,34) | IgA (g/L) | 0,63 (0,05-4,81) |
| Glukoza (mmol/L) | 5,99 (0,07-83,11) | IgM (g/L) | 0,63 (0,06-6,47) |
| Bilirubin (µmol/L) | 8,55 (1,71-285,50) | Reumatoidni faktor (nmol/L) | 10 (10-288) |
| Ureja (mmol/L) | 5,71 (0,14-297,40) | C3 (g/L) | 1,35 (0,64-2,22) |
| Urat (µmol/L) | 255,76 (2,69-594,80) | C4 (g/L) | 0,28 (0,13-7,39) |
| Kreatinin (µmol/L) | 72,50 (1,71-583,57) | TSH (mIJ/L) | 1,36 (0,02-35,6) |
| Alkalna fosfataza (U/L) | 98 (27-1004) | PTH (pmol/L) | 4,28 (0,50-47,04) |

Kratice: PV- protrombinsko vrijeme, APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, CRP - C reaktivni protein, HDL – kolesterol, lipoprotein velike gustoće (eng. *high density lipoprotein*), LDL – kolesterol, lipoprotein male gustoće (eng. *low density lipoprotein*), IgG – imunoglobulin G, IgA – imunoglobulin A, IgM – imunoglobulin M, C3 – komponenta komplementa 3, C4 – komponenta komplementa 4, TSH – tireotropni hormon (eng. *thyroid-stimulating hormone*), PTH - paratiroidni hormon

5.1.2. Karakteristike hrvatskih ispitanika (KBC Zagreb)

U hrvatskoj kohorti ispitanika sudjelovalo je 30 bolesnika s potvrđenom dijagnozom kroničnog GvHD-a nakon aloPKMS i 30 osoba bez kroničnog GvHD-a nakon aloPKMS (kontrolna skupina), sparenih po spolu i dobi. Svaku skupinu činilo je 14 žena i 16 muškaraca.

Kao i u američkoj kohorti, nitko od analiziranih 30 cGvHD bolesnika i 30 kontrola nije primio IVIg unutar tri mjeseca prije uključenja u studiju.

Skupina cGvHD bolesnika nije se statistički razlikovala od kontrolne skupine po spolu (53,3% muškaraca), dobi (medijan 41,5 naspram 40,5 godina), primarnoj bolesti (76,7% leukemije), mijeloablativnom kondicioniranju (53,3% naspram 56,7%), srodnosti darivatelja (63,3% srodnih) i izvoru KMS za presadbu (periferna krv 53,3% naspram 50%). Kod cGvHD bolesnika zabilježen je značajno veći broj slučajeva akutnog GvHD-a nego u kontrola (70,0% naspram 26,7%; $p=0,001$). Medijan vremena od cGvHD dijagnoze do pristupanja studiji bio je 164 dana, većina bolesnika imala je teški (50%) ili umjereni (40%) oblik kroničnog GvHD-a. Za 50% bolesnika klinička procjena je ukazivala na aktivnu bolest u trenutku evaluacije, a 53,3% bolesnika je primalo sistemsku imunosupresiju. Bolesnici su imali značajno niži broj B limfocita ($p=0,027$), niži albumin ($p=0,005$) i vitamin D ($p=0,018$), kao i viši GGT ($p=0,004$), CRP ($p=0,040$) i beta 2 mikroglobulin ($p=0,049$) nego kontrole.

Pregled demografskih i laboratorijskih karakteristika hrvatskih cGvHD bolesnika i kontrola prikazan je u Tablici 6 i 7.

Tablica 6. Demografske karakteristike hrvatskih cGvHD bolesnika i kontrola.

| Demografske karakteristike | | Bolesnici | | Kontrolna skupina | |
|---|-----------------------------|---------------|-------|-------------------|-------|
| | | N | % | N | % |
| Spol | Ženski | 14 | 46,7% | 14 | 46,7% |
| | Muški | 16 | 53,3% | 16 | 53,3% |
| Dob (godine) (medijan, raspon) | | 41,5 (9-60) | | 40,5 (11-59) | |
| Vrijeme od transplantacije do uključenja u studiju (dani) (medijan, raspon) | | 466 (61-7853) | | 675,5 (190-3369) | |
| Vrijeme od transplantacije do dijagnoze cGvHD (dani) (medijan, raspon) | | 286 (54-3886) | | - | |
| Vrijeme od dijagnoze cGvHD do uključenja u studiju (dani) (medijan, raspon) | | 164 (1-7125) | | - | |
| Primarna bolest | Leukemije | 23 | 76,7% | 23 | 76,7% |
| | Limfoproliferativne bolesti | 3 | 10,0% | 4 | 13,3% |
| | Drugo | 4 | 13,3% | 3 | 10,0% |
| Mijeloablativno kondicioniranje | Da | 16 | 53,3% | 17 | 56,7% |
| | Ne | 14 | 46,7% | 13 | 43,3% |
| | Nepoznato | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% |

| | | | | | |
|---|---|----------|----------|----------|----------|
| Srodnost darivatelja | Srodan | 19 | 63,3% | 19 | 63,3% |
| | Nesrodan | 11 | 36,7% | 11 | 36,7% |
| Spol darivatelja | Ženski | 17 | 56,7% | 14 | 46,7% |
| | Muški | 11 | 36,7% | 13 | 43,3% |
| | Nepoznato | 2 | 6,7% | 3 | 10,0% |
| Izvor krvotvornih matičnih stanica | Koštana srž | 14 | 46,7% | 15 | 50,0% |
| | Periferna krv | 16 | 53,3% | 15 | 50,0% |
| | Krv iz pupkovine | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% |
| Prethodni akutni GvHD | Da | 21 | 70,0% | 8 | 26,7% |
| | Ne | 9 | 30,0% | 21 | 70,0% |
| | Nepoznato | 0 | 0,0% | 1 | 3,0% |
| Karakterizacija kroničnog cGvHD-a | | N | % | N | % |
| Nastup cGvHD-a | <i>De novo</i> | 9 | 30,0% | - | - |
| | Progresivan | 12 | 40,0% | - | - |
| | Miran | 9 | 30,0% | - | - |
| | Nepoznato | 0 | 0,0% | - | - |
| Klasifikacija cGvHD-a | Klasičan | 25 | 83,3% | - | - |
| | Preklapajući | 5 | 16,7% | - | - |
| | Nepoznato | 0 | 0,0% | - | - |
| Linije sistemske terapije (medijan, raspon) | 2 (0-4) | | | - | |
| Stupanj intenziteta imunosupresije | Nepostojeći | 14 | 46,7% | - | - |
| | Blagi | 1 | 3,0% | - | - |
| | Umjereni | 11 | 36,7% | - | - |
| | Jaki | 4 | 13,3% | - | - |
| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | Smanjiti sistemsku terapiju (poboljšanje) | 1 | 3,0% | - | - |
| | Ne mijenjati sistemsku terapiju (stabilna bolest) | 10 | 33,3% | - | - |
| | Povećati sistemsku terapiju (pogoršanje) | 8 | 26,7% | - | - |
| | Zamijeniti terapiju zbog toksičnosti | 0 | 0% | - | - |
| | Promijeniti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora | 0 | 0% | - | - |
| | Ukinuti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora | 0 | 0% | - | - |
| | Nepoznato/Nije primjenjivo | 11 | 36,7% | - | - |
| Klinički dojam aktivnosti cGvHD-a | Aktivna | 15 | 50,0% | - | - |
| | Neaktivna | 15 | 50,0% | - | - |

| | | | | | |
|--|------------------------|----|-------|---|---|
| | Nepoznato | 0 | 0,0% | - | - |
| Organski sustavi zahvaćeni cGvHD-om | Koža | 16 | 53,3% | - | - |
| | Usta | 12 | 40,0% | - | - |
| | Oči | 15 | 50,0% | - | - |
| | Jetra | 11 | 36,7% | - | - |
| | Probavni sustav | 5 | 16,7% | - | - |
| | Pluća | 15 | 50,0% | - | - |
| | Zglobovi i fascije | 7 | 23,3% | - | - |
| | Genitalni trakt (žene) | 5 | 35,7% | - | - |
| Ukupna ocjena cGvHD-a | Blagi | 3 | 10,0% | - | - |
| | Umjereni | 12 | 40,0% | - | - |
| | Teški | 15 | 50,0% | - | - |
| Prosječna ocjena cGvHD-a (medijan, raspon) | 0,57 (0,125-1,750) | | | - | - |
| Broj organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om (medijan, raspon) | 2 (1-6) | | | - | - |

Tablica 7. Usporedba laboratorijskih parametara hrvatskih ispitanika: a) cGvHD bolesnika i b) kontrola. Podebljane p-vrijednosti smatraju se statistički značajnima.

| Laboratorijski parametri | Aritmetička sredina (raspon) | p | Laboratorijski parametri | Aritmetička sredina (raspon) | P |
|-----------------------------------|--|-------|---------------------------------|--|--------------|
| Sedimentacija eritrocita (mm/h) | a) 33,70 (4-110) b) 23,00 (2-54) | 0,121 | Aspartat aminotransferaza (U/L) | a) 52,86 (16-164) b) 32,90 (19-134) | 0,083 |
| Eritrociti ($\times 10^{12}/L$) | a) 4,20 (2,65-6,18) b) 4,35 (3,19-5,15) | 0,265 | Alanin aminotransferaza (U/L) | a) 54,00 (8-215) b) 36,11 (12-114) | 0,064 |
| Hemoglobin (g/L) | a) 129,03 (81-157) b) 137,67 (104-174) | 0,072 | Gama-glutamilttransferaza (U/L) | a) 127,50 (9-1356) b) 35,18 (6-88) | 0,004 |
| Hematocrit (L/L) | a) 0,39 (0,24-0,47) b) 0,41 (0,30-0,52) | 0,146 | Kreatin kinaza (U/L) | a) 79,93 (18-217) b) 141,48 (43-760) | 0,058 |
| MCV | a) 93,14 (62,40-113,60) b) 92,85 (82,10-101,60) | 0,581 | Laktat dehidrogenaza (U/L) | a) 213,53 (118-399) b) 187,37 (131,267) | 0,052 |

| | | | | | |
|---|--|--------------|-----------------------------------|--|--------------|
| Retikulociti (x10 ⁹ /L) | a) 56,49 (0,07-210) b) 55,99 (0,03-181) | 0,441 | Kalcij (mmol/L) | a) 2,29 (1,84-2,47) b) 2,37 (2,21-2,55) | 0,072 |
| Leukociti (x10 ⁹ /L) | a) 6,99 (1,20-13,70) b) 6,36 (1,40-12,80) | 0,408 | Vitamin D (nmol/L) | a) 41,25 (8-91) b) 55,54 (23-108) | 0,018 |
| Limfociti (x10 ⁹ /L) | a) 2,22 (0,24-5,80) b) 2,19 (0,46-4,79) | 0,870 | CRP (mg/L) | a) 9,23 (0,30-8,40) b) 3,90 (0,30-19,40) | 0,040 |
| Neutrofili (x10 ⁹ /L) | a) 3,45 (0,42-9,45) b) 6,77 (0,78-106,10) | 0,660 | Feritin (µg/L) | a) 1275,4 (5- 6319) b) 753,5 (5,25-2807) | 0,379 |
| Eozinofili (x10 ⁹ /L) | a) 0,38 (0,06-3,75) b) 0,28 (0,04-2,98) | 0,717 | Ukupni kolesterol (mmol/L) | a) 5,39 (3,20-7,40) b) 5,03 (3-8) | 0,303 |
| Trombociti (x10 ⁹ /L) | a) 211,83 (17-370) b) 176,59 (35-263) | 0,083 | Trigliceridi (mmol/L) | a) 2,03 (0,84-4,11) b) 1,64 (0,50-3,05) | 0,100 |
| T limfociti (broj stanica) | a) 1622,93 (149-4582) b) 1525,14 (353-4118) | 1,000 | HDL (mmol/L) | a) 1,33 (0,35-2,75) b)1,32 (0,71-2,65) | 0,726 |
| Pomagački T limfociti (broj stanica) | a) 493,21 (31-1792) b) 546,14 (133-2034) | 0,555 | LDL (mmol/L) | a) 3,13 (0,98-5,18) b) 3,14 (1,37-5,05) | 0,869 |
| Citotoksični T limfociti (broj stanica) | a) 1080,83 (113-3886) b) 911,03 (132-3591) | 0,750 | Beta 2 mikroglobulin (mg/L) | a) 3,25 (1,40-8) b) 2,32 (1,20-5,40) | 0,049 |
| B limfociti (broj stanica) | a) 281,17 (0-1044) b) 436,52 (53-1396) | 0,027 | Ukupni proteini (g/L) | a) 66,13 (31-95) b) 71,04 (62-81) | 0,171 |
| NK stanice (broj stanica) | a) 222,28 (15-1069) b) 297,34 (48-1342) | 0,129 | Albumin (g/L) | a) 39,24 (22,2-47,6) b) 44,35 (36,90-51,90) | 0,005 |

| | | | | | |
|-------------------------|--|-------|-----------------------------|---|-------|
| PV | a) 1,08 (0,25-1,32) b) 1,29 (0,87-4,11) | 0,847 | IgG (g/L) | a) 9,87 (1,53-40,82) b) 10,86 (4,91-23,99) | 0,240 |
| APTV (s) | a) 25,35 (20,60-37,60) b) 25,35 (21,60-28,70) | 0,595 | IgA (g/L) | a) 1,24 (0,10- 3,79) b) 1,34 (0,36- 2,79) | 0,383 |
| Glukoza (mmol/L) | a) 5,39 (3,10-11,20) b) 4,94 (1,84-6,60) | 0,974 | IgM (g/L) | a) 1,03 (0,17-2,70) b) 1,07 (0,25-3,66) | 0,897 |
| Bilirubin (µmol/L) | a) 10,67 (3-47) b) 9,76 (3-25) | 0,813 | Reumatoidni faktor (nmol/L) | a) 14,37 (10-54) b) 36,07 (1,57-397,20) | 0,115 |
| Ureja (mmol/L) | a) 5,84 (2,40-12,70) b) 5,31 (2,04-12,10) | 0,453 | C3 (g/L) | a) 1,22 (0,58-1,68) b) 1,16 (0,48-2,28) | 0,173 |
| Urat (µmol/L) | a) 285,68 (188-446) b) 293,96 (150-448) | 0,577 | C4 (g/L) | a) 0,25 (0,10-0,48) b) 0,23 (0,10-0,45) | 0,268 |
| Kreatinin (µmol/L) | a) 92,29 (39-158) b) 84,66 (39-283) | 0,097 | TSH (mIJ/L) | a) 2,85 (0,08-10) b) 7,31 (0,05-100) | 0,650 |
| Alkalna fosfataza (U/L) | a) 117,13 (28-320) b) 96,41 (33-365) | 0,234 | PTH (pmol/L) | a) 3,76 (0,20-7,70) b) 4,36 (1,50-8,20) | 0,326 |

Kratice: MCV – prosječni volumen eritrocita (eng. *mean corpuscular volume*), PV – protrombinsko vrijeme, APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, CRP – C reaktivni protein, HDL – kolesterol, lipoprotein velike gustoće (eng. *high density lipoprotein*), LDL – kolesterol, lipoprotein male gustoće (eng. *low density lipoprotein*), IgG – imunoglobulin G, IgA – imunoglobulin A, IgM – imunoglobulin M, C3 – komponenta komplekta 3, C4 – komponenta komplekta 4, TSH – tireotropni hormon (eng. *thyroid-stimulating hormone*), PTH – paratiroidni hormon

5.1.3. Usporedba američkih i hrvatskih cGvHD bolesnika

Usporedba američkih i hrvatskih bolesnika s kroničnim GvHD-om sa statistički značajnim razlikama prikazana je u Tablici 8.

U američkih bolesnika statistički značajno više se koristila periferna krv kao izvor matičnih stanica (77,9% naspram 53,3%, $p=0,009$), kasnije su uključeni u studiju u odnosu na aloPKMS (vrijeme od transplantacije: 1136 naspram 466 dana, $p=0,001$) i dijagnozu cGvHD-a (vrijeme od dijagnoze cGvHD-a: 756 naspram 164 dana, $p<0,001$) te su primili više linija sistemske terapije za cGvHD (medijan 4 (raspon 0-9) naspram 2 (0-4), $p<0,001$) nego hrvatski bolesnici. Američki bolesnici primali su statistički značajno veći stupanj intenziteta sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije (37,5% naspram 12,9%, $p=0,001$), značajno je manji broj slučajeva neaktivne bolesti (8,9% naspram 50,0%, $p<0,001$) i viša je ukupna NIH ocjena cGvHD-a (teški oblik 73,7% naspram 50,0%, $p=0,004$) s većim brojem organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om (medijan 5 (raspon 1-8) naspram 2 (1-6), $p<0,001$). Statistički značajna razlika ($p=0,002$) vidljiva je i u parametru aktivnosti bolesti terapijske namjere.

Od brojnih laboratorijskih usporedbi američkih i hrvatskih cGvHD bolesnika za istaknuti je da su američki cGVHD bolesnici imali statistički značajno veći broj neutrofila (medijan 4,85 (raspon 0,7-333) naspram 3,18 (0,42-9,45), $p<0,001$), trombocita (medijan 251 (raspon 24-663) naspram 213,5 (17-370), $p=0,021$), viši CRP (medijan 18,75 (raspon 1,6-1600) naspram 3,25 (0,3-88,4), $p<0,001$), C3 (medijan 1,35 (raspon 0,64-2,22) naspram 1,26 (0,58-1,68), $p=0,007$) i C4 (medijan 0,28 (raspon 0,13-7,39) naspram 0,24 (0,1-0,48), $p=0,043$), niži albumin (medijan 37 (raspon 21-300) naspram 40,75 (22,2-47,6), $p=0,002$), imunoglobulin G (medijan 6,55 (raspon 0,98-33,8) naspram 9,1 (1,53-40,82), $p=0,027$), sedimentaciju eritrocita (medijan 16 (raspon 1-113) naspram 26 (4-110), $p=0,003$), ukupan broj limfocita (medijan 1,34 (raspon 0,15-9,79) naspram 1,68 (0,24-5,8), $p=0,012$) i eozinofila (medijan 0,08 (raspon 0-91) naspram 0,15 (0,06-3,75), $p=0,002$), kao i niži ukupni broj T limfocita (medijan 800 (raspon 56-6775) naspram 1286 (149-4582), $p=0,003$) i citotoksičnih T limfocita (medijan 330 (raspon 29-4833) naspram 952 (113-3886), $p<0,001$). Ostali laboratorijski parametri koji su se statistički značajno razlikovali između američkih i hrvatskih cGVHD bolesnika prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8. Usporedba američkih i hrvatskih cGvHD bolesnika (statistički značajne razlike: demografski i klinički parametri, zahvaćenost organskih sustava i ocjena težine bolesti, laboratorijski parametri).

| Karakteristika | | cGvHD bolesnici (SAD) | | cGvHD bolesnici (HRV) | | p-vrijednost |
|---|---|-----------------------|-------|-----------------------|-------|------------------|
| | | N | % | N | % | |
| Izvor krvotvornih matičnih stanica | Koštana srž | 41 | 19,3% | 14 | 46,7% | 0,009 |
| | Periferna krv | 166 | 77,9% | 16 | 53,3% | |
| | Krv iz pupkovine | 6 | 2,8% | 0 | 0,0% | |
| Vrijeme od transplantacije do uključenja u studiju (dani) (medijan, raspon) | | 1136 (131-7746) | | 466 (61-7853) | | 0,001 |
| Vrijeme od dijagnoze cGvHD do uključenja u studiju (dani) (medijan, raspon) | | 756 (0-6545) | | 164 (1-7125) | | <0,001 |
| Linije sistemske terapije (medijan, raspon) | | 4 (0-9) | | 2 (0-4) | | <0,001 |
| Intenzitet sistemske imunosupresije | Nepostojeći | 46 | 21,6% | 15 | 48,4% | 0,001 |
| | Blagi | 18 | 8,5% | 1 | 3,2% | |
| | Umjereni | 69 | 32,4% | 11 | 35,5% | |
| | Jaki | 80 | 37,5% | 4 | 12,9% | |
| Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Aktivna | 101 | 47,4% | 15 | 50,0% | <0,001 |
| | Neaktivna | 19 | 8,9% | 15 | 50,0% | |
| | Nepoznato | 93 | 43,7% | 0 | 0,0% | |
| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | Smanjiti sistemsku terapiju (poboljšanje) | 21 | 9,9% | 1 | 3,0% | 0,002 |
| | Ne mijenjati sistemsku terapiju (stabilna bolest) | 51 | 23,9% | 10 | 33,3% | |
| | Povećati sistemsku terapiju (pogoršanje) | 60 | 28,2% | 8 | 26,7% | |
| | Zamijeniti terapiju zbog toksičnosti | 13 | 6,1% | 0 | 0% | |
| | Promijeniti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora | 31 | 14,5% | 0 | 0% | |
| | Ukinuti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora | 2 | 1,0% | 0 | 0% | |
| Organski sustavi zahvaćeni cGvHD-om | Koža | 163 | 76,5% | 16 | 53,3% | 0,004 |
| | Usta | 141 | 66,2% | 12 | 40,0% | 0,011 |
| | Oči | 166 | 77,9% | 15 | 50,0% | <0,001 |

| | | | | | | |
|--|-----------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|------------------|
| | Jetra | 111 | 52,1% | 11 | 36,7% | 0,019 |
| | Probavni sustav | 92 | 43,2% | 5 | 16,7% | 0,033 |
| | Pluća | 164 | 76,9% | 15 | 48,4% | 0,001 |
| | Zglobovi i fascije | 130 | 61,0% | 7 | 23,3% | 0,001 |
| | Genitalni trakt (samo žene) | 53 | 57,6% | 5 | 33,3% | 0,262 |
| Ukupna NIH ocjena cGvHD-a | Blagi | 4 | 1,9% | 3 | 10,0% | 0,004 |
| | Umjereni | 52 | 24,4% | 12 | 40,0% | |
| | Teški | 157 | 73,7% | 15 | 50,0% | |
| Prosječna ocjena (medijan, raspon) | | 1,13 (0,125-2,143) | | 0,57 (0,125-1,750) | | <0,001 |
| Broj organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om | | 5 (1-8) | | 2 (1-6) | | <0,001 |

| Laboratorijski parametri | Medijan (raspon) | Medijan (raspon) | p-vrijednost |
|---|-------------------|------------------|------------------|
| Sedimentacija eritrocita (mm/h) | 16 (1-113) | 26 (4-110) | 0,003 |
| Neutrofili (x10 ⁹ /L) | 4,85 (0,7-333) | 3,18 (0,42-9,45) | <0,001 |
| Limfociti (x10 ⁹ /L) | 1,34 (0,15-9,79) | 1,68 (0,24-5,8) | 0,012 |
| Eozinofili (x10 ⁹ /L) | 0,08 (0-91) | 0,15 (0,06-3,75) | 0,002 |
| Retikulociti (x10 ⁹ /L) | 62,7 (1,74-443) | 54 (0,07-210) | 0,009 |
| Trombociti (x10 ⁹ /L) | 251 (24-663) | 213,5 (17-370) | 0,021 |
| T limfociti (broj stanica) | 800 (56-6775) | 1286(149-4582) | 0,003 |
| Citotoksični T limfociti (broj stanica) | 330 (29-4833) | 952 (113-3886) | <0,001 |
| PV | 1,3 (0,36-6,36) | 1,13 (0,25-1,32) | <0,001 |
| APTV (s) | 29,6 (13,1-190,3) | 24,8 (20,6-37,6) | <0,001 |
| Glukoza (mmol/L) | 5,99 (0,07-83,11) | 4,8 (3,1-11,2) | 0,001 |
| Kreatinin (μmol/L) | 72,5 (1,71-583,5) | 87,5 (39-158) | 0,010 |
| Gama-glutamilttransferaza (U/L) | 81 (7-3077) | 47,5 (9-1536) | 0,026 |

| | | | |
|-----------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| CRP (mg/L) | 18,75 (1,6-1600) | 3,25 (0,3-88,4) | <0,001 |
| Albumin (g/L) | 37 (21-300) | 40,75 (22,2-47,6) | 0,002 |
| IgG (g/L) | 6,55 (0,98-33,8) | 9,1 (1,53-40,82) | 0,027 |
| IgM (g/L) | 0,625(0,06-6,47) | 1,01 (0,17-2,7) | 0,013 |
| Beta-2-mikroglobulin | 2,1 (0,9-70,7) | 2,5 (1,4-8) | 0,046 |
| Reumatoidni faktor (nmol/L) | 10 (10-288) | 10,1 (10-54) | <0,001 |
| C3 (g/L) | 1,35 (0,64-2,22) | 1,26 (0,58-1,68) | 0,007 |
| C4 (g/L) | 0,28 (0,13-7,39) | 0,24 (0,1-0,48) | 0,043 |

Kratice: MCV – prosječni volumen eritrocita (eng. *mean corpuscular volume*), HDL – kolesterol, lipoprotein velike gustoće (eng. *high density lipoprotein*), LDL – kolesterol, lipoprotein male gustoće (eng. *low density lipoprotein*), CRP - C reaktivni protein, PV-protrombinsko vrijeme, APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, C3 – komponenta komplementa 3, C4 – komponenta komplementa 4, IgG – imunoglobulin G, IgA – imunoglobulin A, IgM – imunoglobulin M, TSH – tireotropni hormon (eng. *thyroid-stimulating hormone*), PTH – paratiroidni hormon

5.2. Rezultati analize glikozilacije imunoglobulina G američkih cGvHD bolesnika

5.2.1. Rezultati analize glikana UPLC metodom

Od brojnih rezultata univarijatne analize pojedinih glikanskih struktura i deriviranih glikanskih parametara analiziranih UPLC metodom u odnosu na NIH ocjene težine cGvHD-a pojedinih organskih sustava, aktivnosti bolesti i intenziteta imunosupresije američkih cGvHD pacijenata, u Tablicama 9 i 10 te na Slikama 12 i 13 prikazani su značajni rezultati, dok su sve analize prikazane u Dodatku u Tablici D2.

Statistički su analizirani i sljedeći demografski podaci u uspoređivanju s rezultatima glikanske analize metodom UPLC: izvor KMS, spol i srodnost donora, HLA podudarnost, tip kondicioniranja i primjena zračenja (TBI), primjena DLI, raniji akutni GvHD te nastup i klasifikacija cGvHD-a. Budući da statistička analiza nije pokazala značajne rezultate, oni nisu prikazani.

5.2.1.1. Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a pojedinih zahvaćenih organskih sustava

Statistički značajne p-vrijednosti uočene su pri usporedbi glikana cGvHD bolesnika s i bez zahvaćenih zglobova/fascije s cGVHD-om, i to pri usporedbi cGvHD bolesnika bez zahvaćenosti zglobova/fascije naspram onih s ocjenom 1 (blagim), s ocjenom 2 (umjerenim) ili ocjenom 3 (teškim) cGvHD-om zglobova/fascije. Rezultati direktnih mjerenja kao i derivirana svojstva pokazuju značajno smanjenje udjela galaktoziliranih struktura (Tablica 9). Promjena je često uočena u dva ili sva tri stupnja težine zahvaćenosti zglobova i fascija cGvHD-om (GP8, NIH 2 p=0,0045; GP9, NIH 2 p=0,0182; GP14, NIH 1 p=0,0228, NIH 2 p=0,0028, NIH 3 p=0,0028; GP15, NIH 2 p=0,0386; GP18 NIH 1 p=0,0360, NIH 2 p=0,0252; IGP47, NIH 2 p=0,0045; IGP48, NIH 2 p=0,0086; IGP53, NIH 1 p=0,0230, NIH 2 p=0,0045, NIH 3 p=0,0182; IGP55, NIH 1 p=0,0419, NIH 2 p=0,0057, NIH 3 p=0,0360; IGP54, NIH 2 p=0,0457; IGP56, NIH 2 p=0,0028, NIH 3 p=0,0435; IGP57, NIH 1 p=0,0315, NIH 2 p=0,0237) (Tablica 9). Ista analiza ukazala je i na porast udjela agalaktoziliranih struktura (GP4, NIH 1 p=0,0340, NIH 2 p=0,0182; IGP43, NIH 1 p= 0,0360, NIH 2 p=0,0058 i NIH 3 p=0,0435). Statistički značajno veća je učestalost direktno mjerenih struktura s račvajućim GlcNAc i deriviranih parametara koji upućuju na porast njegovog udjela (GP6, NIH 2 p=0,0420; IGP36, NIH 2=0,0237, NIH 3 p=0,0045; IGP37, NIH 2 p=0,0253, NIH 3 p=0,0028; IGP38, NIH 2 p=0,0253, NIH 3 p=0,0028; IGP39, NIH 2 p=0,0435; IGP40, NIH 2 p=0,0435; IGP45 NIH 2 p=0,0433; IGP74 NIH 1 p=0,0440, NIH 2 p=0,0352, NIH 3 p=0,0352; IGP75 NIH1 p=0,0440, NIH 2 p=0,0352, NIH 3 p=0,0352). Zabilježen je i porast udjela sijaliniziranih struktura (IGP25, NIH 3 p=0,0182; IGP29 NIH 2 p=0,0182; IGP30, NIH 2 p=0,0252, NIH 3 p=0,0253; IGP31, NIH 3 p=0,0339; IGP33, NIH 3 p=0,0355), kao i pad udjela fukoziliranih struktura kroz sva tri stupnja težine cGvHD-a zglobova/fascija (E, NIH 1 p=0,0435, NIH 2 p=0,0182, NIH 3 p=0,0420; IGP76 NIH 1 p=0,0435, NIH 2 p=0,0228, NIH 3 p=0,0333; IGP77, NIH 2 p=0,0228, NIH 3 p=0,0404) (Tablica 9).

Značajne razlike uočene su i kod cGvHD bolesnika s i bez cGvHD-a kože i to pri usporedbi cGvHD bolesnika bez dijagnoze cGvHD-a kože naspram onih s ocjenom 3, i pri usporedbi cGvHD bolesnika s cGvHD-om kože ocjene 1 (blagi) naspram onih s ocjenom 3 (teški cGvHD kože). Kod bolesnika s cGvHD-om kože statistički je značajno povećan udio struktura s račvajućim GlcNAc-om (IGP36, p=0,0474; IGP37, p=0,0474; IGP38, p=0,0474). Značajno veći udio primjećen je i kod disijalinizirane

strukture IGP30 ($p=0,0474$), dok GP9, monogalaktozilirana struktura pokazuje suprotan trend ($p=0,0474$) (Tablica 9). U ostalim univarijantnim analizama pojedinih glikanskih struktura i deriviranih glikanskih parametara analiziranih UPLC metodom u odnosu na NIH ocjene težine cGvHD-a pojedinih organskih sustava i ukupnu NIH ocjenu cGvHD-a nisu nađene statistički značajne razlike (Dodatak, Tablica D2).

Tablica 9. Prikaz značajnih rezultata univarijantne analize pojedinih glikanskih struktura i deriviranih glikanskih parametara analiziranih UPLC metodom u odnosu na NIH ocjene težine cGvHD-a pojedinih organskih sustava (zglobova/fascija i kože) američkih cGvHD bolesnika.

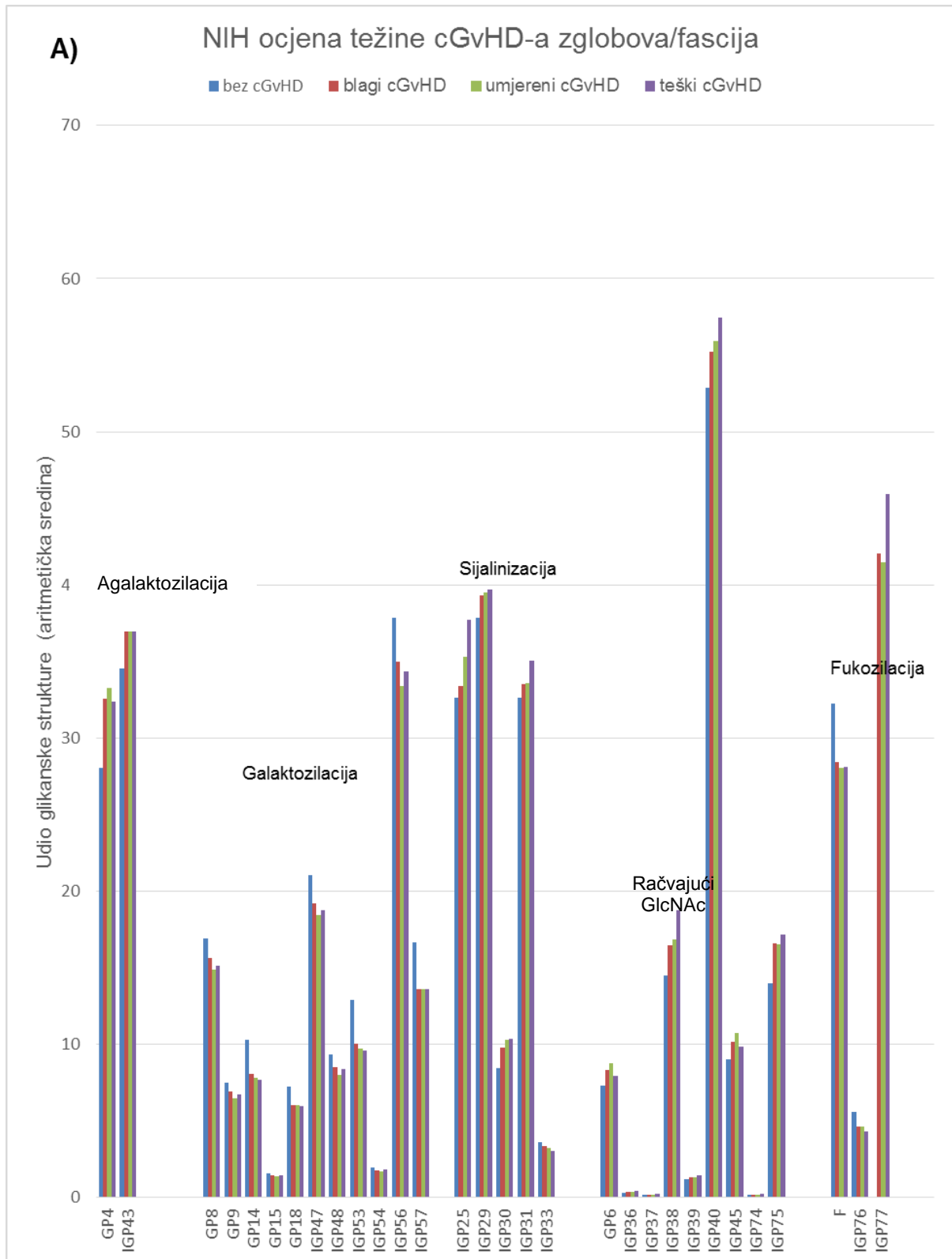
| Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| NIH ocjena cGvHD-a zglobova/fascija: (0) Nepostojeći; (1) Blagi; (2) Umjereni; (3) Teški | | | | |
| Glikani | Usporedba NIH ocjena 0-1 | Usporedba NIH ocjena 0-2 | Usporedba NIH ocjena 0-3 | Promjena |
| | p-vrijednost | | | |
| GP4 | 0,0400 | 0,0182 | 0,0888 | ↑ |
| GP6 | 0,2125 | 0,0420 | 0,4417 | ↑ |
| GP8 | 0,0934 | 0,0045 | 0,0994 | ↓ |
| GP9 | 0,4725 | 0,0182 | 0,1385 | ↓ |
| GP14 | 0,0228 | 0,0028 | 0,0028 | ↓ |
| GP15 | 0,4005 | 0,0386 | 0,4725 | ↓ |
| GP18 | 0,0360 | 0,0252 | 0,0545 | ↓ |
| IGP25 | 0,9330 | 0,5347 | 0,0182 | ↑ |
| IGP29 | 0,2365 | 0,0182 | 0,2634 | ↑ |
| IGP30 | 0,0994 | 0,0252 | 0,0253 | ↑ |
| IGP31 | 0,4417 | 0,2250 | 0,0339 | ↑ |
| IGP33 | 0,1271 | 0,0567 | 0,0355 | ↓ |
| IGP36 | 0,0810 | 0,0237 | 0,0045 | ↑ |

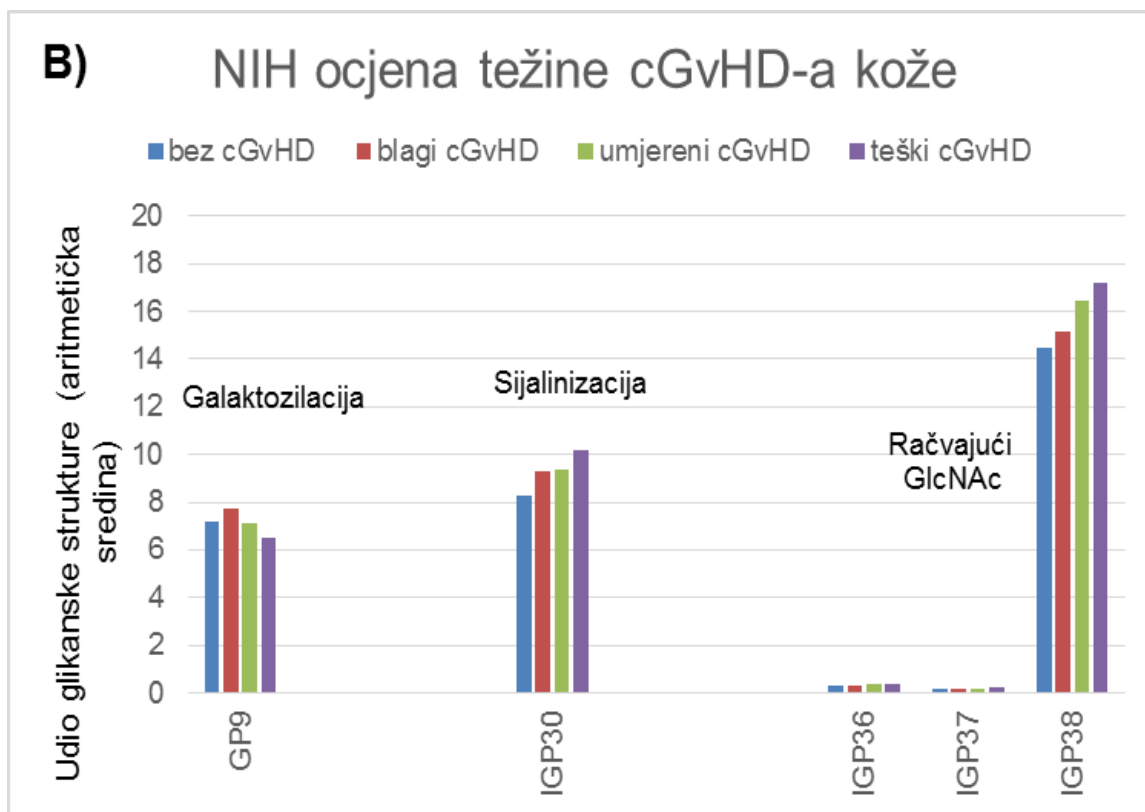
| | | | | |
|--------------|---------------|---------------|---------------|---|
| IGP37 | 0,1300 | 0,0253 | 0,0028 | ↑ |
| IGP38 | 0,1300 | 0,0253 | 0,0028 | ↑ |
| IGP39 | 0,3991 | 0,0435 | 0,0637 | ↑ |
| IGP40 | 0,3991 | 0,0435 | 0,0637 | ↑ |
| IGP43 | 0,0360 | 0,0058 | 0,0435 | ↑ |
| IGP45 | 0,2548 | 0,0433 | 0,5352 | ↑ |
| IGP47 | 0,0639 | 0,0045 | 0,0801 | ↓ |
| IGP48 | 0,3371 | 0,0086 | 0,1645 | ↓ |
| IGP53 | 0,0230 | 0,0045 | 0,0182 | ↓ |
| IGP54 | 0,3557 | 0,0457 | 0,5206 | ↓ |
| IGP55 | 0,0419 | 0,0057 | 0,0360 | ↑ |
| IGP56 | 0,0702 | 0,0028 | 0,0435 | ↓ |
| IGP57 | 0,0315 | 0,0237 | 0,0548 | ↓ |
| IGP74 | 0,0440 | 0,0352 | 0,0352 | ↑ |
| IGP75 | 0,0440 | 0,0352 | 0,0352 | ↑ |
| IGP76 | 0,0435 | 0,0228 | 0,0333 | ↓ |
| IGP77 | 0,0586 | 0,0228 | 0,0404 | ↑ |
| F | 0,0435 | 0,0182 | 0,0420 | ↓ |

| NIH ocjena cGvHD-a kože: | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-----------------|---------------------|
| (0) Nepostojeći; (1) Blagi; (2) Umjereni; (3) Teški | | | | |
| Glikani | NIH ocjena | NIH ocjena | Promjena | p-vrijednost |
| IGP36 | 0 | 3 | ↑ | 0,0474 |
| IGP37 | 0 | 3 | ↑ | 0,0474 |
| IGP38 | 0 | 3 | ↑ | 0,0474 |
| IGP30 | 0 | 3 | ↑ | 0,0474 |

| | | | | |
|------------|---|---|---|--------|
| GP9 | 1 | 3 | ↓ | 0,0474 |
|------------|---|---|---|--------|

Kratice: GPXX – glikanski pik, XX – broj između 1 i 24, B, F, G0, G1, G2, S, IGPXX – derivirani parametar, XX – broj između 24-77. ↑ povišeno, ↓ sniženo.





Slika 12. Grafički prikaz statistički značajnih razlika direktno mjerenih i deriviranih parametara (UPLC) – NIH ocjena zglobova/fascija i kože. A) NIH ocjena težine cGvHD-a zglobova/fascija; B) NIH ocjena težine cGvHD-a kože; GP – glikanski pik, IGP – derivirano svojstvo.

5.2.1.2. Aktivnost kroničnog GvHD-a

Pri usporedbi glikana američkih cGvHD bolesnika u kojih je bolest opisana kao aktivna u odnosu na neaktivnu bolest također su uočene statistički značajne razlike. Primjećeno je da neaktivnu bolest obilježava manji udio agalaktoziliranih struktura (GP4, $p=0,0432$; GP6, $p=0,0192$; IGP45, $p=0,0217$; IGP55, $p=0,0218$), kao i veći udio galaktoziliranih struktura (mono-: GP9, $p=0,0222$; GP18, $p=0,0192$; IGP47, $p=0,0222$; IGP48, $p=0,0192$; IGP56, $p=0,0218$ i digalaktoziliranih: G2, $p=0,0192$; GP14, $p=0,0304$; IGP53, $p=0,0218$; IGP57, $p=0,0222$). Veći je udio sijaliniziranih struktura (S, $p=0,0192$; GP16, $p=0,0192$; GP23, $p=0,0192$; IGP26, $p=0,0192$; IGP27, $p=0,0218$) kao i fukoiziliranih (F, $p=0,0247$; IGP64, $p=0,0477$) dok je zabilježeno manje struktura s računjućim GlcNAc-om (IGP37, $p=0,0218$; IGP38, $p=0,0218$; IGP68, $p=0,0484$).

U američkoj cGvHD populaciji primjećene su i statistički značajne promjene pri usporedbi bolesnika bez sistemske imunosupresije naspram onih s umjerenim odnosno jakim intenzitetom imunosupresije (Tablica 10). Razlike između cGvHD bolesnika bez sistemske imunosupresije i onih s umjerenim intenzitetom vidljive su u porastu udjela agalaktoziliranih struktura (GP1, $p=0,0012$; GP3, $p=0,0042$; GP5, $p=0,0151$; IGP41, $p=0,0012$; IGP44, $p=0,0359$) te u padu galaktoziliranih i sijaliniziranih struktura u bolesnika s umjerenim stupnjem imunosupresije (GP18, $p=0,0362$; GP23, $p=0,0360$). Iste promjene vidljive su i pri usporedbi cGvHD bolesnika bez sistemske imunosupresije naspram onih s jakim intenzitetom sistemske imunosupresije gdje je također primjećen porast udjela pikova GP1 ($p=0,0012$), GP3 ($p=0,0012$), GP5 ($p=0,0077$), IGP41 ($p=0,0012$) i IGP44 ($p=0,0179$) te pad GP18 ($p=0,0012$) i GP23 ($p=0,0033$), ali i IGP26 ($p=0,0042$) koji predstavljaju agalaktozilirane strukture. U bolesnika s jakim intenzitetom imunosupresije u odnosu na one bez imunosupresije pad udjela galaktoziliranih struktura vidljiv je i u padu udjela parametara G2 ($p=0,0061$), GP14 ($p=0,0045$), IGP47 ($p=0,0268$), IGP53 ($p=0,0042$) i IGP57 ($p=0,0039$), dok je uočljiv porast agalaktoziliranih struktura (GP4, $p=0,0259$; IGP43, $p=0,0251$; IGP55, $p=0,0151$). Povećan je udio pikova i deriviranih parametara koji predstavljaju udio i učestalost glikanskih struktura s račvajućim GlcNAc-om (GP11, $p=0,0359$; IGP39, $p=0,0089$; IGP40, $p=0,0089$; IGP69, $p=0,0042$; IGP74, $p=0,0151$; IGP75, $p=0,0151$). Uočen je i smanjeni udio fukozilacije (F, $p=0,0063$; IGP76, $p=0,0174$; IGP77, $p=0,0268$) (Tablica 10). Nije nađena statistički značajna povezanost između pojedinih glikanskih struktura i deriviranih glikanskih parametara u odnosu na terapijsku namjeru u trenutku evaluacije (podaci nisu prikazani).

Tablica 10. Prikaz značajnih rezultata univarijatne analize pojedinih glikanskih struktura i deriviranih glikanskih parametara analiziranih UPLC metodom u odnosu na klinički dojam o aktivnosti bolesti i intenziteta imunosupresije američkih cGvHD bolesnika.

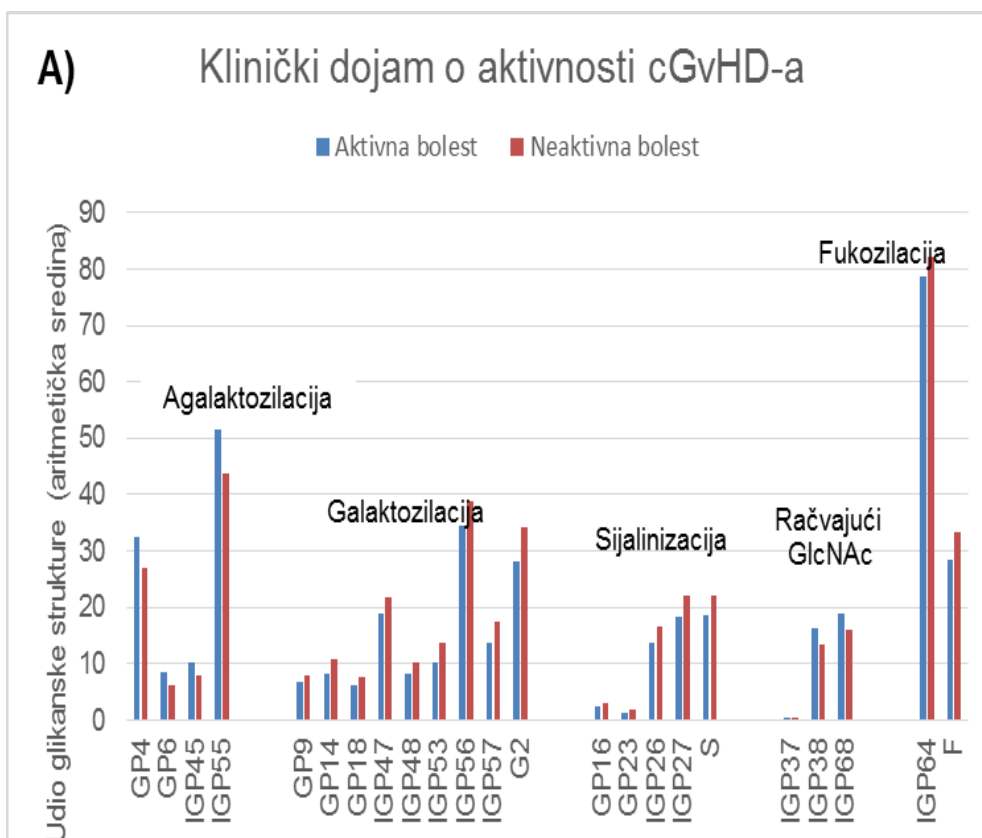
| Aktivnost kroničnog GvHD-a | | | | |
|---|--|--|-----------------|---------------------|
| Klinički dojam o aktivnosti bolesti | | | | |
| (1) Aktivna bolest; (2) Neaktivna bolest | | | | |
| Glikani | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Promjena | p-vrijednost |
| GP23 | 1 | 2 | ↑ | 0,0192 |
| G2 | 1 | 2 | ↑ | 0,0192 |
| IGP48 | 1 | 2 | ↑ | 0,0192 |
| GP6 | 1 | 2 | ↓ | 0,0192 |
| S | 1 | 2 | ↑ | 0,0192 |
| IGP26 | 1 | 2 | ↑ | 0,0192 |
| GP16 | 1 | 2 | ↑ | 0,0192 |
| GP18 | 1 | 2 | ↑ | 0,0192 |
| IGP45 | 1 | 2 | ↓ | 0,0217 |
| IGP55 | 1 | 2 | ↓ | 0,0218 |
| IGP27 | 1 | 2 | ↑ | 0,0218 |
| IGP37 | 1 | 2 | ↓ | 0,0218 |
| IGP38 | 1 | 2 | ↓ | 0,0218 |
| IGP56 | 1 | 2 | ↑ | 0,0218 |
| IGP53 | 1 | 2 | ↑ | 0,0218 |
| GP9 | 1 | 2 | ↑ | 0,0222 |
| IGP57 | 1 | 2 | ↑ | 0,0222 |
| IGP47 | 1 | 2 | ↑ | 0,0222 |
| F | 1 | 2 | ↑ | 0,0247 |
| GP14 | 1 | 2 | ↑ | 0,0304 |

| | | | | |
|-------|---|---|---|--------|
| GP4 | 1 | 2 | ↓ | 0,0433 |
| IGP64 | 1 | 2 | ↑ | 0,0477 |
| IGP68 | 1 | 2 | ↓ | 0,0484 |

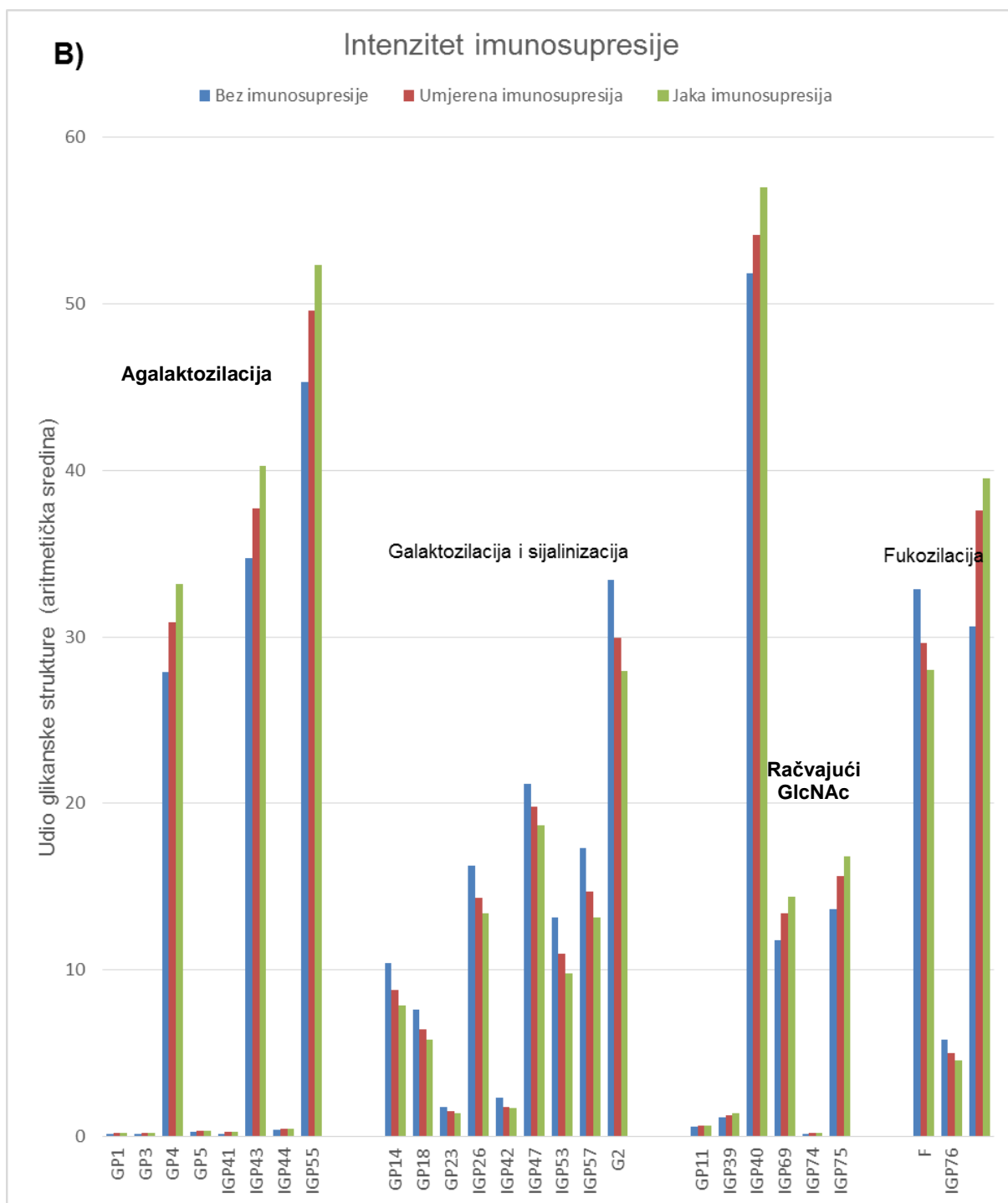
| Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | |
|---|--|--|-----------------|---------------------|
| (1) Bez sistemske imunosupresije; (2) Blaga sistemska imunosupresija; (3) Umjerena sistemska imunosupresija; (4) Jaka sistemska imunosupresija | | | | |
| Glikani | Intenzitet sistemske imunosupresije | Intenzitet sistemske imunosupresije | Promjena | p-vrijednost |
| GP3 | 1 | 4 | ↑ | 0,0012 |
| GP1 | 1 | 3 | ↑ | 0,0012 |
| IGP41 | 1 | 3 | ↑ | 0,0012 |
| GP1 | 1 | 4 | ↑ | 0,0012 |
| IGP41 | 1 | 4 | ↑ | 0,0012 |
| GP18 | 1 | 4 | ↓ | 0,0012 |
| GP23 | 1 | 4 | ↓ | 0,0033 |
| IGP57 | 1 | 4 | ↓ | 0,0039 |
| IGP26 | 1 | 4 | ↓ | 0,0042 |
| GP3 | 1 | 3 | ↑ | 0,0042 |
| IGP53 | 1 | 4 | ↓ | 0,0042 |
| IGP69 | 1 | 4 | ↑ | 0,0042 |
| GP14 | 1 | 4 | ↓ | 0,0045 |
| G2 | 1 | 4 | ↓ | 0,0061 |
| F | 1 | 4 | ↓ | 0,0063 |
| GP5 | 1 | 4 | ↑ | 0,0077 |
| IGP39 | 1 | 4 | ↑ | 0,0089 |

| | | | | |
|--------------|---|---|---|--------|
| IGP40 | 1 | 4 | ↑ | 0,0089 |
| IGP55 | 1 | 4 | ↑ | 0,0151 |
| GP5 | 1 | 3 | ↑ | 0,0151 |
| IGP74 | 1 | 4 | ↑ | 0,0151 |
| IGP75 | 1 | 4 | ↑ | 0,0151 |
| IGP76 | 1 | 4 | ↓ | 0,0174 |
| IGP44 | 1 | 4 | ↑ | 0,0179 |
| IGP43 | 1 | 4 | ↑ | 0,0251 |
| GP4 | 1 | 4 | ↑ | 0,0259 |
| IGP77 | 1 | 4 | ↑ | 0,0268 |
| IGP47 | 1 | 4 | ↓ | 0,0268 |
| IGP44 | 1 | 3 | ↑ | 0,0359 |
| GP11 | 1 | 4 | ↑ | 0,0359 |
| GP23 | 1 | 3 | ↓ | 0,0359 |
| GP18 | 1 | 3 | ↓ | 0,0362 |

Kratice: GPXX – glikanski pik, XX – broj između 1 i 24, B, F, G0, G1, G2, S, IGPXX – derivirani parametar, XX – broj između 24-77. ↑ povišeno, ↓ sniženo.



Slika 13. Grafički prikaz statistički značajnih razlika direktno mjenjenih i deriviranih parametara (UPLC) – aktivnost cGvHD-a. A) Klinički dojam o aktivnosti bolesti. GP – glikanski pik, IGP – derivirano svojstvo.



Slika 13. Grafički prikaz statistički značajnih razlika direktno mjenjenih i deriviranih parametara (UPLC) – aktivnost cGvHD-a. B) Stupanj intenziteta imunosupresije. GP – glikanski pik, IGP – derivirano svojstvo.

5.2.2. Rezultati analize glikopeptida LC/MS metodom

Od brojnih rezultata univarijatne analize pojedinih glikopeptidnih struktura i deriviranih parametara analiziranih LC/MS metodom u odnosu na NIH ocjene težine cGvHD-a pojedinih organskih sustava, aktivnosti bolesti i intenziteta imunosupresije američkih bolesnika u Tablicama 11 i 12 te na Slikama 14 i 15 prikazani su značajni rezultati, dok su sve analize prikazane u Dodatku u Tablici D3.

Statistički su analizirani i sljedeći demografski podaci u uspoređi s rezultatima glikanske analize metodom LC/MS: izvor KMS, spol i srodnost donora, HLA podudarnost, tip kondicioniranja i primjena zračenja (TBI), primjena DLI, raniji akutni GvHD te nastup i klasifikacija cGvHD-a. Budući da statistička analiza nije pokazala značajne rezultate, oni nisu prikazani.

5.2.2.1. Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a pojedinih zahvaćenih organskih sustava

Statistički značajne razlike uočene su pri usporedbi glikopeptida cGvHD bolesnika bez cGvHD zglobova/fascija u odnosu na bolesnike s blagim (IgG4_G2FS, $p=0,0241$; IgG2_G0F, $p=0,0392$), umjerenim (IgG1_G2F, $p=0,0138$; IgG1_G2FS, $p=0,0213$; IgG2_G0F, $p=0,0213$; IgG2_G1F, $p=0,0241$; IgG1_G0F, $p=0,0241$, IgG2_G2F, $p=0,0241$; IgG4_G2F, $p=0,0320$; IgG4_G2FN, $p=0,0320$; IgG4_G2FS, $p=0,0320$) te teškim cGvHD-om zglobova/fascija (IgG1_G2FS, $p=0,0296$; IgG2_G0F, $p=0,0320$). Zabilježen je pad u udjelu di- i monogalaktoziliranih, kao i sijaliniziranih struktura u svim podklasama IgG-a. Istovremeno, uočen je porast udjela agalaktoziliranih struktura. Iste trendove potvrđuje i analiza deriviranih svojstava s posebnim naglaskom na podklase IgG1 i IgG2 (IgG1_dG0, $p=0,0241$; IgG1_dG1, $p=0,0320$; IgG1_dG2, $p=0,0320$; IgG2_dG0, $p=0,0392$; IgG1_dG2, $p=0,0422$).

Pri usporedbi cGvHD bolesnika s blagim i teškim oblikom cGvHD-a kože uočen je statistički značajan pad u udjelu digalaktozilirane fukoizilirane strukture podklase IgG4 (IgG4_G2F, $p=0,0217$).

U ostalim univarijatnim analizama pojedinih glikanskih struktura i deriviranih glikanskih parametara analiziranih LC/MS metodom u odnosu na NIH ocjene težine

cGvHD-a pojedinih organskih sustava i ukupnu NIH ocjenu cGvHD-a nisu nađene statistički značajne razlike (Dodatak, Tablica D3).

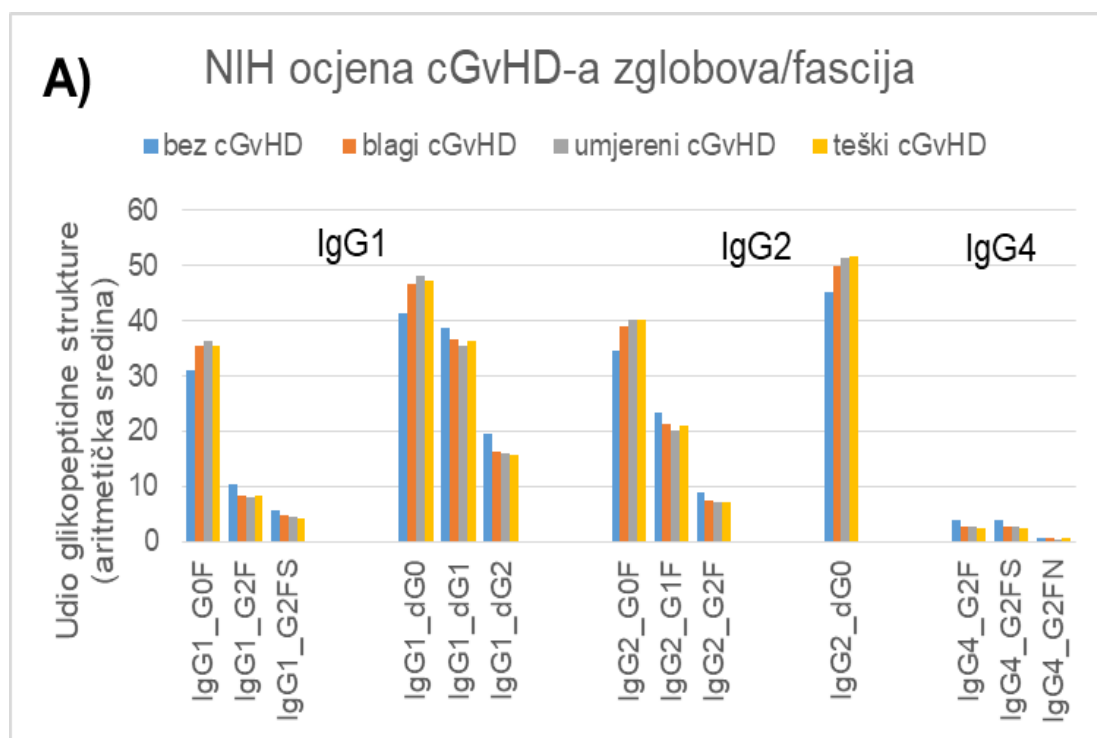
Tablica 11. Prikaz značajnih rezultata univarijatne analize pojedinih glikopeptidnih struktura i deriviranih parametara analiziranih LC/MS metodom u odnosu na NIH ocjene težine cGvHD-a pojedinih organskih sustava (zglobova/fascija i kože) američkih cGvHD bolesnika.

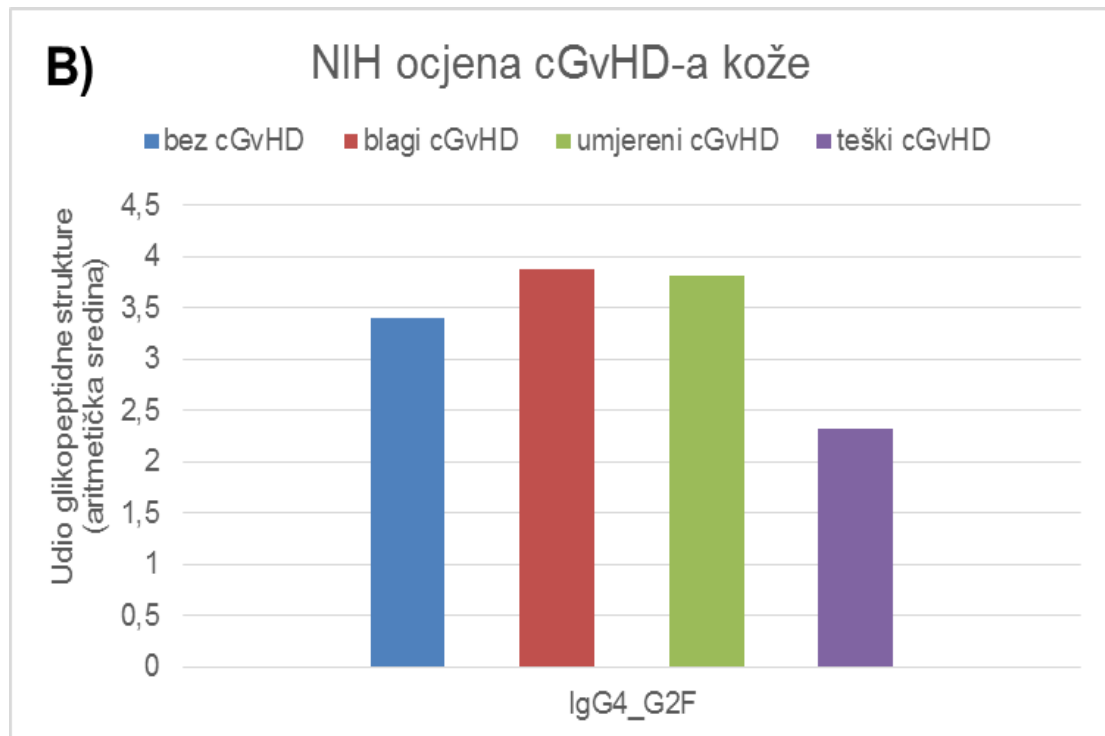
| Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a | | | | |
|---|-------------------|-------------------|-----------------|---------------------|
| NIH ocjena cGvHD-a zglobova/fascija: (0) Nepostojeći; (1) Blagi; (2) Umjereni; (3) Teški | | | | |
| Glikopeptid | NIH ocjena | NIH ocjena | Promjena | p-vrijednost |
| IgG1_G2F | 0 | 2 | ↓ | 0,0138 |
| IgG1_G2FS | 0 | 2 | ↓ | 0,0213 |
| IgG2_G0F | 0 | 2 | ↑ | 0,0213 |
| IgG2_G1F | 0 | 2 | ↓ | 0,0241 |
| IgG1_dG0 | 0 | 2 | ↑ | 0,0241 |
| IgG4_G2FS | 0 | 1 | ↓ | 0,0241 |
| IgG1_G0F | 0 | 2 | ↑ | 0,0241 |
| IgG2_G2F | 0 | 2 | ↓ | 0,0241 |
| IgG1_G2FS | 0 | 3 | ↓ | 0,0296 |
| IgG1_dG1 | 0 | 2 | ↓ | 0,0320 |
| IgG1_dG2 | 0 | 2 | ↓ | 0,0320 |
| IgG4_G2F | 0 | 2 | ↓ | 0,0320 |
| IgG2_G0F | 0 | 3 | ↑ | 0,0320 |
| IgG4_G2FN | 0 | 2 | ↓ | 0,0320 |

| | | | | |
|------------------|---|---|---|--------|
| IgG4_G2FS | 0 | 2 | ↓ | 0,0320 |
| IgG2_dG0 | 0 | 2 | ↑ | 0,0392 |
| IgG2_G0F | 0 | 1 | ↑ | 0,0392 |
| IgG1_dG2 | 0 | 3 | ↓ | 0,0422 |

| NIH ocjena cGvHD-a kože: | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-----------------|---------------------|
| (0) Nepostojeći; (1) Blagi; (2) Umjereni; (3) Teški | | | | |
| Glikopeptid | NIH ocjena | NIH ocjena | Promjena | p-vrijednost |
| IgG4_G2F | 1 | 3 | ↓ | 0,0217 |

Kratice: IgGX – podklasa IgG-a, X – broj između 1 i 4. U glikanskoj strukturi, malo d označava izračunato derivirano svojstvo. ↑ povišeno, ↓ sniženo.





Slika 14. Grafički prikaz statistički značajnih razlika direktno mjerenih i deriviranih parametara (LC/MS) - NIH ocjena zglobova/fascija i kože. A) Težina (stupanj) cGvHD-a zglobova/fascija; B) Težina (stupanj) cGvHD-a kože. IgGX – podklasa IgG-a, X – broj između 1 i 4. U glikanskoj strukturi, malo d označava izračunato derivirano svojstvo.

5.2.2.2. Aktivnost kroničnog GvHD-a

Analizirajući klinički dojam o aktivnosti bolesti, utvrđena je statistički značajno manja koncentracija agalaktozilirane strukture podklase IgG4 (IgG4 G0, $p=0,0485$) u neaktivnoj bolesti.

Značajno smanjenje udjela digalaktozilirane fukožilirane sijalinizirane strukture primjećen je u svim podklasama IgG-a u cGvHD bolesnika s jakim intenzitetom imunosupresije (IgG1 G2FS, $p=0,0011$; IgG2 G2FS, $p=0,0063$; IgG4 G2FS, $p=0,0127$) naspram onih bez sistemske imunosupresije. Pri usporedbi te dvije skupine cGvHD bolesnika zabilježen je i pad udjela digalaktozilirane strukture IgG2 G2 ($p=0,0236$) u onih s jakim intenzitetom imunosupresije. Smanjenje udjela primjećen je i kod IgG2 G2N ($p=0,0384$), kao i kod IgG4 G1FS strukture, ali ovaj put i pri umjerenom i jakom stupnju intenziteta imunosupresije ($p=0,0320$ odnosno $p=0,0374$). Jedina direktno mjerena struktura koja pokazuje značajni porast udjela je IgG4 G2NS ($p=0,0472$). Derivirana svojstva pokazuju značajan pad udjela digalaktoziliranih i sijaliniziranih struktura kod podklasa IgG1 i IgG2 (IgG1 dS,

p=0,0011; IgG1_dG2, p=0,0056; IgG2_dS, p=0,0241; IgG2_dG2, p=0,0326), dok agalaktozilirane strukture IgG1 bilježe porast (IgG1_dG0, p=0,0327) (Tablica 12).

Nije nađena nikakva statistički značajna povezanost između pojedinih glikopeptidnih struktura i deriviranih parametara analiziranih LC/MS metodom u odnosu na terapijsku namjeru u trenutku evaluacije (podaci nisu prikazani).

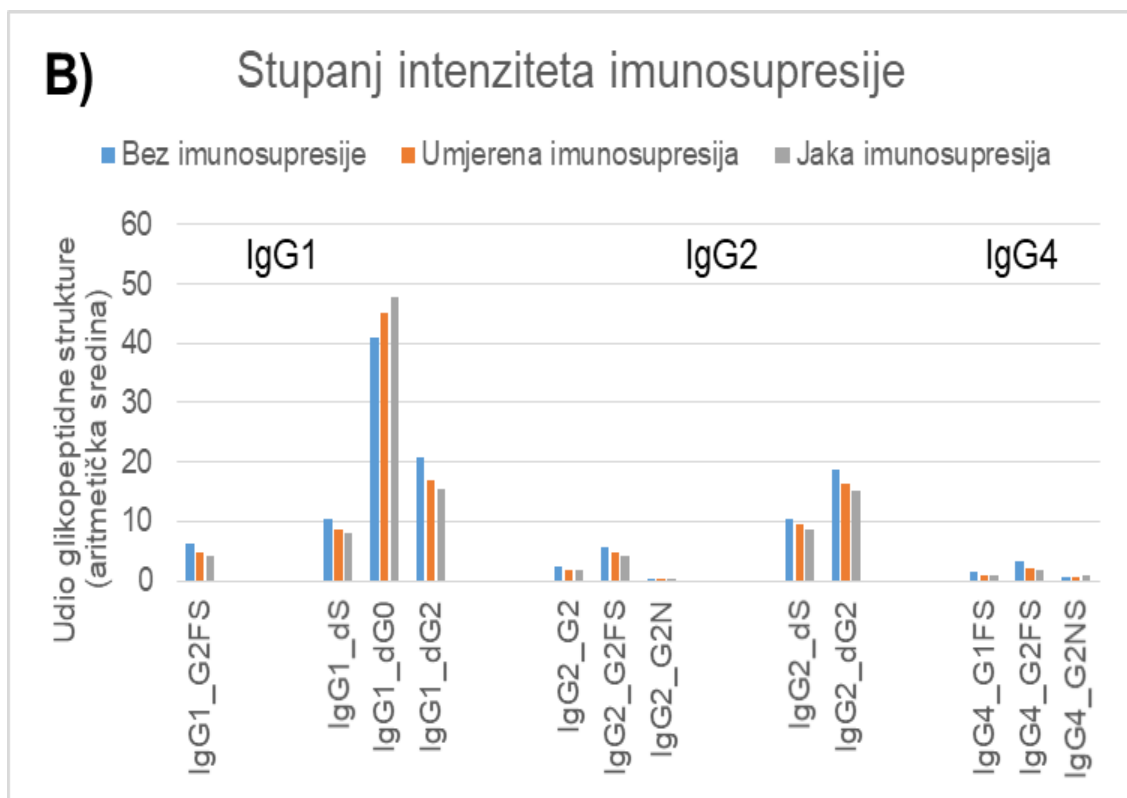
Tablica 12. Prikaz značajnih rezultata univarijatne analize pojedinih glikopeptidnih struktura i deriviranih parametara analiziranih LC/MS metodom u odnosu na klinički dojam o aktivnosti bolesti i intenzitet imunosupresije američkih cGvHD bolesnika.

| Aktivnost kroničnog GvHD-a | | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|--------------|
| Klinički dojam o aktivnosti bolesti (1) Aktivna bolest; (2) Neaktivna bolest | | | | |
| Glikopeptid | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Promjena | p-vrijednost |
| IgG4_G0 | 1 | 2 | ↑ | 0,0485 |

| Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|--------------|
| (1) Bez sistemske imunosupresije; (2) Blaga sistemska imunosupresija; (3) Umjerena sistemska imunosupresija; (4) Jaka sistemska imunosupresija | | | | |
| Glikopeptid | Intenzitet sistemske imunosupresije | Intenzitet sistemske imunosupresije | Promjena | p-vrijednost |
| IgG1_G2FS | 1 | 4 | ↓ | 0,0011 |
| IgG1_dS | 1 | 4 | ↓ | 0,0011 |
| IgG1_dG2 | 1 | 4 | ↓ | 0,0056 |
| IgG2_G2FS | 1 | 4 | ↓ | 0,0063 |
| IgG4_G2FS | 1 | 4 | ↓ | 0,0127 |
| IgG2_G2 | 1 | 4 | ↓ | 0,0236 |

| | | | | |
|------------------|---|---|---|--------|
| IgG2_dS | 1 | 4 | ↓ | 0,0241 |
| IgG2_dG2 | 1 | 4 | ↓ | 0,0326 |
| IgG1_dG0 | 1 | 4 | ↑ | 0,0327 |
| IgG4_G1FS | 1 | 3 | ↓ | 0,0327 |
| IgG4_G1FS | 1 | 4 | ↓ | 0,0374 |
| IgG2_G2N | 1 | 4 | ↓ | 0,0384 |
| IgG4_G2NS | 1 | 4 | ↑ | 0,0472 |

Kratice: IgGX – podklasa IgG-a, X – broj između 1 i 4. U glikanskoj strukturi, malo d označava izračunato derivirano svojstvo. ↑ povišeno, ↓ sniženo.



Slika 15. Grafički prikaz statistički značajnih razlika direktno mjenjenih i deriviranih parametara (LC/MS) – aktivnost cGvHD-a. A) Klinički dojam o aktivnosti bolesti; B) Stupanj intenziteta imunosupresije. IgGX – podklasa IgG-a, X – broj između 1 i 4. U glikanskoj strukturi, malo d označava izračunato derivirano svojstvo.

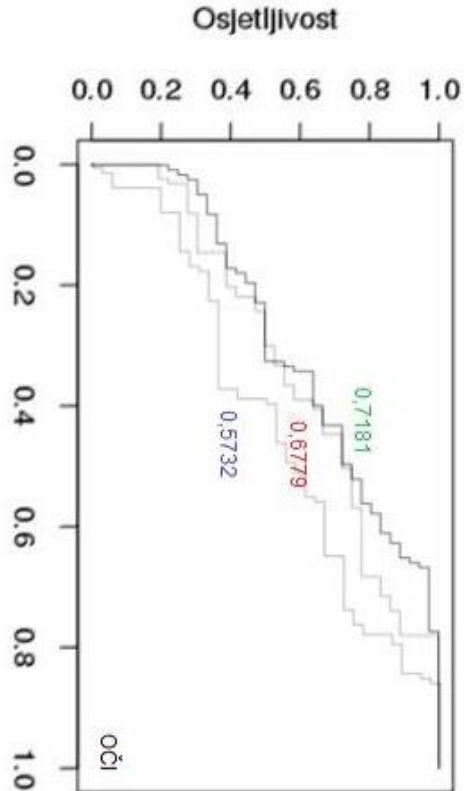
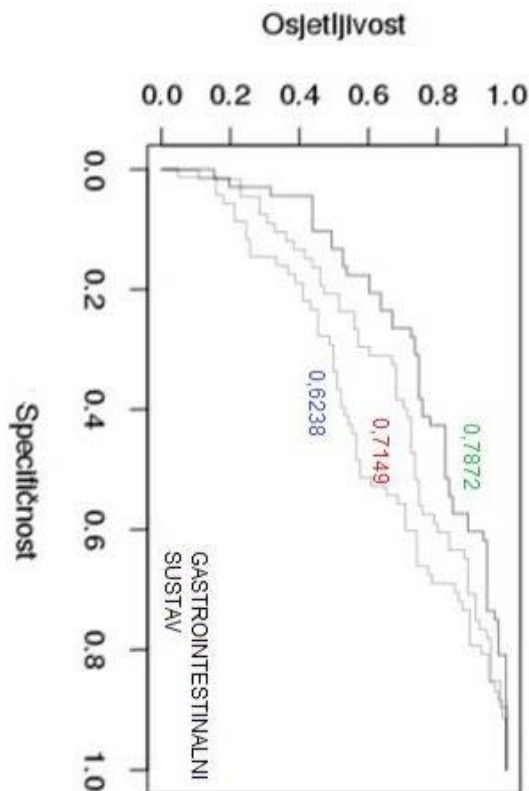
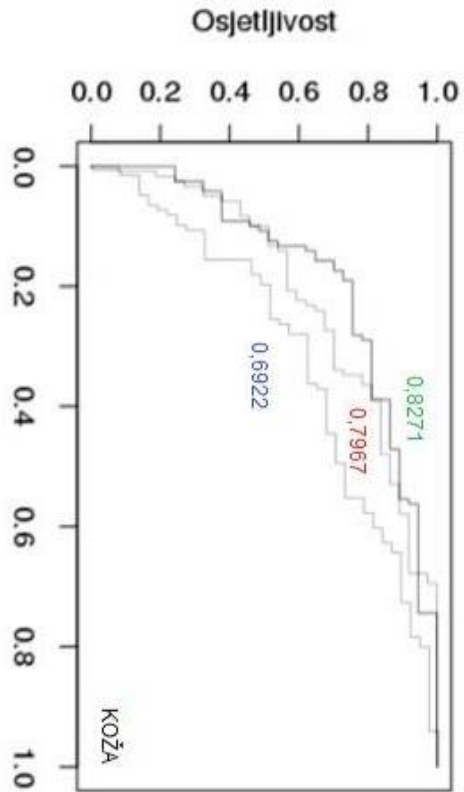
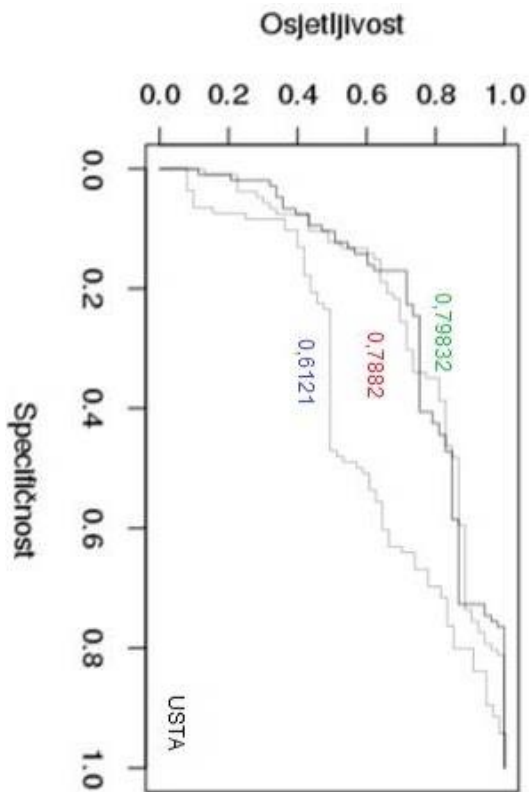
5.2.3. ROC analiza parametara težine i aktivnosti bolesti

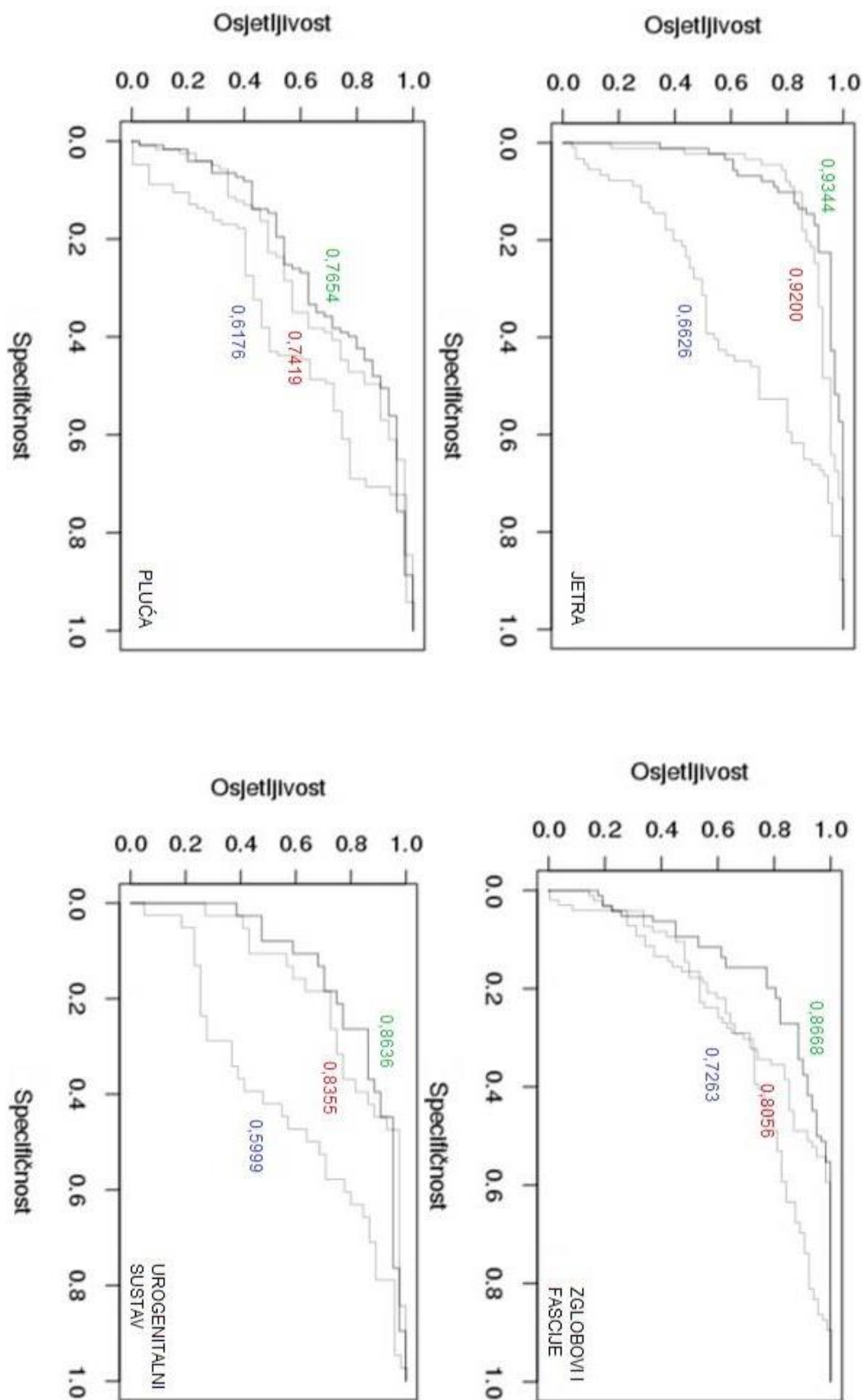
Kako bismo usporedili učinkovitost glikana kao potencijalne dijagnostičke pretrage za zahvaćenost pojedinih organskih sustava cGvHD-om, kao i za aktivnost bolesti, specifičnost i osjetljivost glikanskih mjerenja prikazani su ROC krivuljama te uspoređeni s modelom koji uključuje laboratorijske parametre, dobivene ekstenzivnom laboratorijskom obradom prilikom evaluacije bolesti. Pretragom literature određeni su parametri za koje je utvrđena važnost za diskriminativnu analizu (albumin, CRP, broj trombocita te eozinofila, C3, C4), dok je ostatak sveden na nekorelirane varijable metodom PCA (vidjeti poglavlje 4.7.). U analizu ROC krivuljama uključen je i model koji objedinjuje glikane s laboratorijskim parametrima.

5.2.3.1. ROC krivulje rezultata analize glikana UPLC metodom

5.2.3.1.1. Težina cGvHD-a pojedinih organskih sustava

ROC krivulje glikana pomoću glavnih komponenti pokazuju sljedeće rezultate: koža (0,6922), usta (0,6121), oči (0,5732), gastrointestinalni sustav (0,6238), jetra (0,6626), pluća (0,6176), zglobovi/fascije (0,7263) i urogenitalni sustav u žena (0,5999). Nadogradnja modela građenog pomoću glavnih komponenti laboratorijskih parametara u model koji uključuje glikane pokazuje povećanje površine ispod ROC krivulje svih pojedinačnih organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om: koža (0,7967 → 0,8271), usta (0,7882 → 0,7932), oči (0,6779 → 0,7181), gastrointestinalni sustav (0,7149 → 0,7872), jetra (0,9200 → 0,9344), pluća (0,7419 → 0,7654), zglobovi/fascije (0,8056 → 0,8668) i urogenitalni sustav u žena (0,8355 → 0,8636). ROC krivulje prikazane su na Slici 16.



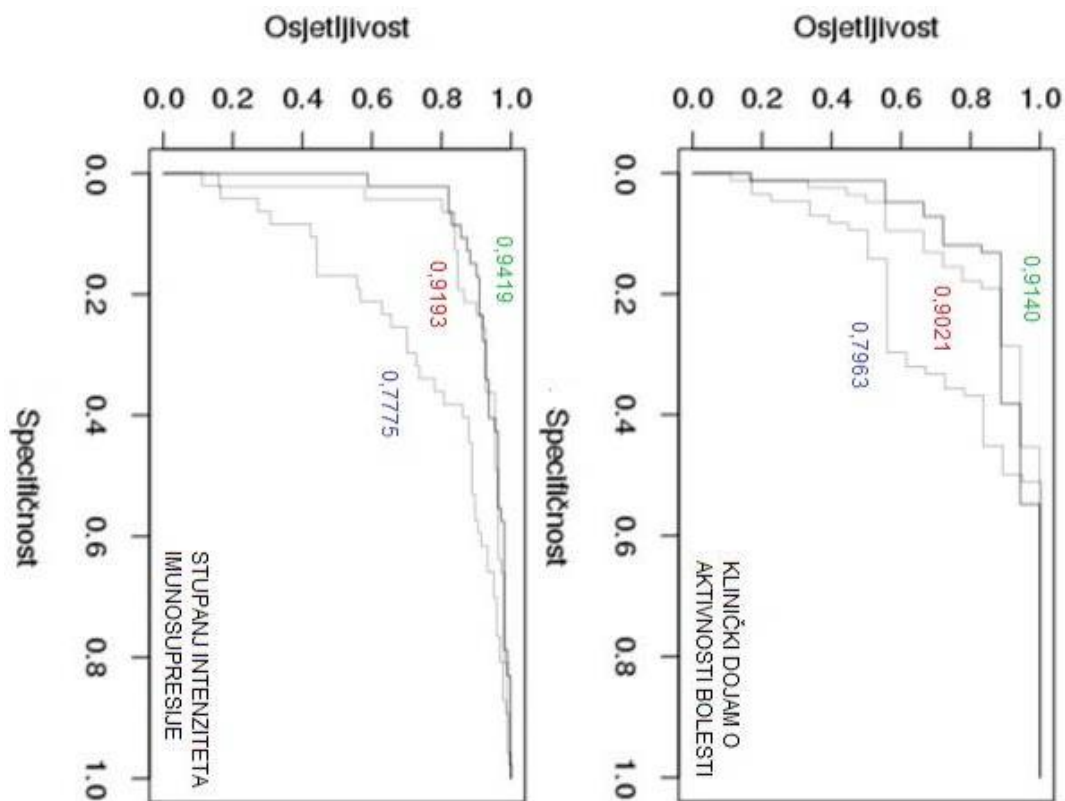


Slika 16. Usporedba površina ispod ROC krivulja za diskriminativne modele pojedinih organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om: (crveno) laboratorijski parametri pomoću glavnih komponenti, (plavo) glikani (UPLC) i (zeleno) model koji objedinjuje laboratorijske parametre

i glikanska mjerenja (pomoću glavnih komponenti). Pripadajuća površina naznačena je odgovarajućom bojom ispod ROC krivulje.

5.2.3.1.2. Aktivnost cGvHD-a

ROC krivulje osnovnog modela glikanskih mjerenja za aktivnost cGvHD-a pokazuju sljedeće rezultate: 0,7953 za klinički dojam o aktivnosti bolesti i 0,7775 za stupanj intenziteta imunosupresije. Nadogradnja modela građenog pomoću glavnih komponenti laboratorijskih parametara u model koji uključuje glikane pokazuje povećanje površine ispod ROC krivulje za parametre aktivnosti cGvHD-a: klinički dojam o aktivnosti bolesti (0,9021 → 0,9140) i stupanj intenziteta imunosupresije (0,9192 → 0,9418). ROC krivulje prikazane su na Slici 17.

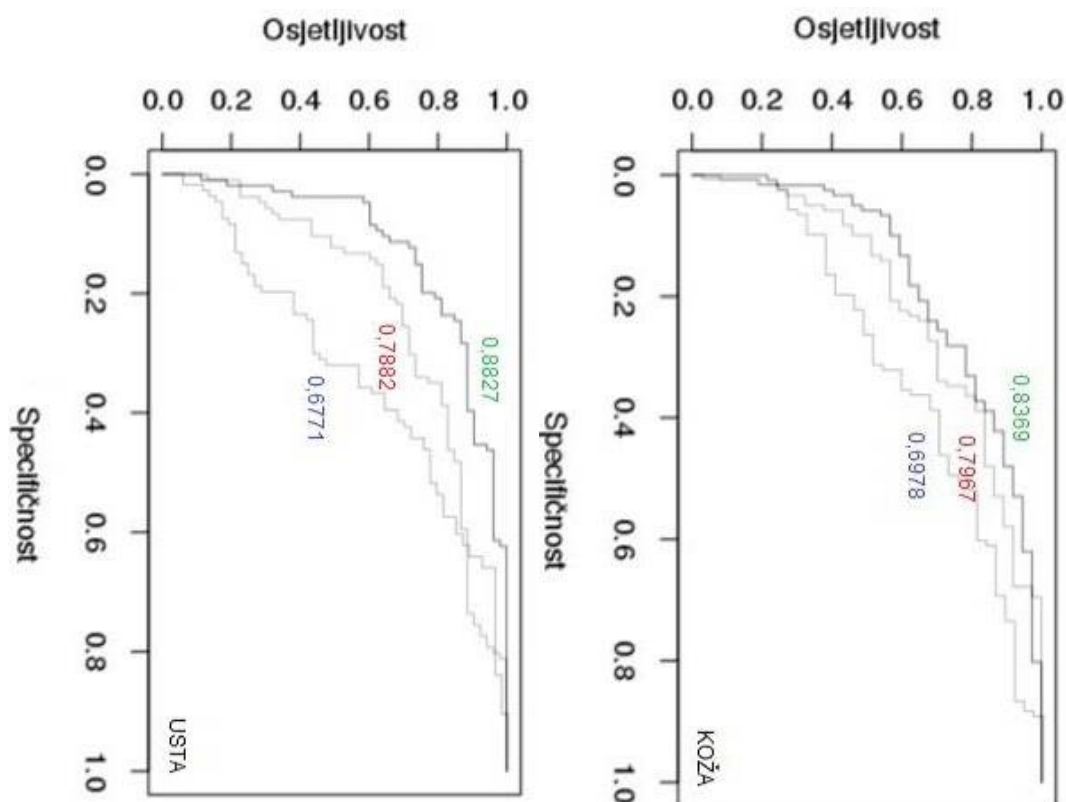


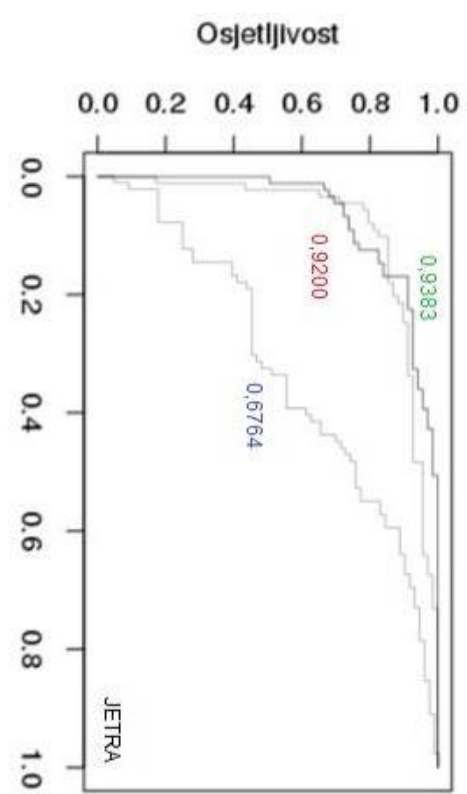
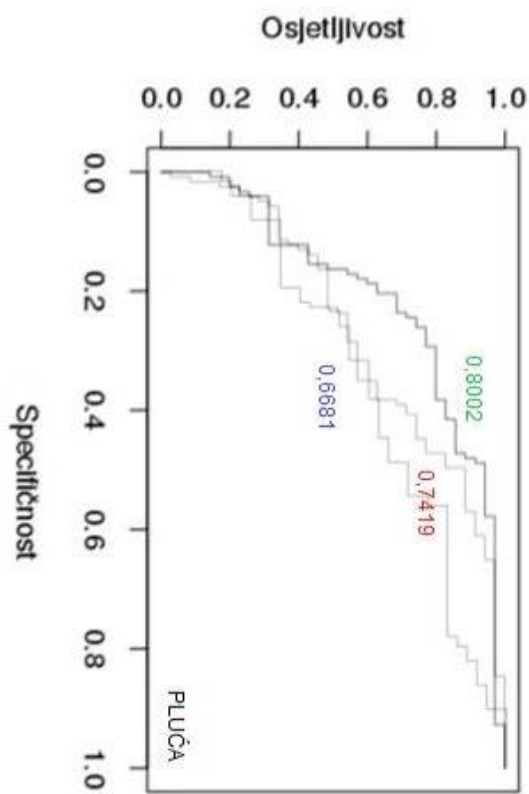
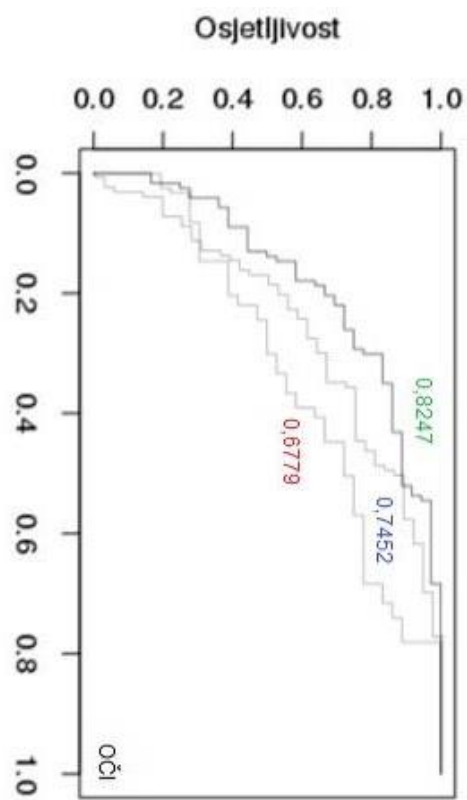
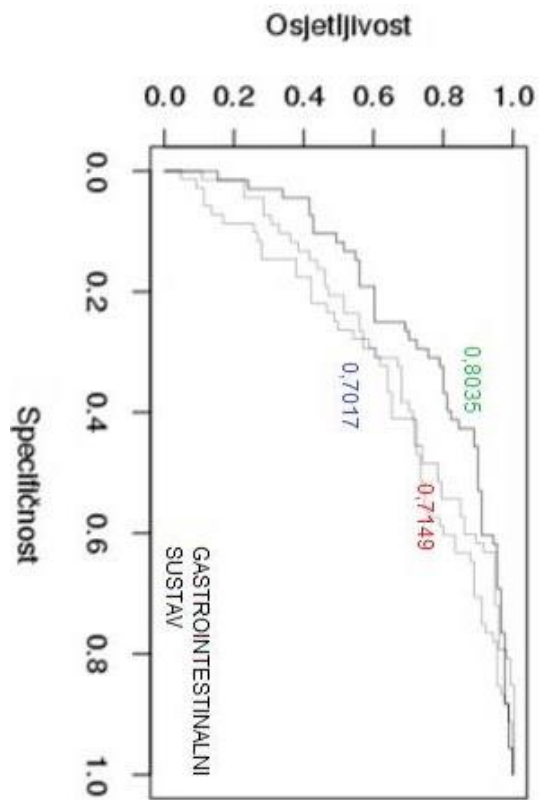
Slika 17. Usporedba površina ispod ROC krivulja za diskriminativne modele aktivnosti cGvHD-a: (crveno) laboratorijski parametri pomoću glavnih komponenti, (plavo) glikani (UPLC) i (zeleno) model koji objedinjuje laboratorijske parametre i glikanska mjerenja (pomoću glavnih komponenti). Pripadajuća površina naznačena je odgovarajućom bojom ispod ROC krivulje.

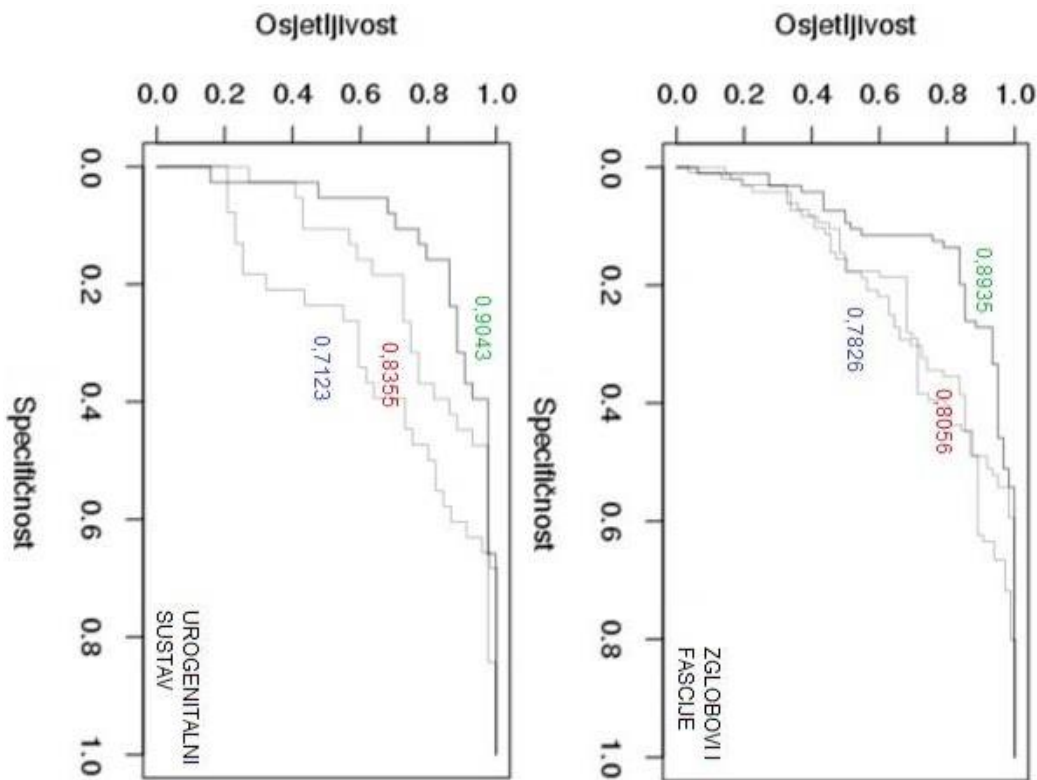
5.2.3.2. ROC krivulje rezultata analize glikopeptida LC/MS metodom

5.2.3.2.1. Težina cGvHD-a pojedinih organskih sustava

ROC krivulje glikopeptida pomoću glavnih komponenti pokazuju sljedeće rezultate: koža (0,6978), usta (0,6771), oči (0,7452), gastrointestinalni sustav (0,7017), jetra (0,6764), pluća (0,6681), zglobovi/fascije (0,7826) i urogenitalni sustav u žena (0,7123). Nadogradnja modela građenog pomoću glavnih komponenti laboratorijskih parametara u model koji uključuje glikopeptide pokazuje povećanje površine ispod ROC krivulje pojedinačnih organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om: koža (0,7967 → 0,8369), usta (0,7882 → 0,8827), oči (0,6779 → 0,8247), gastrointestinalni sustav (0,7149 → 0,8035), jetra (0,9200 → 0,9383), pluća (0,7419 → 0,8002), zglobovi/fascije (0,8056 → 0,8935) i urogenitalni sustav u žena (0,8355 → 0,9043). ROC krivulje prikazane su na Slici 18.



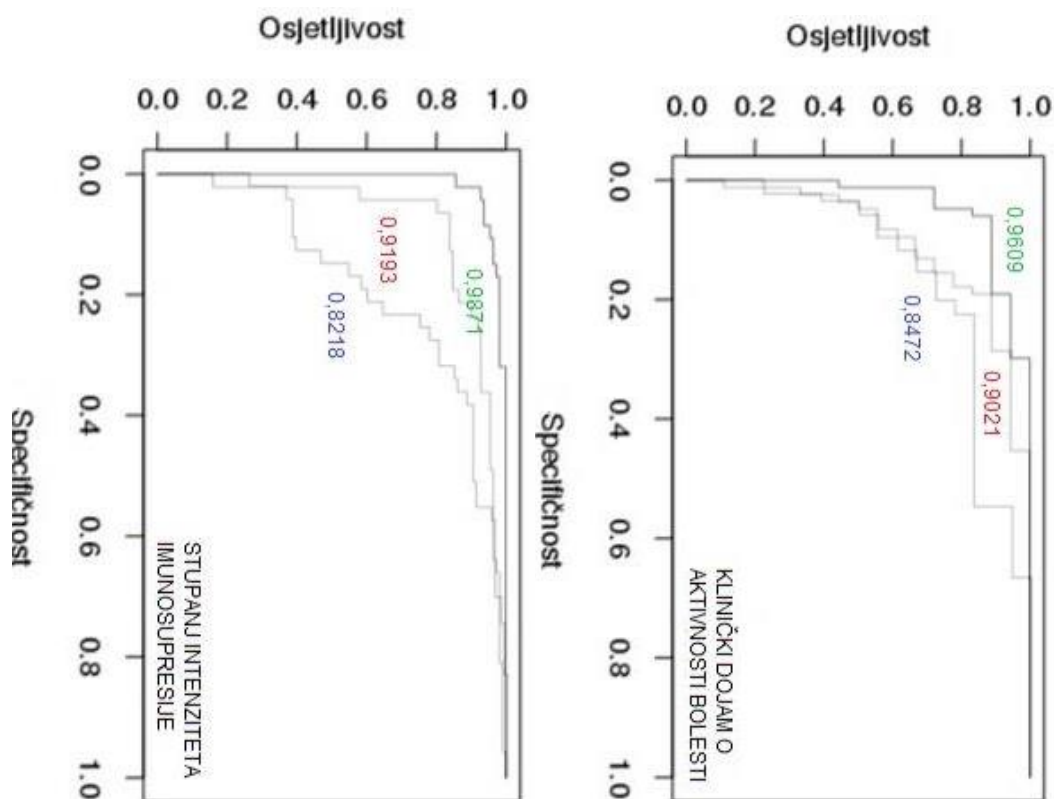




Slika 18. Usporedba površina ispod ROC krivulja za diskriminativne modele pojedinih organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om: (crveno) laboratorijski parametri pomoću glavnih komponenti, (plavo) glikopeptidi (LC/MS) i (zeleno) model koji objedinjuje laboratorijske parametre i glikopeptidna mjerenja (pomoću glavnih komponenti). Pripadajuća površina naznačena je odgovarajućom bojom ispod ROC krivulje.

5.2.3.2.2. Aktivnost cGvHD-a

ROC krivulje glikana pomoću glavnih komponenti za parametre aktivnosti cGvHD-a pokazuju sljedeće rezultate: klinički dojam o aktivnosti bolesti (0,8472) i stupanj intenziteta imunosupresije (0,8218). Nadogradnja modela građenog pomoću glavnih komponenti laboratorijskih parametara u model koji uključuje glikopeptide pokazuje povećanje površine ispod ROC krivulje za parametre aktivnosti cGvHD-a: klinički dojam o aktivnosti bolesti (0,9021 → 0,9609) i stupanj intenziteta imunosupresije (0,9193 → 0,9871). ROC krivulje prikazane su na Slici 19.



Slika 19. Usporedba površina ispod ROC krivulja za diskriminativne modele aktivnosti cGvHD-a: (crveno) laboratorijski parametri pomoću glavnih komponenti, (plavo) glikopeptidi (LC/MS) i (zeleno) model koji objedinjuje laboratorijske parametre i glikopeptidna mjerenja (pomoću glavnih komponenti). Pripadajuća površina naznačena je odgovarajućom bojom ispod ROC krivulje.

5.3. Rezultati analize glikozilacije imunoglobulina G parova hrvatskih ispitanika

5.3.1. Rezultati analize uzoraka UPLC metodom

5.3.1.1. Usporedba glikana cGvHD bolesnika naspram kontrolnih ispitanika

Logističkom regresijom provedena je analiza diskriminacijske vrijednosti glikana mjerenih metodom UPLC pri usporedbi cGvHD bolesnika i kontrolnih ispitanika hrvatske populacije. Logistička regresija pojedinih glikanskih struktura izdvojila je glikan GP1 kao statistički značajan te je opravdano pretpostaviti da ta glikanska struktura ima značajnu ulogu u diskriminacijskoj analizi. Pregled svih rezultata dan je u Tablici 13.

Odnos broja varijabli i broja uzoraka (sparenih) ne dopušta izravnu multivarijantu analizu ukupnih glikana. Pri logističkoj regresiji samih glikana pomoću glavnih

komponenti, kao i samih laboratorijskih parametara pomoću glavnih komponenti uspješno je izgrađen model, no nema statistički značajnih rezultata (nisu prikazani). Pri kombiniranoj logističkoj regresiji s glikanskim strukturama i laboratorijskim parametrima pomoću glavnih komponenti nije dobiveno stabilno rješenje, odnosno model nije konvergirao.

Tablica 13. Rezultati logističke regresije pojedinih glikanskih struktura hrvatske populacije (UPLC). Podebljane p-vrijednosti smatraju se statistički značajnima.

| Oznaka glikanske strukture | Procjena | Standardna devijacija | p-vrijednost |
|----------------------------|----------|-----------------------|---------------|
| GP1 | -19,2476 | 0,0000 | 0,0298 |
| GP9 | 0,4424 | 1,5565 | 0,0632 |
| GP10 | 0,6219 | 1,8625 | 0,0686 |
| GP16 | 0,9741 | 2,6488 | 0,1129 |
| GP5 | -8,5827 | 0,0002 | 0,1737 |
| GP23 | 0,8806 | 2,4123 | 0,2194 |
| GP11 | 3,2136 | 24,8677 | 0,2335 |
| GP15 | 0,9240 | 2,5195 | 0,2584 |
| GP8 | 0,1083 | 1,1144 | 0,2909 |
| GP4 | -0,0299 | 0,9705 | 0,3229 |
| GP14 | 0,0742 | 1,0771 | 0,3249 |
| GP2 | -0,1938 | 0,8238 | 0,3298 |
| GP3 | -6,7853 | 0,0011 | 0,3383 |
| GP18 | 0,1010 | 1,1063 | 0,3464 |
| GP21 | -0,7321 | 0,4809 | 0,3985 |
| GP19 | 0,6472 | 1,9102 | 0,4001 |
| GP13 | -1,8481 | 0,1575 | 0,4179 |
| GP7 | -0,3519 | 0,7033 | 0,4451 |
| GP17 | -0,4308 | 0,6500 | 0,4559 |

| | | | |
|------|---------|--------|--------|
| GP22 | -0,8644 | 0,4213 | 0,4601 |
| GP12 | -0,1314 | 0,8768 | 0,6022 |
| GP20 | -0,6351 | 0,5299 | 0,6532 |
| GP6 | -0,0449 | 0,9561 | 0,7111 |
| GP24 | -0,0308 | 0,9697 | 0,9629 |

Kratice: GPXX – glikanski pik (eng. *glycan peak*), XX – broj između 1 i 24.

5.3.2. Rezultati analize uzoraka LC/MS metodom

5.3.2.1. Usporedba glikopeptida cGvHD bolesnika naspram kontrolnih ispitanika

Logističkom regresijom provedena je analiza diskriminacijske vrijednosti glikopeptida mjerenih metodom LC/MS pri usporedbi cGvHD bolesnika i kontrolnih ispitanika hrvatske populacije (vidjeti poglavlje 4.7.). Redom su izrađeni modeli:

- (1) pojedinih glikopeptidnih struktura
- (2) samih glikopeptidnih struktura
- (3) samih glikopeptidnih struktura pomoću metode glavnih komponenti (*glycansPC*)
- (4) samih laboratorijskih parametara (parametri koji su na temelju literaturne pretrage izdvojeni kao bitni za diskriminativnu analizu (albumin, CRP, broj trombocita te eozinofila, C3, C4), uz ostatak laboratorijskih pretraga svedenih na nekorelirane parametre metodom PCA, *labsPC*))
- (5) identificiranih značajnih glikopeptidnih struktura i laboratorijskih parametara pomoću glavnih komponenti
- (6) korigiranih vrijednosti logističke regresije za svaki glikopeptid (a) pomoću značajnih laboratorijskih parametara (d). Za glikopeptide koje model izdvoji kao statistički značajne te je opravdano pretpostaviti da ti parametri imaju značajnu ulogu u diskriminacijskoj analizi.

1) Rezultati logističke regresije pojedinih glikopeptidnih struktura

Rezultati logističke regresije pojedinih glikopeptidnih struktura prikazani su u Tablici 14. Diskriminacijska analiza izdvojila je glikopeptidne strukture i derivirane parametre IgG2_G1FN, IgG4_dS, IgG4_G2S, IgG1_G1FN, IgG2_G1FS, IgG4_dG2, IgG2_G2FS i IgG2_dS kao značajne.

Tablica 14. Rezultati logističke regresije pojedinih glikopeptidnih struktura hrvatske populacije (LC/MS). Podebljane p-vrijednosti smatraju se statistički značajnima.

| Oznaka glikopeptidne strukture | Procjena | Standardna devijacija | p-vrijednost |
|--------------------------------|----------|-----------------------|---------------|
| IgG2_G1FN | 1,2085 | 3,3485 | 0,0098 |
| IgG4_dS | 0,1631 | 1,1771 | 0,0128 |
| IgG4_G2S | 0,1002 | 1,1054 | 0,0260 |
| IgG1_G1FN | 0,5889 | 1,8021 | 0,0319 |
| IgG2_G1FS | 1,1815 | 3,2594 | 0,0368 |
| IgG4_dG2 | 0,0477 | 1,0488 | 0,0402 |
| IgG2_G2FS | 0,3183 | 1,3749 | 0,0422 |
| IgG2_dS | 0,2256 | 1,2530 | 0,0441 |
| IgG1_dB | 0,1960 | 1,2165 | 0,0529 |
| IgG2_G2FN | 2,1757 | 8,8081 | 0,0596 |
| IgG2_G1F | 0,1492 | 1,1609 | 0,0680 |
| IgG2_G1 | -0,1977 | 0,8206 | 0,0812 |
| IgG2_dB | 0,1847 | 1,2028 | 0,0980 |
| IgG4_G0F | -0,0435 | 0,9575 | 0,1171 |
| IgG2_G0 | -0,1347 | 0,8739 | 0,1196 |
| IgG1_G2FN | 1,5967 | 4,9367 | 0,1291 |
| IgG4_dG0 | -0,0333 | 0,9672 | 0,1314 |
| IgG1_G0 | -0,1900 | 0,8269 | 0,1328 |

| Oznaka glikopeptidne strukture | Procjena | Standardna devijacija | p-vrijednost |
|--------------------------------|----------|-----------------------|--------------|
| IgG1_G1FS | 0,2691 | 1,3088 | 0,1451 |
| IgG2_G2F | 0,1661 | 1,1807 | 0,1457 |
| IgG2_G1N | -0,7509 | 0,4719 | 0,1513 |
| IgG2_G0FN | 0,1733 | 1,1892 | 0,1698 |
| IgG2_G1NS | -12,1632 | 0,0001 | 0,1711 |
| IgG2_dG2 | 0,0746 | 1,0775 | 0,1716 |
| IgG4_G2NS | -1,0438 | 0,3521 | 0,1930 |
| IgG1_dG1 | 0,0588 | 1,0606 | 0,2058 |
| IgG1_dS | 0,1182 | 1,1255 | 0,2116 |
| IgG1_dG0 | -0,0295 | 0,9709 | 0,2413 |
| IgG1_G0F | -0,0342 | 0,9664 | 0,2636 |
| IgG4_G2N | 0,2535 | 1,2885 | 0,2939 |
| IgG4_G0 | -0,5181 | 0,5956 | 0,3019 |
| IgG4_dG1 | -0,0493 | 0,9518 | 0,3028 |
| IgG2_dG0 | -0,0291 | 0,9713 | 0,3033 |
| IgG4_G0FN | -0,0975 | 0,9071 | 0,3213 |
| IgG2_G2FNS | 5,3980 | 220,9781 | 0,3323 |
| IgG4_G2 | 0,0277 | 1,0280 | 0,3499 |
| IgG2_G0N | -0,3944 | 0,6740 | 0,3567 |
| IgG2_G2 | -0,1813 | 0,8342 | 0,3577 |
| IgG1_G0FN | 0,0899 | 1,0941 | 0,3665 |
| IgG1_G1NS | -9,9200 | 0,0001 | 0,3846 |
| IgG2_dG1 | 0,0499 | 1,0511 | 0,3984 |
| IgG1_G1F | 0,0565 | 1,0582 | 0,4188 |
| IgG2_G2NS | -2,0998 | 0,1225 | 0,4394 |

| Oznaka glikopeptidne strukture | Procjena | Standardna devijacija | p-vrijednost |
|--------------------------------|----------|-----------------------|--------------|
| IgG2_G1FNS | 1,0689 | 2,9122 | 0,4954 |
| IgG2_G2N | -1,1863 | 0,3053 | 0,5058 |
| IgG1_G1 | -0,0733 | 0,9293 | 0,5217 |
| IgG1_G2NS | -4,5061 | 0,0110 | 0,5564 |
| IgG1_G2F | 0,0510 | 1,0524 | 0,5635 |
| IgG1_G2FS | 0,0703 | 1,0729 | 0,5657 |
| IgG1_G0N | 0,2965 | 1,3451 | 0,5709 |
| IgG4_G2FN | 0,5273 | 1,6943 | 0,5849 |
| IgG4_G1FNS | -0,7344 | 0,4798 | 0,5927 |
| IgG1_dG2 | 0,0239 | 1,0242 | 0,6006 |
| IgG1_G2FNS | 1,4309 | 4,1828 | 0,6208 |
| IgG4_G2FNS | -1,4587 | 0,2325 | 0,6289 |
| IgG4_G1 | -0,0163 | 0,9838 | 0,6359 |
| IgG4_G1F | -0,0196 | 0,9805 | 0,6392 |
| IgG2_G0F | -0,0119 | 0,9881 | 0,6669 |
| IgG1_G2 | -0,1011 | 0,9039 | 0,6699 |
| IgG1_G1S | 0,8568 | 2,3557 | 0,6721 |
| IgG4_G2FS | 0,0365 | 1,0372 | 0,6920 |
| IgG4_dB | -0,0328 | 0,9677 | 0,6959 |
| IgG1_G2N | 1,3776 | 3,9655 | 0,7465 |
| IgG4_G1S | 0,4259 | 1,5309 | 0,7667 |
| IgG4_G1NS | 0,3909 | 1,4784 | 0,7707 |
| IgG1_G1N | 0,1444 | 1,1553 | 0,7730 |
| IgG4_G1N | 0,0381 | 1,0389 | 0,7881 |
| IgG4_G2F | -0,0150 | 0,9851 | 0,8669 |

| Oznaka glikopeptidne strukture | Procjena | Standardna devijacija | p-vrijednost |
|--------------------------------|----------|-----------------------|--------------|
| IgG2_G1S | 0,1096 | 1,1158 | 0,8953 |
| IgG4_G1FN | 0,0313 | 1,0318 | 0,8960 |
| IgG1_G1FNS | 0,3821 | 1,4654 | 0,8989 |
| IgG1_G2S | 0,0883 | 1,0923 | 0,9035 |
| IgG4_G1FS | -0,0303 | 0,9702 | 0,9141 |
| IgG2_G2S | 0,0222 | 1,0224 | 0,9645 |
| IgG4_G0N | -0,0783 | 0,9246 | 0,9703 |

Kratice: IgGX – glikopeptid imunoglobulina G, X - broj od 1-4 (IgG podklasa). GX (0-2) – broj galaktoza, F – fukoza, N - račvujući GlcNAc, S - sijalinska kiselina u glikanskoj strukturi glikopeptida.

2) Rezultati logističke regresije samih glikopeptidnih struktura

Odnos broja varijabli i broja uzoraka (sparenih) ne dopušta izravnu multivarijatnu analizu.

3) Rezultati logističke regresije samih glikopeptidnih struktura pomoću glavnih komponenti

Rezultati logističke regresije samih glikopeptidnih struktura pomoću glavnih komponenti prikazani su u Tablici 15.

Tablica 15. Rezultati logističke regresije hrvatske populacije samih glikopeptidnih struktura pomoću glavnih komponenti. Podebljane p-vrijednosti smatraju se statistički značajnima.

| Oznaka glikopeptidne glavne komponente | Procjena | Standardna devijacija | Statistika | p-vrijednost |
|--|----------|-----------------------|------------|--------------|
| glycansPC1 | 0,1831 | 0,1074 | 1,7047 | 0,0882 |
| glycansPC2 | -0,1545 | 0,1669 | -0,9261 | 0,3544 |
| glycansPC3 | -0,0388 | 0,1142 | -0,3399 | 0,7339 |

| | | | | |
|------------|---------|--------|---------|---------------|
| glycansPC4 | 0,1603 | 0,2175 | 0,7369 | 0,4611 |
| glycansPC5 | -0,7871 | 0,3249 | -2,4221 | 0,0154 |
| glycansPC6 | -0,2353 | 0,3745 | -0,6283 | 0,5298 |

Logistička regresija izdvojila je parametar *glycansPC5* kao statistički značajan ($p=0,0154$).

d) Rezultati logističke regresije samih laboratorijskih parametara pomoću glavnih komponenti

Statistički značajni rezultati logističke regresije laboratorijskih parametara pomoću glavnih komponenti prikazani su u Tablici 16.

Tablica 16. Statistički značajni rezultati logističke regresije hrvatske populacije samih laboratorijskih parametara pomoću glavnih komponenti. Podebljane p-vrijednosti smatraju se statistički značajnima.

| Oznaka laboratorijske glavne komponente | Procjena | Standardna devijacija | Statistika | p-vrijednost |
|---|----------|-----------------------|------------|---------------|
| labsPC1 | 1,3741 | 0,6777 | 2,0275 | 0,0426 |
| labsPC2 | 1,8400 | 1,0402 | 1,7689 | 0,0769 |
| labsPC3 | 1,2947 | 0,6938 | 1,8661 | 0,0620 |
| Trombociti | -0,0286 | 0,0131 | -2,1785 | 0,0294 |

Logistička regresija izdvojila je parametre *labsPC1* ($p=0,0426$) i *trombociti* ($p=0,0294$) kao statistički značajne.

e) Rezultati logističke regresije s glikopeptidnim strukturama i laboratorijskim parametrima pomoću glavnih komponenti

Rezultati kombinirane logističke regresije prikazani su u Tablici 17.

Tablica 17. Rezultati logističke regresije hrvatske populacije s glikopeptidnim strukturama i laboratorijskim parametrima pomoću glavnih komponenti.

| Oznaka parametra | Procjena koeficijenta | Standardna pogreška | Testna statistika | p-vrijednost |
|------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|---------------|
| trombociti | -0,0312 | 0,0155 | -2,0112 | 0,0443 |
| labsPC1 | 1,0430 | 0,5083 | 2,0519 | 0,0402 |
| glycansPC5 | -0,9153 | 0,3909 | -2,3411 | 0,0192 |

Logistička regresija izdvojila je parametre *trombociti* ($p=0,0443$), *labsPC1* ($p=0,0402$) i *glycansPC5* ($p=0,0192$) kao statistički značajne.

f) Rezultati logističke regresije za svaki glikopeptid pomoću značajnih laboratorijskih parametara

Prvotni rezultati logističke regresije samih glikopeptidnih struktura (a) korigirani su koristeći izdvojene značajne laboratorijske parametre (d; *labsPC1* i *trombociti*). Rezultati su prikazani u Tablici 18 i Slici 20.

Tablica 18. Rezultati logističke regresije hrvatske populacije za svaki glikopeptid pomoću značajnih laboratorijskih parametara. Podebljane p-vrijednosti smatraju se statistički značajnima.

| Oznaka parametra | Procjena koeficijenta | Standardna pogreška | Testna statistika | p-vrijednost |
|------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|---------------|
| IgG1_G1FN | 1,1519 | 0,5334 | 2,1594 | 0,0308 |
| IgG4_dS | 0,1660 | 0,0781 | 2,1252 | 0,0336 |

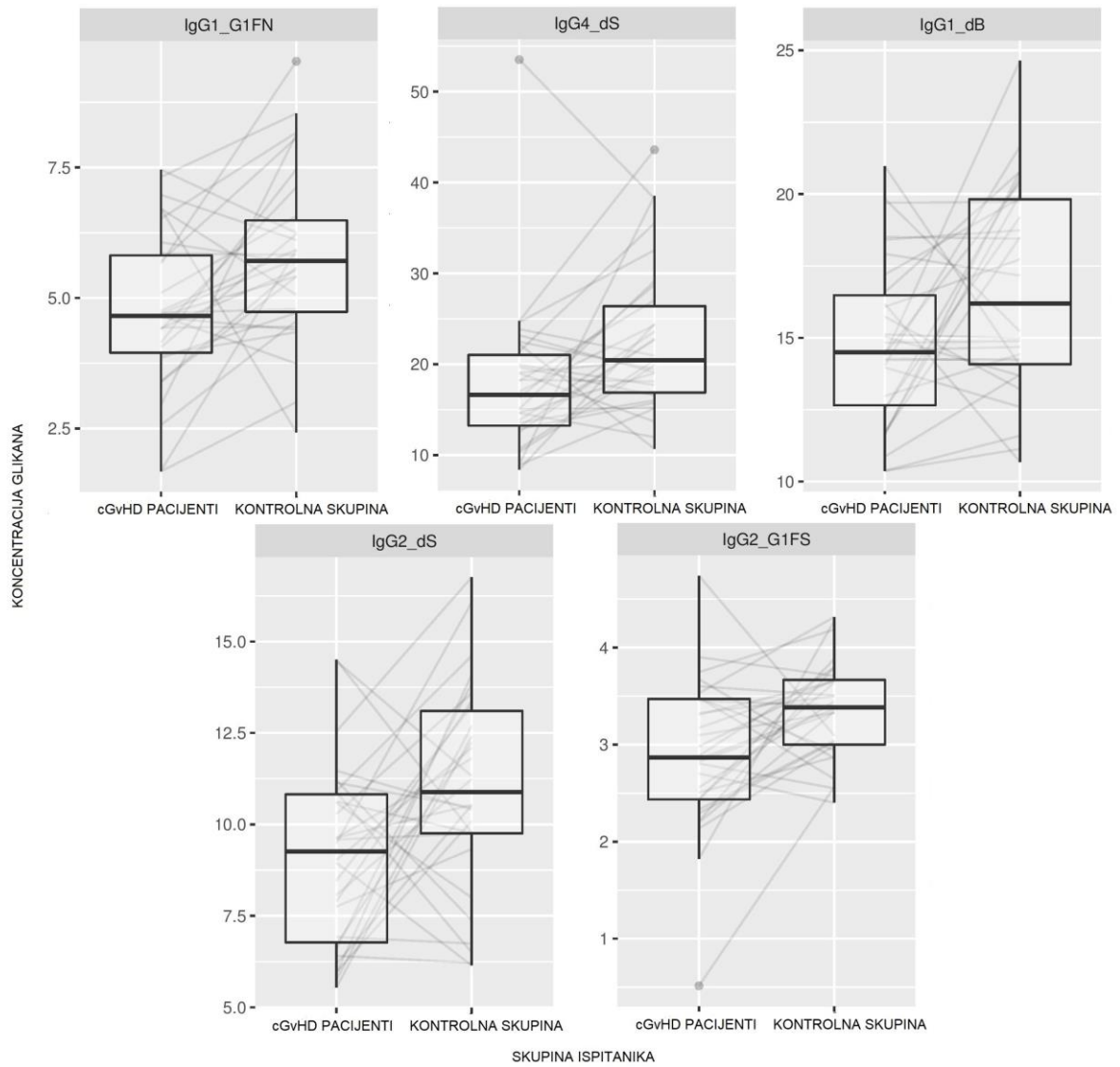
| | | | | |
|-----------|---------|--------|---------|---------------|
| IgG1_dB | 0,3213 | 0,1549 | 2,0741 | 0,0381 |
| IgG2_dS | 0,3398 | 0,1726 | 1,9687 | 0,0489 |
| IgG2_G1FS | 1,9376 | 0,9873 | 1,9625 | 0,0497 |
| IgG2_G2FS | 0.4504 | 0.2302 | 1.9568 | 0.0504 |
| IgG2_dB | 0.3218 | 0.1709 | 1.8824 | 0.0598 |
| IgG4_dG2 | 0.0530 | 0.0287 | 1.8469 | 0.0647 |
| IgG4_G2S | 0.0979 | 0.0531 | 1.8442 | 0.0651 |
| IgG1_G2FN | 2.8831 | 1.5745 | 1.8311 | 0.0671 |
| IgG2_G2FN | 2.9496 | 1.6285 | 1.8112 | 0.0701 |
| IgG2_G1FN | 6.1500 | 3.5254 | 1.7444 | 0.0811 |
| IgG4_dG1 | -0.1312 | 0.0763 | -1.7193 | 0.0856 |
| IgG1_dG1 | 0.1276 | 0.0764 | 1.6699 | 0.0949 |
| IgG1_G1FS | 0.4927 | 0.3047 | 1.6170 | 0.1059 |
| IgG2_G0FN | 0.3106 | 0.1964 | 1.5813 | 0.1138 |
| IgG1_G0F | -0.0695 | 0.0452 | -1.5354 | 0.1247 |
| IgG2_G1 | -0.2142 | 0.1418 | -1.5107 | 0.1309 |
| IgG1_dS | 0.2281 | 0.1571 | 1.4525 | 0.1464 |
| IgG1_dG0 | -0.0511 | 0.0365 | -1.3989 | 0.1618 |
| IgG4_G0F | -0.0514 | 0.0381 | -1.3492 | 0.1773 |
| IgG2_dG2 | 0.1129 | 0.0839 | 1.3447 | 0.1787 |
| IgG2_G1F | 0.1641 | 0.1251 | 1.3121 | 0.1895 |

| | | | | |
|------------|----------|---------|---------|--------|
| IgG2_G2NS | -5.3785 | 4.1756 | -1.2881 | 0.1977 |
| IgG1_G2FNS | 5.4825 | 4.2776 | 1.2817 | 0.1999 |
| IgG1_G1N | 0.9706 | 0.7587 | 1.2792 | 0.2008 |
| IgG1_G0 | -0.3238 | 0.2534 | -1.2779 | 0.2013 |
| IgG2_G2F | 0.2035 | 0.1625 | 1.2523 | 0.2105 |
| IgG4_dG0 | -0.0350 | 0.0287 | -1.2218 | 0.2218 |
| IgG1_G1FNS | 5.3028 | 4.3571 | 1.2170 | 0.2236 |
| IgG2_G1N | -0.6144 | 0.5282 | -1.1631 | 0.2448 |
| IgG1_G0N | 0.8728 | 0.7660 | 1.1394 | 0.2545 |
| IgG2_G1NS | -12.3194 | 10.8364 | -1.1368 | 0.2556 |
| IgG2_G2N | -2.5416 | 2.2748 | -1.1173 | 0.2639 |
| IgG1_G1S | 3.2490 | 2.9701 | 1.0939 | 0.2739 |
| IgG4_G2FN | 1.5855 | 1.5058 | 1.0529 | 0.2923 |
| IgG2_G2FNS | 6.5764 | 6.6182 | 0.9937 | 0.3204 |
| IgG2_G1S | 1.2252 | 1.2426 | 0.9859 | 0.3241 |
| IgG2_G0 | -0.1026 | 0.1096 | -0.9358 | 0.3493 |
| IgG4_G1 | -0.0433 | 0.0467 | -0.9256 | 0.3546 |
| IgG2_G0F | -0.0458 | 0.0501 | -0.9151 | 0.3601 |
| IgG4_G2N | 0.2950 | 0.3409 | 0.8652 | 0.3869 |
| IgG2_G2 | -0.2383 | 0.2772 | -0.8597 | 0.3899 |
| IgG4_G2 | 0.0316 | 0.0371 | 0.8513 | 0.3946 |

| | | | | |
|------------|---------|---------|---------|--------|
| IgG2_dG0 | -0.0379 | 0.0449 | -0.8429 | 0.3992 |
| IgG1_G0FN | 0.1021 | 0.1289 | 0.7925 | 0.4281 |
| IgG4_G2FS | 0.1083 | 0.1368 | 0.7919 | 0.4284 |
| IgG4_G0 | -0.6192 | 0.7915 | -0.7823 | 0.4340 |
| IgG2_G1FNS | 1.3219 | 1.6994 | 0.7779 | 0.4366 |
| IgG1_G1F | 0.0871 | 0.1154 | 0.7548 | 0.4504 |
| IgG2_dG1 | 0.0771 | 0.1039 | 0.7418 | 0.4582 |
| IgG4_G1F | -0.0425 | 0.0626 | -0.6783 | 0.4976 |
| IgG1_G2FS | 0.1075 | 0.1816 | 0.5920 | 0.5538 |
| IgG2_G2S | 0.4276 | 0.7287 | 0.5868 | 0.5573 |
| IgG1_G2N | 3.0208 | 5.6257 | 0.5369 | 0.5913 |
| IgG4_G1NS | 0.8843 | 1.6599 | 0.5327 | 0.5942 |
| IgG4_G2NS | -0.5035 | 0.9527 | -0.5285 | 0.5971 |
| IgG4_G0FN | -0.0573 | 0.1108 | -0.5174 | 0.6049 |
| IgG1_dG2 | 0.0289 | 0.0604 | 0.4800 | 0.6312 |
| IgG1_G2F | 0.0470 | 0.1163 | 0.4045 | 0.6859 |
| IgG1_G2NS | -4.5212 | 11.2511 | -0.4018 | 0.6878 |
| IgG1_G1 | -0.0538 | 0.1494 | -0.3604 | 0.7185 |
| IgG1_G2 | -0.1103 | 0.3182 | -0.3466 | 0.7289 |
| IgG1_G2S | 0.3163 | 0.9588 | 0.3299 | 0.7415 |
| IgG4_G1FNS | 0.5965 | 2.0524 | 0.2906 | 0.7713 |

| | | | | |
|------------|---------|---------|---------|--------|
| IgG4_G2FNS | 1.0308 | 3.7029 | 0.2784 | 0.7807 |
| IgG4_G1N | -0.0413 | 0.1913 | -0.2159 | 0.8290 |
| IgG4_G1S | 0.2896 | 1.8741 | 0.1545 | 0.8772 |
| IgG4_G1FS | 0.0564 | 0.3791 | 0.1488 | 0.8817 |
| IgG2_G0N | -0.0878 | 0.6274 | -0.1399 | 0.8887 |
| IgG1_G1NS | 1.8100 | 14.9586 | 0.1210 | 0.9037 |
| IgG4_G1FN | 0.0374 | 0.3093 | 0.1210 | 0.9037 |
| IgG4_G0N | 0.2772 | 2.6854 | 0.1032 | 0.9178 |
| IgG4_dB | -0.0069 | 0.0994 | -0.0695 | 0.9446 |
| IgG4_G2F | -0.0024 | 0.1412 | -0.0167 | 0.9866 |

Logistička regresija izdvojila je kao statistički značajno različite glikane i derivirane parametre *IgG1_G1FN* ($p=0,0308$), *IgG4_dS* ($p=0,0336$), *IgG1_dB* ($p=0,0381$), *IgG2_dS* ($p=0,0489$) i *IgG2_G1FS* ($p=0,0497$) između cGVHD bolesnika i kontrola te je opravdano pretpostaviti da ti parametri imaju značajnu ulogu u diskriminacijskoj analizi (Tablica 18, Slika 20).



Slika 20. Grafički prikaz značajnih razlika u koncentraciji glikopeptida između hrvatskih cGvHD bolesnika i kontrola (LC/MS).

6. Rasprava

Kronični GvHD je česta i teška kasna komplikacija koja se javlja nakon presadbe alogeničnih krvotvornih matičnih stanica. Dijagnoza i stupnjevanje, kao i procjena aktivnosti cGvHD-a temelji se na kliničkoj evaluaciji. Nužan je multidisciplinarni pristup zbog činjenice da bolest zahvaća veći broj organskih sustava i manifestira se kroz široki spektar simptoma i znakova¹⁸. Treba uzeti u obzir da dijagnoza često ovisi o histopatološkoj analizi zahvaćenog tkiva, a potrebna biopsija u dosta slučajeva je vrlo invazivna (jetra, pluća) ili nemoguća (oči). Pedijatrijski slučajevi dodatno su zahtjevni budući da biopsija uključuje opću anesteziju, a neki funkcionalni testovi, poput respiratornih, nisu primjenjivi. Terapija često uključuje produljenu primjenu sustavne imunosupresije kako bi se spriječilo ireverzibilno oštećenje i gubitak funkcije tkiva i organa uz rizik nastanka nuspojava i infekcija. Bolesnici s cGvHD-om imaju lošiju kvalitetu života i povećani rizik od kasnih morbiditeta i mortaliteta u usporedbi s transplantiranim bolesnicima bez cGvHD-a^{83,84}.

Unatoč napretku koji je donio NIH konsenzus (2005.) pruživši smjernice za standardizirani i sistematizirani pristup cGvHD bolesniku, a time i uniformirano prikupljanje podataka o bolesti, dosadašnja istraživanja nisu urodila neophodnim biomarkerom čija se aktivnost podudara s kliničkim zapažanjima o težini i/ili aktivnosti bolesti. Općenito, potraga za prikladnim biomarkerom cGvHD-a uvelike kaska u usporedbi s onom za akutni GvHD zbog većeg opsega manifestacija, velike varijacije među bolesnicima u pogledu vremena do nastupa bolesti i njezine težine, preklapanja s akutnim oblikom, kao i zbog nedovoljnog broja dostupnih pacijenata za kliničke studije i verifikaciju rezultata⁸⁵. U obzir treba svakako uzeti i veliku heterogenost demografskih i kliničkih podataka cGvHD bolesnika.

Iako se kao potencijalni biomarker istražuje široki raspon molekula, staničnih populacija i genetskih polimorfizama^{49,85} kao i laboratorijski markeri upale⁴⁸, svakako treba iskoristiti napredak modernih *-omics* alata koji omogućuju analizu velikog broja uzoraka u kratkom vremenskom periodu i praćenje dinamike promjena u patofiziologiji bolesti. Jedan od takvih alata potencijalno je i glikomika koja je, iako stupa na scenu kaskajući za genomikom i proteomikom, proglašena istraživačkim prioritetom idućeg desetljeća budući da je prepoznato da su glikani izravno

involvirani u patofiziologiju svake veće bolesti te da je nužan razvoj te znanstvene grane za ostvarenje ciljeva personalizirane medicine⁸⁶.

Rezultati ove disertacije potvrđuju postavljenu hipotezu da je N-glikozilacija imunoglobulina G iz plazme bolesnika s kroničnim GvHD-om povezana s kliničkim manifestacijama kroničnog GvHD-a, što može doprinijeti razumijevanju biologije te bolesti i dovesti do razvoja potencijalnog biomarkera cGVHD-a.

6.1. Usporedba američkih i hrvatskih ispitanika

U disertaciji su analizirane dvije kohorte ispitanika – američka (cGvHD bolesnici) i hrvatska (cGvHD bolesnici i kontrole) kako bi se usporedili glikani u cGvHD bolesnika različite težine i aktivnosti bolesti (američka kohorta) te glikani između cGvHD bolesnika i njihovih kontrola (osobe nakon aloPKMS bez cGvHD-a) (hrvatski ispitanici). Usporedbom demografskih i laboratorijskih parametara tih dviju kohorti cGvHD bolesnika, američke i hrvatske, uočene su statistički značajne razlike između te dvije skupine cGvHD bolesnika. Kao izvor KMS za presadbu kod američkih cGvHD pacijenata više se koristila periferna krv u usporedbi s hrvatskim bolesnicima. U američkoj populaciji prošlo je više vremena od presadbe KMS odnosno od dijagnoze cGvHD-a do uključenja u studiju. Američku populaciju karakterizira i značajno veći broj slučajeva aktivne bolesti i zahvaćenih organskih sustava, kao i ukupno teže ocijenjena bolest uz više prethodnih linija systemske terapije. Zabilježen je veći intenzitet aktualne systemske imunosupresije te više slučajeva terapijske namjere koja ukazuje na aktivnu bolest. Laboratorijski nalazi podržavaju demografske i kliničke opisne parametre. Niži albumin te viši CRP, veći broj trombocita i više prethodno primljenih linija systemske terapije u američkoj kohorti, i ranije su opisivani u pacijenata s težim stupnjem cGvHD-a i aktivnijom bolesti⁴⁸. I drugi laboratorijski pokazatelji poput višeg C3 i C4 govore u prilog slike američke kohorte kao one s više slučajeva aktivnog upalnog procesa. Niži broj imunoglobulina, niži ukupni broj T limfocita i citotoksičnih T limfocita također je u skladu s ranijim istraživanjima i inflamatornom slikom imunskog sustava obilježenog poremećenom limfopoezom u težih stupnjeva kroničnog GvHD-a koji primaju intenzivniju imunosupresiju⁸⁷.

Velike razlike između dviju populacija cGvHD bolesnika prvenstveno se mogu objasniti samom prirodom američkog kliničkog ispitivanja pod nadležnosti NIH-a kojem ne gravitiraju lakše ocijenjeni slučajevi bolesti koji se vode u lokalnim zdravstvenim ustanovama, već se u NIH u pravilu upućuju teži slučajevi cGVHD-a nakon više neefikasnih linija terapije i uz dugo trajanje bolesti. Za razliku od američke, hrvatska populacija transplantiranih pacijenata većinom se redovito kontrolira u središnjoj zdravstvenoj instituciji Kliničkog bolničkog centra Zagreb što je omogućilo ranije uključivanje bolesnika u studiju u odnosu na postavljanje dijagnoze cGvHD-a s blažom kliničkom slikom i manjim brojem prethodnih linija imunosupresivne terapije.

Uspoređujući hrvatske cGvHD bolesnike i njihove kontrole, većinom nije bilo razlike u njihovim demografskim i laboratorijskim karakteristikama osim što su cGvHD bolesnici imali značajno više prethodnog akutnog GvHD-a (70,0% vs. 26,7%; $p=0,001$), što odgovara literaturnim podacima, te niži broj B limfocita ($p=0,027$), niži albumin ($p=0,005$), viši CRP ($p=0,040$) i beta 2 mikroglobulin ($p=0,049$) nego kontrole, ukazujući na pojačano inflamatorno zbivanje u odnosu na kontrole.

6.2. Glikani i težina (NIH ocjena) kroničnog GvHD-a pojedinih zahvaćenih organskih sustava

Analiza uzoraka krvne plazme američkih bolesnika ukazala je na povezanost nekoliko pokazatelja težine cGvHD-a s pojedinim glikanima i promjenama u njihovom sastavu.

NIH ocjena zahvaćenosti zglobova/fascija (NIH cGvHD zglobova/fascija)

UPLC analiza pokazala je značajno smanjenje udjela direktno mjerenih svojstava GP8 (FA2[6]G1), GP9 (FA2[3]G1), GP14 (FA2G2), GP15 (FA2BG2) i GP18 (FA2G2S1) u bolesnika s cGvHD-om zglobova/fascija. Ovaj pad udjela galaktoziliranih struktura potvrđuje i pad deriviranih parametara koji predstavljaju udio ili učestalost glikanskih struktura s jednom ili dvije galaktoze (IGP47, IGP48, IGP53, IGP54, IGP55, IGP56, IGP57). Posebno zanimljiv glikan mogao bi biti FA2G2 (GP14) čije značajno smanjenje možemo pratiti kroz sva tri stupnja težine

cGvHD-a zglobova/fascija. Smanjenje galaktozilacije IgG-a u više je navrata povezivano s reumatoidnim artritisom⁸⁸⁻⁹⁰, dok nedavna istraživanja čak ukazuju da je promjena u sastavu IgG glikana prisutna više godina prije postavljanja dijagnoze te ukazuje na povećani rizik razvoja bolesti⁹¹. Istovremeno, analizom je utvrđen i značajan porast udjela GP4 (FA2), agalaktozilirane strukture. Metoda LC/MS također je potvrdila trend smanjenja galaktozilacije svih podklasa IgG-a (glikopeptidi IgG1: G2F, G2FS; glikopeptidi IgG2: G1F, G2F i glikopeptidi IgG4: G2F, G2FS, G2FN), odnosno porast udjela struktura bez galaktoze na IgG1 i IgG2 (IgG1 G0F; IgG2 G0F) kako mjerenjem direktnih svojstava tako i deriviranim parametrima (IgG1: dG0, dG1, dG2). Jong i autori smatraju smanjenu galaktozilaciju IgG1 biomarkerom aktivacije imunskog sustava⁹². Istovremeno, agalaktozilirani glikani se povezuju s povećanim afinitetom IgG-a za FcγRIII (aktivirajući receptor) kao i za manoza vezujući lektin što rezultira aktivacijom komplementa^{94,95}. Povezanost komponente komplementa C3 s cGvHD-om zglobova/fascija utvrđena je ranijim istraživanjem⁴⁸, a nedavno je potvrđena i na hrvatskoj populaciji⁹⁷. Zanimljivo je da je u nedavnom istraživanju utvrđena veza snižene galaktozilacije s povišenim CRP-om⁹³, markerom upale koji je povezan s aktivnosti cGvHD-a.

Iako je uobičajeno da kretanje sijalinizacije IgG-a slijedi galaktozilaciju budući da je postojanje galaktoze preduvjet za vezanje terminalne sijalinske kiseline, u našem istraživanju uočen je porast udjela struktura sa sijalinskom kiselinom unatoč smanjenoj galaktozilaciji. Porast nije utvrđen mjerenjem direktnih svojstava nego je vidljiv iz deriviranih svojstava (IGP25, IGP29, IGP30, IGP31 i IGP33) koja opisuju sijalinizaciju galaktoziliranih fukoziliranih struktura s ili bez računajućeg GlcNAc-a.

Smanjeni udio Fc galaktozilacije IgG-a, prije ali i godinu dana poslije PKMS-a, nedavno je opisan i u longitudinalnoj pedijatrijskoj studiji gdje autori primjećuju nižu razinu galaktozilacije u transplantiranih bolesnika (prije i poslije PKMS-a) naspram donora KMS i zdravih kontrola uparenih po dobi, a koja je posebno izražena u skupini pacijenata transplantiranih zbog maligne dijagnoze (leukemija)⁹⁷. Iz tog su istraživanja isključeni bolesnici s akutnim ili kroničnim GvHD-om, bolesnici ovisni o IgG suplementaciji, kao i oni koji su 7 mjeseci nakon PKMS-a na imunosupresivnoj terapiji. U istom istraživanju uočena je i povećana sijalinizacija po jedinici galaktoze koja se pripisuje povećanoj aktivnosti ekstrinzične sijalil-transferaze ST6Gal1 uslijed radijacije ili upale, odnosno povećanoj dostupnosti supstrata, CMP-sijalinske kiseline

koja se oslobađa po aktivaciji cirkulirajućih trombocita tijekom upalnog procesa⁹⁸. Budući da je većina američkih cGvHD bolesnika ove disertacije liječena upravo zbog maligne dijagnoze (leukemije), ne može se tvrditi da je njihova snižena galaktozilacija i/ili povišena sijalinizacija povezana s cGvHD-om. Autori navedenog rada nisu uočili druge promjene u glikanima, koje su u američkoj populaciji ovog istraživanja moguće posljedica cGvHD-a ili imunosupresivne terapije.

Drugo moguće objašnjenje neobičnog kretanja udjela sijalinske kiseline je da ona potječe iz Fab, a ne Fc fragmenta IgG-a. Autori Holland i suradnici⁹⁹ u svom istraživanju ANCA-vaskulitisa opisuju hipogalaktozilaciju ograničenu na Fc fragment IgG-a dok je glikan Fab fragmenta galaktoziliran i sijaliniziran. U prilog ovoj teoriji govori činjenica da su značajne promjene udjela struktura sa sijalinskom kiselinom uočene pri analizi metodom UPLC, no nisu potvrđene i analizom Fc fragmenata metodom LC/MS. Oko 15% IgG-a ima glikozilirani Fab fragment. U usporedbi s Fc glikanom, Fab glikan je zbog svoje pozicije izloženiji aktivnosti glikozidaza i glikozil-transferaza, te na svoju heptasaharidnu biantenarnu jezgru češće veže račvujući GlcNAc, galaktozu i sijalinsku kiselinu (na obje terminalne galaktoze), uz manji postotak fukozilacije jezgre glikana. Istraživanja su pokazala da u autoimunskim (reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom), ali i u malignim bolestima (mijelom, Burkittov limfom, folikularni i difuzni B–velikostanični limfom) raste broj potencijalnih glikanskih veznih mjesta na Fab fragmentu, a posljedična promjena konformacije proteina značajno utječe na svojstva IgG-a, poput vezanja za antigen i agregacije u imunosne komplekse. Unatoč nepobitnoj važnosti glikozilacije Fab fragmenta u modulaciji aktivnosti samog IgG-a ali i ostatka imunosnog sustava, ona ostaje nedovoljno istražena¹⁰⁰.

Porast ukupnog udjela račvujućeg GlcNAc-a, kojeg pratimo i kroz direktno mjerena svojstva (GP6 odnosno FA2B) i kroz derivirana svojstva (IGP37, IGP38, IGP39, IGP40, IGP45, IGP74 i IGP75), povezuje se s povećanim afinitetom za FcγRIIIa i posljedično povećanim ADCC-om¹⁰¹. Istovremeno je uočen smanjeni udio fukoze na jezgri IgG-a (F, IGP76 i IGP77) za koju se smatra da ima recipročan efekt od račvujućeg GlcNAc-a te da njezina prisutnost smanjuje afinitet za isti receptor, odnosno odsutnost govori u prilog povećanom ADCC-u. Isti trend ranije je primijećen kod sistemskog eritemskog lupusa⁷², kronične multisistemske bolesti s kojom se cGvHD često uspoređuje. U tom istraživanju opisuje se i značajno smanjenje ranije

spomenutog GP14, kojeg se opisuje kao dobrog kandidata za prediktivni biomarker bolesti, a povezuje i s perikarditisom te pozitivnim ANA protutijelima. GP14 je glikan koji je i više puta povezan s ulcerativnim kolitisom gdje prati klinički tijek bolesti i njezinu aktivnost¹⁰², a vrijednu ulogu mogao bi imati i u diskriminaciji bolesti⁷². U istom istraživanju, glikanskoj strukturi GP9 pridaje se najveća prediktivna vrijednost u analiziranim populacijama, dok autori smanjenje galaktozilacije IgG-a i posljedičnu promjenu inflamatornog potencijala protutijela smatraju jednim od molekularnih mehanizama involviranih u sistemski eritemski lupus i/ili autoimunost.

NIH ocjena zahvaćenosti kože (NIH cGvHD kože)

UPLC analizom uzoraka američkih cGvHD bolesnika utvrđena je značajna povezanost GP9 (FA2[3]G1), kao i IGP30, IGP36, IGP37 i IGP38 s NIH ocjenom stupnja zahvaćenosti kože, dok je LC/MS metoda izdvojila IgG4_G2F glikopeptid kao značajan. Općenito, naglašen je trend smanjenja galaktozilacije, dok dolazi do porasta udjela sijalinizacije i račvajućeg GlcNAc-a.

Kronični GvHD kože često nastaje uz cGvHD zglobova/fascije¹⁰³ te se opisuje da sklerotični oblik cGvHD-a kože značajno smanjuje opseg pokreta zgloba, kao i snagu hvata prstima¹⁰⁴. Pozitivna povezanost cGvHD-a kože i zglobova/fascije potvrđena je i na nedavnoj studiji na hrvatskoj populaciji⁹⁶. Stoga ne čudi da promjene u profilu IgG glikana cGVHD kože slijede uzorak promjena povezanih s cGvHD-om zglobova/fascije. I u ovom slučaju, literatura navodi povezanost C3 komponente komplementa s polarizacijom T stanica i razvojem cGvHD-a kože u miševa¹⁰⁵.

6.3. Glikani i aktivnost cGvHD-a

Analiza uzoraka UPLC metodom ukazala je na manji udio agalaktoziliranih struktura i deriviranih svojstava (GP4, GP6, IGP45, IGP55), kao i veći udio galaktoziliranih struktura (GP9, GP14, GP18, IGP47, IGP48, IGP56, IGP53, IGP57, G2) u uzorcima plazme bolesnika čiji je cGvHD smatran neaktivnim. Neaktivnu bolest karakterizira i više sijaliniziranih (GP16, GP23, IGP26, IGP27, S) te fukoziliranih struktura (F, IGP64), te manji udio struktura s račvajućim GlcNAc-om (IGP37, IGP38, IGP68) u

usporedbi s uzorcima ispitanika čiji se cGvHD smatra aktivnim. Metoda LC/MS kao značajnu je identificirala agalaktoziliranu strukturu IgG4_G0 u značajno većem udjelu u cGvHD bolesnika s neaktivnom bolesti. Ova struktura u literaturi nije ranije povezivana niti objašnjavana kao dio ijednog patološkog procesa ili bolesti. Prikazano je moguće posljedica nesrazmjernog broja aktivnih slučajeva cGvHD-a (101, medijan starosti 46,5, raspon 5-71) naspram neaktivnih (19, medijan starosti 25, raspon 7-66) za koje je zabilježen dojam o aktivnosti bolesti, kao i starosnom razlikom između dviju skupina. U ranijem istraživanju zabilježen je značajan efekt starije dobi na smanjenje koncentracije navedene strukture⁷⁹. Spomenuto bi objasnilo i zašto isti efekt nije vidljiv na hrvatskoj populaciji s bolesnicima i kontrolama uparenima po dobi i spolu.

Još jedan pokazatelj aktivnosti cGvHD-a pokazuje konzistentne rezultate s kliničkim dojmom aktivnosti bolesti. Općenito, naspram cGvHD bolesnika bez imunosupresije, u bolesnika s umjerenim ili visokim stupnjem intenziteta sistemske imunosupresije, UPLC metodom su identificirani statistički značajno viši udjeli agalaktoziliranih struktura i deriviranih parametara (GP1, GP3, GP4, GP5, IGP41, IGP43, IGP44, IGP55) i smanjeni udjeli galaktoziliranih i sijaliniziranih struktura (G2, GP14, GP18, GP23, IGP47, IGP53, IGP57). Povećani udio glikanskih struktura s račvućim GlcNAc-om (GP11, IGP39, IGP40, IGP69, IGP74, IGP75), i smanjeni udjeli fukoziliranih struktura (F, IGP76, IGP77) također se podudaraju s kliničkim dojmom aktivnosti bolesti. Posebno zanimljivim pokazale su se strukture GP1 (FA1) i GP3 (A2B) koje su se pokazale značajno povišene i u bolesnika s umjerenim i visokim stupnjem sistemske imunosupresije te time ukazale na potencijalno veću osjetljivost na primjenjenu terapiju, ali posredno, i na povećanu aktivnost cGvHD-a.

Metodom LC/MS potvrđeno je da povećanjem stupnja intenziteta imunosupresije pada udio galaktoziliranih sijaliniziranih struktura u svim podklasama IgG-a (IgG1_G2FS, IgG2_G2FS, IgG4_G2FS i IgG4_G1S). Smanjenje udjela pokazuju i galaktozilirane glikopeptidi IgG2_G2 i IgG2_G2N, kao i odgovarajući derivirani parametri IgG1_dS, IgG1dG2 i IgG2_dS, dok parametar koji označava IgG1 agalaktozilirane glikopeptide (IgG1_dG0) pokazuje suprotno – porast udjela. Posebnu pažnju u budućim istraživanjima trebalo bi posvetiti glikopeptidu IgG4_G2NS čija se zastupljenost pokazala značajnom i pri usporedbi bolesnika bez

sistemske imunosupresije s onima s umjerenim, kao i visokim stupnjem sistemske imunosupresije.

Jedini glikopeptid kojem se udio povećava sa stupnjem intenziteta sistemske imunosupresije je IgG4 s galaktoziliranim sijaliniziranim glikanom s račvajućim GlcNAc-om (IgG4_G2NS). Situacija u kojoj vezani račvajući Glc-NAc preokreće efekt sijalinizacije glikana i time ga izdvaja od sličnih sijaliniziranih struktura, opisana je i ranije u sistemskom eritemskom lupusu⁷². U istom istraživanju zabilježen je i pad udjela galaktoziliranih struktura koji prati povećanje aktivnosti bolesti. Isti trend spominje se i u većem broju drugih autoimunskih bolesti poput reumatoidnog artritisa i upalne bolesti crijeva¹⁰⁰. Porast udjela agalaktoziliranih glikopeptida koje smo uočili deriviranim parametrom IgG1_dG0, uklapa se u ranije spomenutu sliku IgG-a kao proinflamatorne molekule čiji glikan promovira aktivaciju komplementa. Istovremeno, i smanjeni udio sijalinizacije ukazuje na smanjenu protuupalnu aktivnost IgG-a.

Zajedno, smanjena galaktozilacija i sijalinizacija te fukožilacija, ali i povećani udio agalaktoziliranih struktura i struktura s račvajućim Glc-Nac-om opisuju proupalni IgG glikom, povećani ADCC i smanjeni kapacitet IgG-a da suprimira upalu. Opisane promjene nisu neočekivane te su opisane u ranijem preglednom radu koji sumira glikanske značajke bolesti koje dijele karakteristike cGvHD-a⁶⁹.

6.4. Specifičnost i osjetljivost glikanskih mjerenja (američka populacija)

Učinkovitost glikanskih mjerenja kao potencijalne dijagnostičke pretrage za zahvaćenost pojedinih organskih sustava cGvHD-om, kao i za aktivnost bolesti, te njihovu specifičnost i osjetljivost testirali smo koristeći ROC krivulje. ROC krivulje glikanskih mjerenja uspoređene su s modelima koji prikazuju specifičnost i osjetljivost modela izgrađenog pomoću laboratorijskih parametara, kao i modelom koji navedene kombinira.

Analizom je utvrđeno da glikanska mjerenja, iako sama većinom nedovoljno specifična i osjetljiva (površine ROC krivulja manje od 0,8), uspješno nadograđuju modele građene pomoću laboratorijskih parametara, doprinoseći većoj prediktivnoj sposobnosti za diskriminaciju zdravih organskih sustava od onih zahvaćenih cGvHD-

om. Navedeno vrijedi za sve organske sustave (koža, usta, oči, probavni trakt, jetra, pluća, zglobovi/fascije, genitalni trakt u žena) kao i za ocjene aktivnosti bolesti (klinički dojam i stupanj intenziteta imunosupresije). U većem broju slučajeva vrlo dobri modeli nastali na temelju laboratorijskih parametara, kombiniranjem s glikanskim mjerenjima unaprijeđuju se u izvrsne modele visoke specifičnosti i osjetljivosti (površina ROC krivulje veća od 0,9). Navedeno se osobito odnosi na ljestvice kojima se opisuje aktivnost bolesti gdje modeli nadograđeni mjerenjima kako UPLC-om, tako i LC/MS-om daju izvrsne modele.

6.5. Diskriminativni model cGvHD-a: cGvHD bolesnici naspram uparenih kontrolnih ispitanika (hrvatska populacija)

Diskriminativna analiza pojedinih IgG glikopeptida iz plazme hrvatskih cGvHD bolesnika i njihovih uparenih kontrolnih ispitanika (osoba nakon aloPKMS bez cGvHD) metodom logističke regresije izdvojila je nekoliko potencijalnih kandidata glikopeptidnih struktura i deriviranih parametara. Sljedeći model dobiven je metodom glavnih komponenti kako bi se smanjio efekt multikolinearnosti glikana. Treći model građen je pomoću kliničkih laboratorijskih parametara koji su se pregledom literature o cGvHD-u pokazali značajnima za diskriminativnu analizu⁴⁸ (albumin, CRP, broj trombocita te eozinofila, C3, C4) te preostalih laboratorijskih parametara svedenih na glavne komponente. Konačni model koji je građen na parametrima koje su prijašnji izdvojili kao značajne identificirao je kao statistički značajne za diskriminaciju cGvHD pacijenata od kontrolnih ispitanika: povišeni broj trombocita ($p=0,0443$), *labsPC1* ($p=0,0402$) i *glycansPC5* ($p=0,0192$). Korekcijom originalnog izbora potencijalnih glikopeptidnih kandidata pomoću parametara *trombociti* i *labsPC1* identificirani su parametri IgG1_G1FN ($p=0,0308$), IgG4_dS ($p=0,0336$), IgG1_dB ($p=0,0381$), IgG2_dS ($p=0,0489$) i IgG2_G1FS ($p=0,0497$) kao statistički značajno sniženi u cGvHD bolesnika.

Derivirani parametri IgG4_dS, IgG1_dB i IgG2_dS govore u prilog diskriminacijske vrijednosti razina sijaliniziranih struktura IgG4 i IgG2 te struktura IgG1 s račvajućim GlcNAc-om. Glikopeptidi IgG1_G1FN i IgG2_G1FS ne ističu se u pregledu literature te se zasad čine kao jedinstveni kandidati vezani za diskriminaciju cGvHD-a. Budući da je riječ o modelu građenom na maloj populaciji uzoraka cGvHD bolesnika i

kontrolnih ispitanika, njihov potencijal kao cGvHD biomarkera potrebno je provjeriti na većem broj uzoraka koje zahtjeva ovaj tip istraživanja i kompleksna priroda glikana, njihova strukturalna raznolikost. Vrijednost potencijalnog biomarkera potvrdila bi se i longitudinalnim istraživanjem koje bi eliminiralo zasada neistraženi utjecaj sistemske imunosupresije, suportivne terapije i velikog broj infekcija kojima su bolesnici izloženi.

7. Zaključak

Prikazani rezultati ove disertacije potvrđuju postavljenu hipotezu da je N-glikozilacija imunoglobulina G iz plazme bolesnika s kroničnim GvHD-om povezana s kliničkim manifestacijama kroničnog GvHD-a. Pri testiranju američke populacije, korištenjem i UPLC i LC/MS metode uočena je povezanost glikozilacije IgG-a s kroničnim GvHD-om zglobova/fascije i kroničnim GvHD-om kože. U oba slučaja primjećen je pad udjela galaktoziliranih struktura, porast udjela struktura sa sijalinskom kiselinom i ukupnog udjela račvajućeg GlcNAc-a dok cGvHD zglobova dodatno karakterizira i smanjeni udio fukoze na jezgri IgG-a. Promjene u udjelu galaktozilacije povezane su i s kliničkim dojmom o aktivnosti bolesti te intenzitetom sistemske imunosupresije. Neaktivnu bolest karakterizira više sijaliniziranih te fukožiliranih struktura te manji udio struktura s račvajućim GlcNAc-om.

Diskriminativna analiza pomoću ROC krivulja pokazala je da glikozilacija IgG-a doprinosi prediktivnoj moći laboratorijskih parametara i markera upale za sve organske sustave zahvaćene cGvHD-om (oči, koža, usta, probavni trakt, pluća, jetra, zglobovi/fascije, genitalni trakt u žena) kao i za pokazatelje aktivnosti bolesti, povećavajući i osjetljivost i specifičnost tih modela.

Analiza parova hrvatskih cGvHD bolesnika i njihovih kontrola (osoba nakon aloPKMS bez cGvHD-a) pokazala je da glikozilacija IgG-a doprinosi diskriminativnom modelu cGvHD-a građenom uz pomoć laboratorijskih parametara koji uključuju markere upale. Pritom su izdvojeni pojedini glikopeptidi (IgG1_G1FN, IgG4_dS, IgG1_dB, IgG2_dS i IgG2_G1FS) za koje je opravdano pretpostaviti da imaju značajnu ulogu u diskriminacijskoj analizi.

Svi navedeni rezultati predstavljaju originalni doprinos u istraživanju kroničnog GvHD-a i razumijevanju biologije te bolesti, a ukazuju i na značaj glikozilacije IgG-a u patologiji bolesti. Ovim radom iskazan je i potencijal glikozilacije IgG-a kao biomarkera cGvHD-a, koji je potrebno potvrditi daljnjim istraživanjima.

8. Kratki sažetak na hrvatskom jeziku

Kronična bolest presatka protiv primatelja (eng. *chronic graft-versus-host disease*, cGvHD) je sistemska aloimunosna i autoimunosna bolest koja je najvažnija kasna komplikacija nakon alogenične presadbe krvotvornih matičnih stanica (aloPKMS) i vodeći uzrok ne-relapsnog morbiditeta i smrtnosti nakon aloPKMS. Bolest karakterizira poremećena homeostaza humoralnog imunološkog sustava. Glikoprotein imunoglobulin G (IgG) je glavna efektorska molekula humoralnog imunološkog odgovora. Promjene u glikozilaciji IgG-a povezane su s nizom autoimunosnih bolesti.

Glikozilacije IgG-a ispitana je u američkoj (213 cGvHD bolesnika) i hrvatskoj populaciji (30 cGvHD bolesnika i 30 ispitanika kontrolne skupine (transplantirani, bez cGvHD-a)) te je ispitana povezanost glikozilacije IgG-a s demografskim karakteristikama ispitanika i kliničkim manifestacijama cGvHD-a. Analiza američke populacije cGvHD bolesnika pokazala je značajne rezultate u pacijentima s kroničnim cGvHD-om zglobova/fascije i kože, kao i u bolesnika s aktivnim oblikom bolesti te višim stupnjem intenziteta sistemske imunosupresije. Analiza ROC krivuljama pokazala je da glikozilacija IgG-a doprinosi povećanju osjetljivosti i specifičnosti modela izgrađenog na laboratorijskim parametrima i markerima upale. Diskriminativni model izgrađen na hrvatskoj populaciji koristeći glikanske i laboratorijske parametre izdvojio je glikopeptide za koje je opravdano pretpostaviti da značajno doprinose diskriminaciji cGvHD bolesnika od kontrolne skupine.

Istraživanjem je pokazano da glikozilacija IgG-a ima ulogu u patologiji cGvHD-a te da bi daljnje istraživanje moglo doprinijeti razumijevanju biologije bolesti i dovesti do nužno potrebnog biomarkera kroničnog GVHD.

Ključne riječi: N-glikozilacija, cGvHD, IgG, alogenična presadba krvotvornih matičnih stanica, alo-PKMS

9. Kratki sažetak na engleskom jeziku

N-glycosylation of immunoglobulin G in chronic graft-versus-host disease

Chronic graft-versus-host disease (cGvHD) is a systemic alloimmune and autoimmune disorder and the major late complication and leading cause of non-relapse morbidity and mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). The disease is characterized by an altered homeostasis of the humoral immune response. Immunoglobulin G (IgG) glycoprotein is the main effector molecule of the humoral immune response. Changes in IgG glycosylation are associated with a number of autoimmune diseases.

IgG glycosylation analysis was done on two populations, American (213 cGvHD patients) and Croatian (30 cGvHD patients and 30 controls (after alloHSCT, without cGvHD)). The American population results showed significant correlation with cGvHD NIH joint/fascia and skin score, disease activity and intensity of systemic immunosuppression. ROC analysis confirmed that IgG glycosylation increases specificity and sensitivity of models using laboratory parameters and markers of inflammation. The Croatian logistic regression model built using glycan and laboratory parameters singled out glycopeptides for which it is justified to assume that they significantly contribute to the cGvHD discrimination.

This study has shown that IgG glycosylation plays a significant role in cGvHD pathology, and that further research could contribute to the understanding of the disease biology and lead to the necessary biomarker of chronic GVHD.

Key words: N-glycosylation, cGvHD, IgG, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, alloHSCT

10. Popis literature

1. Thomas ED, Lochte HLJ, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957;257:491-6.
2. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P i sur. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:786-92. doi: 10.1038/bmt.2016.20.
3. Bone Marrow Donors Worldwide: Number of donors per registry in BMDW. Pristupljeno 31. listopada 2018. Dostupno na: <https://www.bmdw.org/numberofdonors/>.
4. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: The paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am J Pathol* 2006;169:338-46. doi: [10.2353/ajpath.2006.060312].
5. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* 2014;505:327-34. doi: [10.1038/nature12984].
6. Trumpp A, Essers M, Wilson A. Awakening dormant haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol* 2010;10:201-9. doi: 10.1038/nri2726.
7. Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM i sur. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:4-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.017.
8. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P i sur. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(4):476-82. doi: 10.1038/bmt.2014.312.

9. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. *Cancer Res* 1965;25:1525-31.
10. Majhail NS, Douglas Rizzo J, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C i sur. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012;5:1-30. doi: 10.5144/1658-3876.2012.1.
11. Billingham R. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966;21-78.
12. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P i sur. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012;158:30-45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x.
13. Johnston L. Acute graft-versus-host disease: differing risk with differing graft sources and conditioning intensity. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21:177-92. doi: 10.1016/j.beha.2008.02.006.
14. Sorrow ML, Martin PJ, Storb RF, Bhatia S, Maziarz RT, Pulsipher MA i sur. Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood* 2014;124:287-95. doi: 10.1182/blood-2014-01-550566.
15. Maeda Y. Pathogenesis of graft-versus-host disease: innate immunity amplifying acute alloimmune responses. *Int J Hematol* 2013;98:293-9. doi: 10.1007/s12185-013-1421-x.
16. Choi SW, Levine JE, Ferrara JLM. Pathogenesis and management of graft versus host disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:75-101. doi: 10.1016/j.iac.2009.10.001.
17. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, Sorrow ML, Blume K, Niederwieser D i sur. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2013;JCO.2012.45.0247. doi: [10.1200/JCO.2012.45.0247].

18. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ i sur. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant 2005;11:945-56. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004
19. Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, Hirschfeld S, Farrell A, Rizzo JD i sur. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: VI. Design of clinical trials working group report. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:491-505. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.03.004
20. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E i sur. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. Pathology working group report. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:31-47. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.10.023
21. Schultz KR, Miklos DB, Fowler D, Cooke K, Shizuru J, Zorn E i sur. Toward biomarkers for chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: III. Biomarker working group report. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:126-37. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.11.010
22. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW i sur. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response criteria working group report. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:252-66. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.01.008
23. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolaños-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J i sur. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. Ancillary therapy and supportive care working group report. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:375-96. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.02.003

24. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW i sur. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
25. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E i sur. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:589-603. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.031.
26. Paczesny S, Hakim FT, Pidala J, Cooke KR, Lathrop J, Griffith LM i sur. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: III. The 2014 Biomarker working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:780-92. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.01.003.
27. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M i sur. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:984-99. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.025.
28. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP i sur. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary therapy and supportive care working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1167-87. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024.
29. Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, Horowitz MM, Koreth J, Vogelsang GB i sur. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: VI. The 2014 Clinical trial design working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1343-59. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.004.

30. Coghill JM, Sarantopoulos S, Moran TP, Murphy WJ, Blazar BR, Serody JS. Effector CD4+ T cells, the cytokines they generate, and GVHD: something old and something new. *Blood* 2011;117:3268-76. doi: 10.1182/blood-2010-12-290403.
31. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012;12:443-58. doi: 10.1038/nri3212.
32. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med* 2017;377:2565-79. doi: 10.1056/NEJMra1703472.
33. Shimabukuro-Vornhagen A, Hallek MJ, Storb RF, von Bergwelt-Baildon MS. The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Blood* 2009;114:4919-27. doi: 10.1182/blood-2008-10-161638.
34. Sarantopoulos S, Ritz J. Aberrant B cell homeostasis in chronic GVHD. *Blood* 2015;125:1703-7. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-567834>
35. Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT i sur. Altered B-cell homeostasis and excess BAFF in human chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009;113:3865-74. doi: 10.1182/blood-2008-09-177840.
36. Jacobson CA, Sun L, Kim HT, McDonough SM, Reynolds CG, Schowalter M i sur. Post-transplantation B cell activating factor and B cell recovery before onset of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:668-75. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.021.
37. Brink R. Regulation of B cell self-tolerance by BAFF. *Semin Immunol* 2006;18:276-83. doi: 10.1016/j.smim.2006.04.003
38. Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, Bhuiya NS, Cutler CS, Soiffer RJ i sur. High levels of B-cell activating factor in patients with active chronic graft-versus-host disease. *Clin Cancer Res* 2007;13:6107-14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1290
39. Cutler C, Kim HT, Bindra B, Sarantopoulos S, Ho VT, Chen YB i sur. Rituximab prophylaxis prevents corticosteroid-requiring chronic GVHD after

allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: results of a phase 2 trial. *Blood* 2013;122:1510-7. doi: 10.1182/blood-2013-04-495895.

40. Arai S, Sahaf B, Narasimhan B, Chen GL, Jones CD, Lowsky R i sur. Prophylactic rituximab after allogeneic transplantation decreases B-cell alloimmunity with low chronic GVHD incidence. *Blood* 2012;119:6145-54. doi: 10.1182/blood-2011-12-395970.

41. Kuzmina Z, Gounden V, Curtis L, Avila D, Rnp TT, Baruffaldi J i sur. Clinical significance of autoantibodies in a large cohort of patients with chronic graft-versus-host disease defined by NIH criteria. *Am J Hematol* 2015;90:114-9. doi: 10.1002/ajh.23885.

42. Lee SJ, Flowers MED. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:134-41. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.134.

43. Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR i sur. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: A report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:266-74. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.10.021.

44. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW i sur. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011;117:3214-9. doi: 10.1182/blood-2010-08-302109.

45. Lazarus HM, Laughlin MJ. *Allogeneic stem cell transplantation*. Springer Science & Business Media, 2010.

46. Akpek G, Lee SM, Anders V, Vogelsang GB. A high-dose pulse steroid regimen for controlling active chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:495-502. doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11669216

47. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M i sur. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: Second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1-17. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.011.

48. Grkovic L, Baird K, Steinberg SM, Williams KM, Pulanic D, Cowen EW i sur. Clinical laboratory markers of inflammation as determinants of chronic graft-versus-host disease activity and NIH global severity. *Leukemia* 2012;26:633-43. doi: 10.1038/leu.2011.254.
49. Pidala J, Sarwal M, Roedder S, Lee SJ. Biologic markers of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:324-31. doi: 10.1038/bmt.2013.97.
50. Lauc G, Rudan I, Campbell H, Rudd PM. Complex genetic regulation of protein glycosylation. *Mol Biosyst* 2010;6:329-35. doi: 10.1039/b910377e.
51. Moremen KW, Tiemeyer M, Nairn AV. Vertebrate protein glycosylation: diversity, synthesis and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13:448-62. doi: 10.1038/nrm3383.
52. Gornik O, Pavić T, Lauc G. Alternative glycosylation modulates function of IgG and other proteins — Implications on evolution and disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:1318-26. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.12.004.
53. Varki A, Cummings RD, Esko JD ur. *Essentials of glycobiology*. 2. izd. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2009. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1908/>.
54. Freeze HH. Genetic defects in the human glycome. *Nat Rev Genet* 2006;7:537-51. doi: 10.1038/nrg1894.
55. Zielinska DF, Gnad F, Wiśniewski JR, Mann M. Precision mapping of an in vivo N-glycoproteome reveals rigid topological and sequence constraints. *Cell* 2010;141:897-907. doi: 10.1016/j.cell.2010.04.012.
56. Gornik O, Lauc G. Glycosylation of serum proteins in inflammatory diseases. *Dis Markers* 2008;25:267-78.
57. Delves PJ. The role of glycosylation in autoimmune disease. *Autoimmunity* 1998;27:239-53.
58. Jennewein MF, Alter G. The immunoregulatory roles of antibody glycosylation. *Trends Immunol* 2017;38:358-72. doi: 10.1016/j.it.2017.02.004.

59. Jefferis R. Glycosylation of recombinant antibody therapeutics. *Biotechnol Prog* 2005;21:11-6. doi: 10.1021/bp040016j.
60. Böhm S, Schwab I, Lux A, Nimmerjahn F. The role of sialic acid as a modulator of the anti-inflammatory activity of IgG. *Semin Immunopathol* 2012;34:443-53. doi: 10.1007/s00281-012-0308-x.
61. Pučić M, Knežević A, Vidič J, Adamczyk B, Novokmet M, Polasek O i sur. High throughput isolation and glycosylation analysis of IgG—variability and heritability of the IgG glycome in three isolated human populations. *Mol Cell Proteomics* 2011;10:M111.010090. doi: 10.1074/mcp.M111.010090.
62. Lauc G, Huffman JE, Pučić M, Zgaga L, Adamczyk B, Mužinić A i sur. Loci associated with N-glycosylation of human immunoglobulin G show pleiotropy with autoimmune diseases and haematological cancers. *PLoS Genet* 2013;9:e1003225. doi: 10.1371/journal.pgen.1003225.
63. Knežević A, Gornik O, Polašek O, Pucic M, Redzic I, Novokmet M i sur. Effects of aging, body mass index, plasma lipid profiles, and smoking on human plasma N-glycans. *Glycobiology* 2010;20:959-69. doi: 10.1093/glycob/cwq051.
64. Menni C, Keser T, Mangino M, Bell JT, Erte I, Akmačić I i sur. Glycosylation of immunoglobulin G: Role of genetic and epigenetic influences. *PLoS One*. 2013;8(12):e82558. doi: 10.1371/journal.pone.0082558.
65. Gornik O, Wagner J, Pučić M, Knežević A, Redžić I, Lauc G. Stability of N-glycan profiles in human plasma. *Glycobiology* 2009;19:1547-53. doi: 10.1093/glycob/cwp134.
66. Quast I, Keller CW, Maurer MA, Giddens JP, Tackenberg B, Wang LX i sur. Sialylation of IgG Fc domain impairs complement-dependent cytotoxicity. *J Clin Invest* 2015;125:4160-70. doi: 10.1172/JCI82695.
67. Ferrara C, Grau S, Jäger C, Sondermann P, Brünker P, Waldhauer I i sur. Unique carbohydrate–carbohydrate interactions are required for high affinity binding between FcγRIII and antibodies lacking core fucose. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:12669-74. doi: 10.1073/pnas.1108455108.

68. Sondermann P, Pincetic A, Maamary J, Lammens K, Ravetch JV. General mechanism for modulating immunoglobulin effector function. *Proc Natl Acad Sci* 2013;110:9868-72. doi: 10.1073/pnas.1307864110.
69. Prenc E, Pulanic D, Pucic-Bakovic M, Pezer M, Desnica L, Vrhovac R i sur. Potential of glycosylation research in graft versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biochim Biophys Acta* 2016;1860(8):1615-22. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.02.015.
70. Maverakis E, Kim K, Shimoda M, Gershwin ME, Patel F, Wilken R i sur. Glycans in the immune system and The Altered Glycan Theory of Autoimmunity: A critical review. *J Autoimmun* 2015;57:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2014.12.002.
71. Trbojevic Akmacic I, Ventham NT, Theodoratou E, Vučković F, Kennedy NA, Krištić J i sur. Inflammatory bowel disease associates with proinflammatory potential of the immunoglobulin G glycome. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1237-47. doi: 10.1097/MIB.0000000000000372.
72. Vuckovic F, Kristic J, Gudelj I, Teruel M, Keser T, Pezer M i sur. Association of systemic lupus erythematosus with decreased immunosuppressive potential of the IgG glycome. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2978-89. doi: 10.1002/art.39273.
73. Bond A, Alavi A, Axford JS, Youinou P, Hay FC. The relationship between exposed galactose and N-acetylglucosamine residues on IgG in rheumatoid arthritis (RA), juvenile chronic arthritis (JCA) and Sjögren's syndrome (SS). *Clin Exp Immunol* 1996;105:99-103.
74. Koleba T, Ensom MHH. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: A systematic review. *Pharmacotherapy*. 2006 Jun;26(6):813-27. doi: 10.1592/phco.26.6.813.
75. Mitchell SA, Leidy NK, Mooney KH, Dudley WN, Beck SL, LaStayo PC i sur. Determinants of functional performance in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Bone Marrow Transplant* 2010;45:762-9. doi: 10.1038/bmt.2009.238.

76. Bakovic MP, Selman MHJ, Hoffmann M, Rudan I, Campbell H, Deelder AM i sur. High-throughput IgG Fc N-glycosylation profiling by mass spectrometry of glycopeptides. *J Proteome Res* 2013;12:821-31. doi: 10.1021/pr300887z.
77. Huffman JE, Pucic-Bakovic M, Klaric L, Hennig R, Selman MH, Vučković F i sur. Comparative performance of four methods for high-throughput glycosylation analysis of immunoglobulin G in genetic and epidemiological research. *Mol Cell Proteomics* 2014;13:1598-610. doi: 10.1074/mcp.M113.037465.
78. Selman MHJ, Derks RJE, Bondt A, Palmblad M, Schoenmaker B, Koeleman CA i sur. Fc specific IgG glycosylation profiling by robust nano-reverse phase HPLC-MS using a sheath-flow ESI sprayer interface. *J Proteomics* 2012;75:1318-29. doi: 10.1016/j.jprot.2011.11.003.
79. Pezer M, Stambuk J, Perica M, Razdorov G, Banic I, Vuckovic F i sur. Effects of allergic diseases and age on the composition of serum IgG glycome in children. *Sci Rep* 2016;6:33198. doi: 10.1038/srep33198.
80. Pause Ž. Uvod u matematičku statistiku. Zagreb: Školska knjiga, 1993.
81. Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric Statistical Methods*. 2. izd. NY John Wiley Sons Inc 1999;189-269.
82. Wold S, Esbensen K, Geladi P. Principal component analysis. *Chemom Intell Lab Syst* 1987;2:37-52.
83. Pidala J, Kurland B, Chai X, Majhail N, Weisdorf DJ, Pavletic S i sur. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2011;117:4651-7. doi: 10.1182/blood-2010-11-319509.
84. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M i sur. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2006;108:2867-73. doi: 10.1182/blood-2006-02-003954.

85. Wolff D, Greinix H, Lee SJ, Gooley T3, Paczesny S4, Pavletic S i sur. Biomarkers in chronic graft-versus-host disease: quo vadis? *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(7):832-837. doi: 10.1038/s41409-018-0092-x.
86. National research council (US) committee on assessing the importance and impact of glycomics and glycosciences. *Transforming glycoscience: A Roadmap for the future.* Washington (DC): National Academies Press (US), 2012. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109958/>.
87. Abrahamsen IW, Somme S, Heldal D, Egeland T, Kvale D, Tjonnfjord GE. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: the impact of stem cell source and graft-versus-host disease. *Haematologica* 2005;90:86-93.
88. Parekh RB, Roitt IM, Isenberg DA, Dwek RA, Ansell BM, Rademacher TW. Galactosylation of IgG associated oligosaccharides: reduction in patients with adult and juvenile onset rheumatoid arthritis and relation to disease activity. *Lancet Lond Engl* 1988;1:966-9.
89. Gińdzieńska-Sieśkiewicz E, Radziejewska I, Domysławska I, Klimiuk PA, Sulik A, Rojewska J i sur. Changes of glycosylation of IgG in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Adv Med Sci* 2016;61(2):193-7. doi: 10.1016/j.advms.2015.12.009.
90. Ercan A, Cui J, Chatterton DEW, Deane KD, Hazen MM, Brintnell W i sur. Aberrant IgG galactosylation precedes disease onset, correlates with disease activity, and is prevalent in autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 62:2239-48. doi: 10.1002/art.27533.
91. Gudelj I, Salo PP, Trbojević-Akmacic I, Albers M, Primorac D, Perola M i sur. Low galactosylation of IgG associates with higher risk for future diagnosis of rheumatoid arthritis during 10 years of follow-up. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(6 Pt A):2034-2039. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.03.018.
92. de Jong SE, Selman MHJ, Adegnika AA, Amoah AS, van Riet E, Kruize YC i sur. IgG1 Fc N-glycan galactosylation as a biomarker for immune activation. *Sci Rep* 2016;6:28207. doi: 10.1038/srep28207.

93. Plomp R, Ruhaak LR, Uh H-W, Reiding KR, Selman M, Houwing-Duistermaat JJ i sur. Subclass-specific IgG glycosylation is associated with markers of inflammation and metabolic health. *Sci Rep* 2017;7:12325. doi: 10.1038/s41598-017-12495-0.
94. Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM, Fischer PB, Dwek RA, Sim RB. Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. *Nat Med* 1995;1:237-43.
95. Jefferis R. Glycosylation as a strategy to improve antibody-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:226-34. doi: 10.1038/nrd2804.
96. Vukic T, Smith SR, Ljubas Kelecic D, Desnica L, Prenc E, Pulanić D i sur. Joint and fascial chronic graft-vs-host disease: correlations with clinical and laboratory parameters. *Croat Med J* 2016;57:266-75. doi: 10.3325/cmj.2016.57.266
97. de Haan N, Tol V, D MJ, Driessen GJ, Wuhrer M, Lankester AC. Immunoglobulin G fragment crystallizable glycosylation after hematopoietic stem cell transplantation is dissimilar to donor profiles. *Front Immunol Internet* 2018; 9:1238. doi: 10.3389/fimmu.2018.01238.
98. Manhardt CT, Punch PR, Dougher CWL, Lau JTY. Extrinsic sialylation is dynamically regulated by systemic triggers in vivo. *J Biol Chem* 2017;292:13514-20. doi: 10.1074/jbc.C117.795138.
99. Holland M, Yagi H, Takahashi N, Kato K, Savage CO, Goodall DM i sur. Differential glycosylation of polyclonal IgG, IgG-Fc and IgG-Fab isolated from the sera of patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760(4):669-77. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.11.021.
100. van de Bovenkamp FS, Hafkenscheid L, Rispens T, Rombouts Y. The emerging importance of IgG Fab glycosylation in immunity. *J Immunol* 2016;196:1435-41. doi: 10.4049/jimmunol.1502136.
101. Davies J, Jiang L, Pan L-Z, LaBarre MJ, Anderson D, Reff M. Expression of GnTIII in a recombinant anti-CD20 CHO production cell line: Expression of antibodies with altered glycoforms leads to an increase in ADCC through higher affinity for FCγRIII. *Biotechnol Bioeng* 2001;74(4):288-94.

102. Shinzaki S, Iijima H, Nakagawa T, Egawa S, Nakajima S, Ishii S, i sur. IgG oligosaccharide alterations are a novel diagnostic marker for disease activity and the clinical course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(5):1173-81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01699.x.
103. Inamoto Y, Pidala J, Chai X, Kurland BF, Weisdorf D, Flowers ME, i sur. Assessment of joint and fascia manifestations in chronic graft-versus-host disease. *Arthritis Rheumatol* 2014;66 (4):1044-52. doi: 10.1002/art.38293.
104. Martires KJ, Baird K, Steinberg SM, Grkovic L, Joe GO, Williams KM i sur. Sclerotic-type chronic GVHD of the skin: clinical risk factors, laboratory markers, and burden of disease. *Blood* 2011;118(15):4250-7. doi: 10.1182/blood-2011-04-350249.
105. Ma Q, Li D, Carreño R, Patenia R, Tsai KY, Xydes-Smith M i sur. Complement component C3 mediates Th1/Th17 polarization in human T-cell activation and cutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(7):972-6. doi: 10.1038/bmt.2014.75.

11. Kratka biografija

Ema Prenc (rođ. Plačko) zvanje diplomiranog inženjera biologije stekla je 2011. godine diplomiravši na Prirodoslovno matematičkom fakultetu, Biološkom odsjeku među 10 najboljih studenata te godine (prosjeak 4,5).

Upisala je poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2013. godine. Iduće godine pridružuje se interdisciplinarnom timu za cGvHD kao doktorandica na projektu „*Clinical and biological factors determining severity and activity of chronic graft- versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*“ financiranom od strane Fonda „Jedinstvo uz pomoć znanja“. Autorica je 3 znanstvena rada o kroničnom GVHD-u objavljena u CC/SCI časopisima, 6 kongresnih priopćenja i 3 sažetka u zbornicima skupova. Aktivno je sudjelovala u više prijava znanstvenih projekata, kao i u njihovom provođenju.

Danas je zaposlenica tvrtke Belupo lijekovi i kozmetika d.d., ponosna supruga i majka te aktivna sportašica te trenerica odbojke.

DODACI

Tablica D1. Derivirani parametri glikozilacije IgG-a (UPLC). Ukupne glikane (GP) čine kromatografski pikovi GP1 do GP24.

| OZNAKA | OZNAKA SIMBOLIMA | OPIS | FORMULA |
|--------|-------------------------|--|--|
| IGP24 | FGS/(FG+FGS) | Udio sijalinizacije fukoziliranih galaktoziliranih struktura bez računjućeg GlcNAc u ukupnim IgG glikanima | $\frac{SUM(GP16 + GP18 + GP23)}{SUM(GP16 + GP18 + GP23 + GP8 + GP9 + GP14)} * 100$ |
| IGP25 | FBGS/(FBG+FBGS) | Udio sijalinizacije fukoziliranih galaktoziliranih struktura s računjućim GlcNAc u ukupnim IgG glikanima | $\frac{SUM(GP19 + GP24)}{SUM(GP19 + GP24 + GP10 + GP11 + GP15)} * 100$ |
| IGP26 | FGS/(F+FG+FGS) | Udio sijalinizacije svih fukoziliranih struktura bez računjućeg GlcNAc u ukupnim IgG glikanima | $\frac{SUM(GP16 + GP18 + GP23)}{SUM(GP16 + GP18 + GP23 + GP4 + GP8 + GP9 + GP14)} * 100$ |
| IGP27 | FBGS/(FB+FBG+FBGS) | Udio sijalinizacije svih fukoziliranih struktura s računjućim GlcNAc u ukupnim IgG glikanima | $\frac{SUM(GP19 + GP24)}{SUM(GP19 + GP24 + GP6 + GP10 + GP11 + GP15)} * 100$ |
| IGP28 | FG1S1/(FG1+FG1S1) | Udio monosijalinizacije fukoziliranih monogalaktoziliranih struktura u ukupnim IgG glikanima | $\frac{GP16}{SUM(GP16 + GP8 + GP9)} * 100$ |
| IGP29 | FG2S1/(FG2+FG2S1+FG2S2) | Udio monosijalinizacije fukoziliranih digalaktoziliranih struktura bez računjućeg GlcNAc u ukupnim IgG glikanima | $\frac{GP18}{SUM(GP18 + GP14 + GP23)} * 100$ |
| IGP30 | FG2S2/(FG2+FG2S1+FG2S2) | Udio disijalinizacije fukoziliranih digalaktoziliranih struktura bez računjućeg GlcNAc u ukupnim IgG glikanima | $\frac{GP23}{SUM(GP23 + GP14 + GP18)} * 100$ |

| | | | |
|-------|---|---|--|
| IGP31 | FBG2S1/(FBG2+FBG2S1+FBG2S2) | Udio monosijalinizacije fukoziliranih digalaktoziliranih struktura s računjućim GlcNAc u ukupnim IgG glikanima | $GP19 / \text{SUM}(GP19 + GP15 + GP24) * 100$ |
| IGP32 | FBG2S2/(FBG2+FBG2S1+FBG2S2) | Udio disijalinizacije fukoziliranih digalaktoziliranih struktura s računjućim GlcNAc u ukupnim IgG glikanima | $GP24 / \text{SUM}(GP24 + GP15 + GP19) * 100$ |
| IGP33 | $F^{\text{total}}S1 / F^{\text{total}}S2$ | Omjer svih fukoziliranih (+/- računjući GlyNAc) monosijaliniziranih i disijaliniziranih struktura u ukupnim IgG glikanima | $\text{SUM}(GP16 + GP18 + GP19) / \text{SUM}(GP23 + GP24)$ |
| IGP34 | FS1/FS2 | Omjer fukoziliranih (bez računjućeg GlcNAc) monosijaliniziranih i disijaliniziranih struktura u ukupnim IgG glikanima | $\text{SUM}(GP16 + GP18) / GP23$ |
| IGP35 | FBS1/FBS2 | Omjer fukoziliranih (sa računjućim GlcNAc) monosijaliniziranih i disijaliniziranih struktura u ukupnim IgG glikanima | $GP19 / GP24$ |
| IGP36 | $FBS^{\text{total}} / FS^{\text{total}}$ | Omjer svih fukoziliranih sijaliniziranih struktura s i bez računjućeg GlcNAc | $\text{SUM}(GP19 + GP24) / \text{SUM}(GP16 + GP18 + GP23)$ |
| IGP37 | FBS1/FS1 | Omjer svih fukoziliranih monosijaliniziranih struktura s i bez računjućeg GlcNAc | $GP19 / \text{SUM}(GP16 + GP18)$ |
| IGP38 | FBS1/(FS1+FBS1) | Učestalost računjućeg GlcNAc u svim fukoziliranim monosijaliniziranim strukturama u ukupnim IgG glikanima | $GP19 / \text{SUM}(GP16 + GP18 + GP19)$ |
| IGP39 | FBS2/FS2 | Omjer fukoziliranih disijaliniziranih struktura s i bez računjućeg GlcNAc | $GP24 / GP23$ |
| IGP40 | FBS2/(FS2+FBS2) | Učestalost računjućeg GlcNAc u svim fukoziliranim disijaliniziranim strukturama u ukupnim IgG glikanima | $GP24 / \text{SUM}(GP23 + GP24)$ |
| IGP41 | GP1 ⁿ | Udio GP1 (FA1) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GP ⁿ) | $GP1 / GP^n * 100$ |

| | | | |
|-------|-------------------|--|-----------------------------------|
| IGP42 | GP2 ⁿ | <i>Udio GP2 (A2) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP2 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP43 | GP4 ⁿ | <i>Udio GP4 (FA2) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP4 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP44 | GP5 ⁿ | <i>Udio GP5 (M5) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP5 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP45 | GP6 ⁿ | <i>Udio GP6 (FA2B) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP6 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP46 | GP7 ⁿ | <i>Udio GP7 (A2G1) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP7 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP47 | GP8 ⁿ | <i>Udio GP8 (FA2[6]G1) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP8 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP48 | GP9 ⁿ | <i>Udio GP9 (FA2[3]G1) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP9 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP49 | GP10 ⁿ | <i>Udio GP10 (FA2[6]BG1) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP10 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP50 | GP11 ⁿ | <i>Udio GP11 (FA2[3]BG1) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP11 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP51 | GP12 ⁿ | <i>Udio GP12 (A2G2) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP12 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP52 | GP13 ⁿ | <i>Udio GP13 (A2BG2) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP13 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP53 | GP14 ⁿ | <i>Udio GP14 (FA2G2) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP14 / GPⁿ* 100</i> |
| IGP54 | GP15 ⁿ | <i>Udio GP15 (FA2BG2) glikana u ukupnim neutralnim IgG glikanima (GPⁿ)</i> | <i>GP15 / GPⁿ* 100</i> |

| | | | |
|-------|-----------------------|---|---|
| IGP55 | $G0^n$ | <i>Udio agalaktoziliranih struktura u ukupnim neutralnim IgG glikanima</i> | $SUM(GP1^n: GP6^n)$ |
| IGP56 | $G1^n$ | <i>Udio monogalaktoziliranih struktura u ukupnim neutralnim IgG glikanima</i> | $SUM(GP7^n: GP11^n)$ |
| IGP57 | $G2^n$ | <i>Udio digalaktoziliranih struktura u ukupnim neutralnim IgG glikanima</i> | $SUM(GP12^n: GP15^n)$ |
| IGP58 | $F^{n\ total}$ | <i>Udio svih fukoziliranih struktura (+/-račvajući GlcNAc) u ukupnim neutralnim IgG glikanima</i> | $SUM(GP1^n+ GP4^n+ GP5^n+ GP6^n+ GP8^n+ GP9^n+ GP10^n+ GP11^n+ GP14^n+ GP15^n)$ |
| IGP59 | $FG0^{n\ total}/G0^n$ | <i>Udio fukozilacije agalaktoziliranih struktura</i> | $SUM(GP1^n+ GP4^n+ GP5^n+ GP6^n) / G0^n * 100$ |
| IGP60 | $FG1^{n\ total}/G1^n$ | <i>Udio fukozilacije monogalaktoziliranih struktura</i> | $SUM(GP8^n+ GP9^n+ GP10^n+ GP11^n) / G1^n * 100$ |
| IGP61 | $FG2^{n\ total}/G2^n$ | <i>Udio fukozilacije digalaktoziliranih struktura</i> | $SUM(GP14^n+ GP15) / G2^n * 100$ |
| IGP62 | F^n | <i>Udio fukoziliranih struktura (bez računjućeg GlcNAc) u ukupnim neutralnim IgG glikanima</i> | $SUM(GP1^n+ GP4^n+ GP5^n+ GP8^n+ GP9^n+ GP14^n)$ |
| IGP63 | $FG0^n/G0^n$ | <i>Udio fukozilacije agalaktoziliranih struktura (bez računjućeg GlcNAc)</i> | $SUM(GP1^n+ GP4^n+ GP5^n) / G0^n * 100$ |
| IGP64 | $FG1^n/G1^n$ | <i>Udio fukozilacije monogalaktoziliranih struktura (bez računjućeg GlcNAc)</i> | $SUM(GP8^n+ GP9^n) / G1^n * 100$ |
| IGP65 | $FG2^n/G2^n$ | <i>Udio fukozilacije digalaktoziliranih struktura (bez računjućeg GlcNAc)</i> | $GP14^n / G2^n * 100$ |
| IGP66 | FB^n | <i>Udio fukoziliranih struktura (s računjućim GlcNAc) u ukupnim neutralnim IgG glikanima</i> | $SUM(GP6^n + GP10^n + GP11^n + GP15^n)$ |
| IGP67 | $FBG0^n/G0^n$ | <i>Udio fukozilacije agalaktoziliranih struktura (s računjućim GlcNAc)</i> | $GP6^n / G0^n * 100$ |

| | | | |
|-------|-----------------------------|--|--|
| IGP68 | $FBG1^n/G1^n$ | Udio fukozilacije monogalaktoziliranih struktura (s računjućim GlcNAc) | $SUM(GP10^n + GP11^n) / G1^n * 100$ |
| IGP69 | $FBG2^n/G2^n$ | Udio fukozilacije digalaktoziliranih struktura (s računjućim GlcNAc) | $GP15^n / G2^n * 100$ |
| IGP70 | FB^n/F^n | Omjer fukoziliranih struktura s ili bez računjućeg GlcNAc | $FB^n / F^n * 100$ |
| IGP71 | $FB^n/F^{n\ total}$ | Učestalost računjućeg GlcNAc-a u svim fukoziliranim strukturama u ukupnim neutralnim IgG glikanima | $FB^n / F^{n\ total} * 100$ |
| IGP72 | $F^n/(B^n + FB^n)$ | Omjer fukoziliranih struktura s neračunjućim GlcNAc-a i svih struktura s računjućim GlcNAc | $F^n / (GP13^n + FB^n)$ |
| IGP73 | $B^n/(F^n + FB^n)$ | Omjer struktura s računjućim GlcNAc i svih fukoziliranih struktura (+/- računjući GlcNAc) | $GP13^n / (F^n + FB^n) * 1000$ |
| IGP74 | $FBG2^n/FG2^n$ | Omjer fukoziliranih digalaktoziliranih struktura s i bez računjućeg GlcNAc | $GP15^n/GP14^n$ |
| IGP75 | $FBG2^n / (FG2^n + FBG2^n)$ | Učestalost računjućeg GlcNAc u svim fukoziliranim digalaktoziliranim strukturama u ukupnim neutralnim IgG glikanima | $GP15^n / (GP14^n + GP15^n) * 100$ |
| IGP76 | $FG2^n / (BG2^n + FBG2^n)$ | Omjer fukoziliranih digalaktoziliranih struktura s neračunjućim GlcNAc i svih digalaktoziliranih struktura s računjućim GlcNAc u ukupnim neutralnim IgG glikanima | $GP14^n / (GP13^n + GP15^n)$ |
| IGP77 | $BG2^n / (FG2^n + FBG2^n)$ | Omjer digalaktoziliranih struktura s računjućim GlcNAc i svih fukoziliranih digalaktoziliranih struktura (+/- računjući GlcNAc) u ukupnim neutralnim IgG glikanima | $GP15^n / (GP14^n + GP15^n) * 1000$ |
| B | - | Udio svih struktura koji sadrže računjući GlcNAc u ukupnim glikanima IgG-a | $SUM(GP3 + GP6 + GP10 + GP11 + GP13 + GP15 + GP19 + GP22 + GP24) / GP$ |

| | | | |
|----|---|--|--|
| F | - | Udio svih fukoziliranih struktura u ukupnim glikanima IgG-a | $SUM(GP1 + GP4 + GP6 + GP8 + GP9 + GP10 + GP11 + GP14 + GP15 + GP16 + GP18 + GP19 + GP23 + GP24) / GP$ |
| S | | Udio svih sijaliniziranih struktura u ukupnim glikanima IgG-a | $SUM(GP16 + GP17 + GP18 + GP19 + GP21 + GP22 + GP23 + GP24) / GP$ |
| G0 | - | Udio svih agalaktoziliranih struktura u ukupnim glikanima IgG-a | $SUM(GP1 + GP2 + GP3 + GP4 + GP6) / GP$ |
| G1 | - | Udio svih monogalaktoziliranih struktura u ukupnim glikanima IgG-a | $SUM(GP7 + GP8 + GP9 + GP10 + GP11) / GP$ |
| G2 | - | Udio svih digalaktoziliranih struktura u ukupnim glikanima IgG-a | $SUM(GP12 + GP13 + GP14 + GP15) / GP$ |

Kratice: GPXX – glikanski pik, XX – broj između 1 i 24. IGPXX – derivirani parametar IgG glikozilacije, XX – broj između 24 i 77. F – fukoza, G – galaktoza, S – sijalinska kiselina, B – račvajući GlcNAc

Tablica D2. Rezultati univarijatne analize uzoraka američkih cGvHD pacijenata analiziranih UPLC metodom

A) Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a

Univarijatna analiza NIH ocjena pojedinih organskih sustava naspram pojedinih glikanskih struktura i deriviranih parametara. Tablica prikazuje razinu značajnosti pojedinog glikana pri usporedbi dviju NIH ocjena pojedinih organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om. *Primjerice, za pregled značajnosti glikana GP1 pri usporedbi NIH ocjene 0 za kožu naspram NIH ocjene 3, potrebno je u koloni koja pripada NIH ocjeni kože (razina A=0, razina B=3) pronaći ćeliju koja pripada retku GP1 ($p=0,2774$).*

Žutom bojom i podebljanim brojevima naznačene su statističke vrijednosti koje se smatraju značajnima.

| | NIH ocjena koža | | | | | | NIH ocjena usta | | | | | | NIH ocjena jetra | | | | | |
|-------------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| GP1 | 0,6783 | 0,9943 | 0,2774 | 0,6067 | 0,8471 | 0,2662 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9637 | 0,4397 | 0,4990 | 0,4828 | 0,4860 | 0,4397 |
| GP2 | 0,8571 | 0,5907 | 0,8595 | 0,8912 | 0,5907 | 0,3654 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,8308 | 1,0000 | 0,8150 | 0,8803 | 0,9749 |
| GP3 | 0,6748 | 0,9943 | 0,0709 | 0,6412 | 0,3654 | 0,0850 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8795 | 0,4397 | 0,4397 | 0,5549 | 0,4397 | 0,4397 |
| GP4 | 0,9943 | 0,9429 | 0,3156 | 0,8982 | 0,3156 | 0,2540 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5525 | 0,5317 | 0,6707 | 0,9367 | 0,4873 | 0,4632 |
| GP5 | 0,7876 | 0,9035 | 0,4280 | 0,6533 | 0,9396 | 0,4546 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9097 | 0,5868 | 0,5715 | 0,5070 | 0,6230 | 0,4397 |
| GP6 | 0,2492 | 0,4254 | 0,4952 | 0,9240 | 0,0526 | 0,1484 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,8035 | 0,4632 | 0,8167 | 0,4397 | 0,4397 |
| GP7 | 0,8571 | 0,4442 | 0,9943 | 0,8371 | 0,8002 | 0,4023 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9741 | 1,0000 | 0,8969 | 1,0000 | 0,9036 | 0,8709 |
| GP8 | 0,9167 | 0,9308 | 0,0526 | 0,8824 | 0,0526 | 0,0526 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8187 | 0,7682 | 0,4397 | 0,9570 | 0,4397 | 0,4397 |
| GP9 | 0,5033 | 0,9858 | 0,0855 | 0,4472 | 0,0474 | 0,2774 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5393 | 0,8760 | 0,6850 | 0,8682 | 0,5525 | 0,5525 |
| GP10 | 0,3705 | 0,4043 | 0,1581 | 0,9240 | 0,9657 | 0,8489 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5721 | 0,9036 | 0,6707 | 0,8445 | 0,5317 | 0,5525 |
| GP11 | 0,9867 | 0,6412 | 0,7665 | 0,8002 | 0,6924 | 0,3555 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 1,0000 | 0,6273 | 0,4397 | 0,7695 | 0,4397 | 0,4397 |
| GP12 | 0,9943 | 0,9943 | 0,9943 | 0,9858 | 0,9943 | 0,9858 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5369 | 0,7861 | 0,8349 | 0,9637 | 0,5317 | 0,5721 |
| GP13 | 0,9943 | 0,9758 | 0,6412 | 0,9943 | 0,6722 | 0,8489 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5317 | 0,8963 | 0,8349 | 0,5586 | 0,8934 | 0,8795 |
| GP14 | 0,9657 | 0,8002 | 0,0698 | 0,8571 | 0,0526 | 0,0683 | 0,9761 | 0,9924 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4843 | 0,5790 | 0,4397 | 1,0000 | 0,4397 | 0,4397 |
| GP15 | 0,9525 | 0,9249 | 0,5483 | 0,8912 | 0,4998 | 0,8738 | 0,9929 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5868 | 0,9043 | 0,9637 | 0,8678 | 0,9926 | 1,0000 |
| GP16 | 0,3046 | 0,9612 | 0,7515 | 0,4466 | 0,1159 | 0,7985 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8349 | 0,9992 | 0,9926 | 0,8528 | 0,9570 | 0,9749 |

| | NIH ocjena koža | | | | | | NIH ocjena usta | | | | | | NIH ocjena jetra | | | | | |
|----------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| GP17 | 0,7973 | 0,8868 | 0,3378 | 0,9880 | 0,7973 | 0,6722 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5317 | 0,9741 | 0,9602 | 0,5868 | 1,0000 | 0,9333 |
| GP18 | 0,8137 | 0,6083 | 0,2266 | 0,8489 | 0,1078 | 0,0994 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,4828 | 0,4397 | 0,9741 | 0,4397 | 0,4397 |
| GP19 | 0,3410 | 0,3056 | 0,4392 | 0,9943 | 0,7876 | 0,7944 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9924 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,6911 | 0,8795 | 0,8682 | 0,5705 | 0,8963 | 0,8035 |
| GP20 | 0,8571 | 0,9858 | 0,6973 | 0,9028 | 0,9245 | 0,6412 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,6850 | 1,0000 | 0,6339 | 0,8795 | 0,7456 | 0,6096 |
| GP21 | 0,9240 | 0,9429 | 0,8492 | 0,8868 | 0,9245 | 0,7876 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 1,0000 | 0,6578 | 1,0000 | 0,7299 | 0,8010 | 0,8548 | 0,8349 |
| GP22 | 0,9858 | 0,7876 | 0,4325 | 0,7876 | 0,4442 | 0,8824 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,7994 | 0,8934 | 0,9741 | 0,9637 | 0,8963 | 0,8795 |
| GP23 | 0,1574 | 0,2965 | 0,8738 | 0,9534 | 0,2492 | 0,4005 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9929 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,4397 | 0,4667 | 0,9570 | 0,4397 | 0,4397 |
| GP24 | 0,6061 | 0,3934 | 0,3934 | 0,8824 | 0,9612 | 0,9249 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8795 | 1,0000 | 0,8795 | 0,9637 | 0,9036 | 0,8349 |
| IGP24 | 0,3811 | 0,5868 | 0,4952 | 0,9240 | 0,9249 | 0,9943 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,6273 | 0,7954 | 0,8035 | 1,0000 | 0,6094 | 0,6515 |
| IGP25 | 0,2032 | 0,0818 | 0,0629 | 0,9119 | 0,9429 | 0,9396 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,7485 | 0,9218 | 0,8795 | 0,7861 | 0,8445 | 1,0000 |
| IGP26 | 0,5406 | 0,6181 | 0,6722 | 0,8868 | 0,2283 | 0,2774 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4632 | 0,4910 | 0,5317 | 0,9043 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP27 | 0,0994 | 0,0922 | 0,3608 | 0,9943 | 0,3934 | 0,4280 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,8795 | 0,6850 | 0,6763 | 0,5125 | 0,5721 |
| IGP28 | 0,4377 | 0,9429 | 0,1159 | 0,5868 | 0,8492 | 0,2488 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9741 | 0,6301 | 0,4478 | 0,8035 | 0,4873 | 0,4397 |
| IGP29 | 0,9138 | 0,9429 | 0,1581 | 0,8860 | 0,1581 | 0,3286 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9741 | 1,0000 | 0,6707 | 1,0000 | 0,6763 | 0,6763 |
| IGP30 | 0,1926 | 0,2961 | 0,0474 | 0,8824 | 0,6209 | 0,4804 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 1,0000 | 0,9741 | 0,9491 | 0,9637 | 1,0000 | 1,0000 |
| IGP31 | 0,3934 | 0,1159 | 0,3378 | 0,6941 | 0,9858 | 0,5990 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,7695 | 0,5070 | 0,8963 | 0,4397 | 0,8548 | 1,0000 |

| | NIH ocjena koža | | | | | | NIH ocjena usta | | | | | | NIH ocjena jetra | | | | | |
|--------------|-----------------|--------|---------------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IGP32 | 0,6462 | 0,3378 | 0,1581 | 0,8137 | 0,5483 | 0,9041 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8963 | 0,8934 | 0,8803 | 0,8305 | 0,9036 | 0,9637 |
| IGP33 | 0,5004 | 0,2593 | 0,0526 | 0,8738 | 0,3286 | 0,6083 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9097 | 1,0000 | 0,8934 | 1,0000 | 0,8778 | 0,9637 |
| IGP34 | 0,2458 | 0,2961 | 0,0592 | 0,9245 | 0,8912 | 0,7876 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8963 | 0,7994 | 0,9175 | 0,8963 | 0,8934 | 0,8963 |
| IGP35 | 0,8137 | 0,9041 | 0,9041 | 0,9245 | 0,6412 | 0,8571 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,7594 | 0,5894 | 0,8795 | 0,4632 | 0,8795 | 1,0000 |
| IGP36 | 0,8556 | 0,6412 | 0,0474 | 0,8489 | 0,0526 | 0,3378 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,7456 | 0,4478 | 0,4397 | 0,7249 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP37 | 0,7876 | 0,5907 | 0,0474 | 0,9138 | 0,1344 | 0,4125 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8760 | 0,4397 | 0,4397 | 0,5595 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP38 | 0,7876 | 0,5907 | 0,0474 | 0,9138 | 0,1344 | 0,4125 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8760 | 0,4397 | 0,4397 | 0,5595 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP39 | 0,7277 | 0,9943 | 0,1581 | 0,8273 | 0,0698 | 0,4472 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4860 | 0,4397 | 0,4397 | 0,8963 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP40 | 0,7277 | 0,9943 | 0,1581 | 0,8273 | 0,0698 | 0,4472 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4860 | 0,4397 | 0,4397 | 0,8963 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP41 | 0,6067 | 0,9943 | 0,2774 | 0,5942 | 0,8854 | 0,3012 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 1,0000 | 0,4397 | 0,4990 | 0,4873 | 0,4873 | 0,4397 |
| IGP42 | 0,8201 | 0,6067 | 0,8860 | 0,9138 | 0,5907 | 0,3953 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,8795 | 1,0000 | 0,8308 | 0,8934 | 0,9749 |
| IGP43 | 0,9126 | 0,9919 | 0,1581 | 0,9028 | 0,2774 | 0,2373 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5715 | 0,5715 | 0,5979 | 0,9570 | 0,4990 | 0,4397 |
| IGP44 | 0,6368 | 0,9758 | 0,3934 | 0,7858 | 0,9385 | 0,5743 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8308 | 0,6578 | 0,5868 | 0,4873 | 0,6763 | 0,4632 |
| IGP45 | 0,3286 | 0,5141 | 0,4005 | 0,9138 | 0,0526 | 0,1378 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4632 | 0,8305 | 0,4478 | 0,8308 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP46 | 0,9126 | 0,5244 | 0,9943 | 0,8571 | 0,8571 | 0,4998 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9728 | 1,0000 | 0,9637 | 0,8963 |
| IGP47 | 0,9657 | 0,7944 | 0,0850 | 0,7106 | 0,0526 | 0,0526 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5868 | 0,6795 | 0,4397 | 1,0000 | 0,4397 | 0,4397 |

| | NIH ocjena koža | | | | | | NIH ocjena usta | | | | | | NIH ocjena jetra | | | | | |
|--------------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IGP48 | 0,4012 | 0,9943 | 0,1264 | 0,5002 | 0,0503 | 0,2635 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,8318 | 0,6763 | 0,8778 | 0,5070 | 0,5525 |
| IGP49 | 0,4546 | 0,4952 | 0,1821 | 0,9249 | 0,9657 | 0,7876 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,6763 | 0,9741 | 0,7185 | 0,8795 | 0,6230 | 0,6515 |
| IGP50 | 0,9591 | 0,6412 | 0,8040 | 0,8824 | 0,8738 | 0,3953 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9749 | 0,7083 | 0,4667 | 0,7147 | 0,4632 | 0,4397 |
| IGP51 | 0,9525 | 0,9591 | 0,9858 | 0,9513 | 0,9429 | 0,9534 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4990 | 0,7609 | 0,8548 | 0,9741 | 0,5393 | 0,6096 |
| IGP52 | 0,9657 | 0,8738 | 0,6137 | 0,9429 | 0,8137 | 0,9138 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4860 | 0,9741 | 0,8682 | 0,6230 | 0,9741 | 0,8963 |
| IGP53 | 0,9138 | 0,6696 | 0,0994 | 0,8492 | 0,0526 | 0,0698 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,5525 | 0,4397 | 1,0000 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP54 | 0,8912 | 0,9943 | 0,7376 | 0,9028 | 0,5004 | 0,8002 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5070 | 0,8760 | 0,9780 | 0,8688 | 1,0000 | 1,0000 |
| IGP55 | 0,9633 | 0,8824 | 0,1581 | 0,9429 | 0,0855 | 0,1440 | 0,9761 | 0,9924 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,5715 | 0,5317 | 1,0000 | 0,4397 | 0,4632 |
| IGP56 | 0,9612 | 0,9943 | 0,0683 | 0,9943 | 0,0526 | 0,0909 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,7031 | 0,8035 | 0,6106 | 1,0000 | 0,4860 | 0,4873 |
| IGP57 | 0,8899 | 0,6696 | 0,3555 | 0,7973 | 0,2203 | 0,2203 | 0,9761 | 0,9924 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,4873 | 0,4990 | 1,0000 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP58 | 0,8492 | 0,7876 | 0,9943 | 0,9858 | 0,6232 | 0,5454 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9741 | 1,0000 | 0,9728 | 1,0000 | 0,9926 | 1,0000 |
| IGP59 | 0,8571 | 0,6412 | 0,8738 | 0,9429 | 0,8868 | 0,7438 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5605 | 0,9637 | 0,8803 | 0,8528 | 0,9759 | 0,8795 |
| IGP60 | 0,8820 | 0,5364 | 0,7393 | 0,8806 | 0,4461 | 0,2153 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9036 | 1,0000 | 0,8035 | 1,0000 | 0,7609 | 0,8349 |
| IGP61 | 0,9943 | 0,9657 | 0,2540 | 0,9919 | 0,3309 | 0,3286 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 1,0000 | 0,8803 | 0,7994 | 0,9036 | 0,7250 | 0,6763 |
| IGP62 | 0,3449 | 0,2774 | 0,9966 | 0,9633 | 0,2961 | 0,2774 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5317 | 0,9741 | 0,4631 | 0,7627 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP63 | 0,2774 | 0,3378 | 0,4998 | 0,8571 | 0,5244 | 0,8571 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,6301 | 0,9741 | 0,8445 | 0,5766 | 0,6565 | 0,8795 |

| | NIH ocjena koža | | | | | | NIH ocjena usta | | | | | | NIH ocjena jetra | | | | | |
|--------------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IGP64 | 0,4012 | 0,3378 | 0,7106 | 0,9943 | 0,1566 | 0,1462 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4632 | 0,8795 | 0,4397 | 0,8445 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP65 | 0,9943 | 0,8011 | 0,1078 | 0,8912 | 0,1378 | 0,0994 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8963 | 0,7322 | 0,4828 | 0,8760 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP66 | 0,2961 | 0,3654 | 0,9633 | 0,9591 | 0,2203 | 0,3012 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5549 | 0,9637 | 0,4397 | 0,8167 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP67 | 0,3056 | 0,4472 | 0,7277 | 0,8084 | 0,4442 | 0,8002 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8688 | 0,8795 | 0,6707 | 0,6707 | 0,5715 | 0,5721 |
| IGP68 | 0,4330 | 0,4125 | 0,8899 | 0,9406 | 0,2492 | 0,2705 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4990 | 0,8760 | 0,4397 | 0,8934 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP69 | 0,9858 | 0,3654 | 0,1436 | 0,6083 | 0,2662 | 0,0994 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9924 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5070 | 0,4397 | 0,4397 | 0,7594 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP70 | 0,3012 | 0,3378 | 0,9429 | 0,9858 | 0,2203 | 0,2593 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5317 | 0,9741 | 0,4397 | 0,7249 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP71 | 0,3012 | 0,3378 | 0,9429 | 0,9858 | 0,2203 | 0,2593 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5317 | 0,9741 | 0,4397 | 0,7249 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP72 | 0,3303 | 0,3378 | 0,9429 | 0,9919 | 0,2433 | 0,2662 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5369 | 0,9741 | 0,4397 | 0,7609 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP73 | 0,9429 | 0,8854 | 0,6412 | 0,9429 | 0,8002 | 0,9035 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5070 | 0,9763 | 0,8795 | 0,6578 | 0,9741 | 0,8795 |
| IGP74 | 0,9943 | 0,4005 | 0,0526 | 0,6462 | 0,0818 | 0,0526 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,6763 | 0,5317 | 0,4397 | 0,7933 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP75 | 0,9943 | 0,4005 | 0,0526 | 0,6462 | 0,0818 | 0,0526 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,6763 | 0,5317 | 0,4397 | 0,7933 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP76 | 0,9867 | 0,5364 | 0,0503 | 0,7883 | 0,0546 | 0,0526 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,8035 | 0,5190 | 0,4397 | 0,8308 | 0,4397 | 0,4397 |
| IGP77 | 0,9633 | 0,8738 | 0,0526 | 0,9385 | 0,0526 | 0,0855 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9741 | 0,5715 | 0,4397 | 0,5317 | 0,4397 | 0,4397 |
| B | 0,9245 | 0,9245 | 0,9633 | 0,8982 | 0,7973 | 0,9943 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 1,0000 | 1,0000 | 0,5979 | 0,9749 | 0,6343 | 0,5721 |
| F | 0,8492 | 0,6696 | 0,2774 | 0,7876 | 0,0855 | 0,1121 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,5070 | 0,5644 | 0,5125 | 1,0000 | 0,4397 | 0,4397 |

| | NIH ocjena koža | | | | | | NIH ocjena usta | | | | | | NIH ocjena jetra | | | | | |
|-----------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| S | 0,4696 | 0,4621 | 0,9927 | 0,8824 | 0,4005 | 0,4005 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,5317 | 0,6578 | 0,9637 | 0,5317 | 0,5525 |
| G0 | 0,8912 | 0,5244 | 0,6779 | 0,8738 | 0,5603 | 0,2774 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,6578 | 1,0000 | 0,9203 | 0,8778 | 0,8963 |
| G1 | 0,3934 | 0,4005 | 0,2492 | 0,9245 | 0,8824 | 0,9138 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,6301 | 0,9218 | 0,5979 | 0,8548 | 0,5125 | 0,5070 |
| G2 | 0,5545 | 0,6412 | 0,6696 | 0,7883 | 0,2774 | 0,2521 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,9761 | 0,4397 | 0,4667 | 0,5125 | 1,0000 | 0,4397 | 0,4397 |

| | NIH ocjena oči | | | | | | NIH ocjena zglobovi i fascije | | | | | | NIH ocjena pluća | | | | | |
|------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| GP1 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,1738 | 0,6870 | 0,4417 | 0,8313 | 0,9657 | 0,9081 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP2 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9834 | 0,9486 | 0,8264 | 0,9081 | 0,6970 | 0,8982 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP3 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0801 | 0,1002 | 0,0603 | 0,9528 | 0,8649 | 0,8496 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP4 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0400 | 0,0182 | 0,0888 | 0,9330 | 0,9966 | 0,9330 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP5 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9486 | 0,9966 | 0,8313 | 0,9657 | 0,8982 | 0,8496 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP6 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,2125 | 0,0420 | 0,4417 | 0,8605 | 0,9330 | 0,7640 | 1,0000 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP7 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9081 | 0,8982 | 0,9486 | 0,9998 | 0,8982 | 0,8715 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |

| | NIH ocjena oči | | | | | | NIH ocjena zglobovi i fascije | | | | | | NIH ocjena pluća | | | | | |
|-------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| GP8 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0934 | 0,0045 | 0,0994 | 0,4810 | 0,9486 | 0,7735 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP9 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,4725 | 0,0182 | 0,1385 | 0,4810 | 0,8782 | 0,8537 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP10 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8782 | 0,2137 | 0,3460 | 0,8313 | 0,8496 | 0,9998 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP11 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8496 | 0,8194 | 0,8732 | 1,0000 | 0,9998 | 0,9966 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP12 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8496 | 0,7735 | 0,9528 | 0,9655 | 0,9486 | 0,9197 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP13 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8792 | 0,9657 | 0,9190 | 0,9081 | 0,9834 | 0,9528 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP14 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0228 | 0,0028 | 0,0182 | 0,8264 | 0,8496 | 0,9998 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP15 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,4005 | 0,0386 | 0,4725 | 0,8496 | 0,9834 | 0,8363 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP16 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8313 | 0,3881 | 0,6468 | 0,8572 | 0,9378 | 0,9966 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9987 | 0,9987 | 0,9987 | 0,9987 |
| GP17 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9655 | 0,9966 | 0,5206 | 0,9657 | 0,7434 | 0,5738 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP18 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0360 | 0,0252 | 0,0545 | 0,9341 | 0,9330 | 0,9834 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP19 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9824 | 0,9525 | 0,0567 | 0,9657 | 0,0843 | 0,0419 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP20 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9466 | 0,9330 | 0,7257 | 0,8313 | 0,8585 | 0,4798 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP21 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9330 | 0,8691 | 0,6774 | 0,9528 | 0,4810 | 0,3570 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP22 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,6358 | 0,6774 | 0,1955 | 0,9599 | 0,8264 | 0,5797 | 0,9981 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| GP23 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,3557 | 0,5352 | 0,9528 | 0,9525 | 0,8892 | 0,8715 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |

| | NIH ocjena oči | | | | | | NIH ocjena zglobovi i fascije | | | | | | NIH ocjena pluća | | | | | |
|--------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|---------------|---------------|--------|---------------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| GP24 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9998 | 0,9966 | 0,2785 | 0,9966 | 0,3417 | 0,2945 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP24 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8768 | 0,8861 | 0,9525 | 0,6970 | 0,9560 | 0,8685 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP25 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9330 | 0,5347 | 0,0182 | 0,8496 | 0,0497 | 0,2544 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP26 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0725 | 0,0900 | 0,1841 | 0,9657 | 0,9966 | 0,9657 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP27 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,6774 | 0,8846 | 0,2852 | 0,9466 | 0,0619 | 0,1803 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP28 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,6804 | 0,0636 | 0,6774 | 0,8264 | 0,9657 | 0,8982 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP29 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,2365 | 0,0182 | 0,2634 | 0,8606 | 0,9657 | 0,9525 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP30 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0994 | 0,0252 | 0,0253 | 0,8982 | 0,8496 | 0,9436 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP31 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,4417 | 0,2250 | 0,0339 | 0,9998 | 0,4579 | 0,2513 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP32 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,5141 | 0,1293 | 0,2106 | 0,8496 | 0,8142 | 0,9486 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP33 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,1271 | 0,0567 | 0,0355 | 0,9330 | 0,5844 | 0,8264 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP34 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,6666 | 0,2137 | 0,0639 | 0,8982 | 0,5413 | 0,8782 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP35 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9528 | 0,8496 | 0,9657 | 0,8496 | 1,0000 | 0,8596 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP36 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0810 | 0,0237 | 0,0045 | 0,9260 | 0,2779 | 0,4725 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP37 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,1300 | 0,0253 | 0,0028 | 0,9528 | 0,2250 | 0,2250 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP38 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,1300 | 0,0253 | 0,0028 | 0,9528 | 0,2250 | 0,2250 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |

| | NIH ocjena oči | | | | | | NIH ocjena zglobovi i fascije | | | | | | NIH ocjena pluća | | | | | |
|--------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IGP39 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,3991 | 0,0435 | 0,0637 | 0,8982 | 0,8313 | 0,9466 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP40 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,3991 | 0,0435 | 0,0637 | 0,8982 | 0,8313 | 0,9466 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP41 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,2374 | 0,8204 | 0,4417 | 0,8264 | 0,9657 | 0,8537 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP42 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9528 | 0,9657 | 0,8501 | 0,8982 | 0,6706 | 0,8745 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP43 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0360 | 0,0058 | 0,0435 | 0,8892 | 0,9657 | 0,9528 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP44 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9657 | 0,9966 | 0,8415 | 0,9998 | 0,8537 | 0,8496 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP45 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,2548 | 0,0433 | 0,5352 | 0,8264 | 0,9560 | 0,7735 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP46 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9068 | 0,8715 | 0,9617 | 0,9966 | 0,8715 | 0,8605 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP47 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0639 | 0,0045 | 0,0801 | 0,6030 | 0,9657 | 0,8496 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP48 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,3371 | 0,0086 | 0,1645 | 0,5738 | 0,9655 | 0,7189 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP49 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,7397 | 0,1117 | 0,2779 | 0,8313 | 0,8537 | 0,9998 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP50 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9486 | 0,9081 | 0,9402 | 0,9998 | 0,9966 | 0,9966 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP51 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8313 | 0,6731 | 0,9537 | 0,9560 | 0,9402 | 0,8982 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP52 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9525 | 0,9998 | 0,9486 | 0,9466 | 0,9998 | 0,9525 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP53 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0230 | 0,0045 | 0,0182 | 0,8496 | 0,8496 | 0,9966 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP54 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,3557 | 0,0457 | 0,5206 | 0,8982 | 0,9657 | 0,8496 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |

| | NIH ocjena oči | | | | | | NIH ocjena zglobovi i fascije | | | | | | NIH ocjena pluća | | | | | |
|--------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IGP55 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0419 | 0,0057 | 0,0360 | 0,8313 | 0,9657 | 0,9330 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP56 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0702 | 0,0028 | 0,0435 | 0,5022 | 0,9330 | 0,8496 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP57 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0315 | 0,0237 | 0,0548 | 0,9330 | 0,9560 | 0,9466 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP58 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9330 | 0,9081 | 0,9528 | 0,9657 | 0,8496 | 0,9330 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP59 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,4798 | 0,5572 | 0,9998 | 0,9528 | 0,7257 | 0,8537 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP60 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9998 | 0,8982 | 0,7440 | 0,9260 | 0,8496 | 0,8982 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP61 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,4810 | 0,2036 | 0,3460 | 0,9655 | 0,9525 | 0,9834 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP62 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9560 | 0,9160 | 0,9998 | 0,9657 | 0,9657 | 0,9560 | 0,9981 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP63 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8496 | 0,7640 | 0,7189 | 0,9824 | 0,9560 | 0,9436 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP64 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,7312 | 0,3525 | 0,9307 | 0,9528 | 0,9378 | 0,8605 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9981 |
| IGP65 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,1208 | 0,0513 | 0,1184 | 0,9657 | 0,9560 | 0,9560 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP66 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8496 | 0,6358 | 0,9560 | 0,9657 | 0,8782 | 0,8496 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP67 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9617 | 0,9657 | 0,6384 | 0,9655 | 0,8892 | 0,7806 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP68 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,6731 | 0,5342 | 0,9190 | 0,9998 | 0,9081 | 0,9081 | 0,9969 | 0,9982 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP69 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,1232 | 0,1232 | 0,0545 | 0,9834 | 0,8982 | 0,9486 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP70 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8496 | 0,6030 | 0,9655 | 0,9528 | 0,9402 | 0,8537 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |

| | NIH ocjena oči | | | | | | NIH ocjena zglobovi i fascije | | | | | | NIH ocjena pluća | | | | | |
|--------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IGP71 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8496 | 0,6030 | 0,9655 | 0,9528 | 0,9402 | 0,8537 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP72 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8496 | 0,6774 | 0,9657 | 0,9655 | 0,9330 | 0,8645 | 0,9987 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP73 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9528 | 0,9966 | 0,9525 | 0,9525 | 0,9966 | 0,9486 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP74 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0440 | 0,0352 | 0,0352 | 0,9966 | 0,8982 | 0,9330 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP75 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0440 | 0,0352 | 0,0352 | 0,9966 | 0,8982 | 0,9330 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP76 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0435 | 0,0228 | 0,0333 | 0,9966 | 0,9330 | 0,9528 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| IGP77 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0586 | 0,0228 | 0,0404 | 0,9966 | 0,9525 | 0,9834 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| B | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9525 | 0,8496 | 0,9655 | 0,9657 | 0,8982 | 0,7987 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9987 | 0,9969 |
| F | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0435 | 0,0182 | 0,0420 | 0,9330 | 0,9525 | 0,9560 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| S | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,1976 | 0,2312 | 0,8365 | 0,9966 | 0,8449 | 0,8313 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| G0 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9836 | 0,8537 | 0,6906 | 0,8982 | 0,6399 | 0,8715 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| G1 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,8982 | 0,3814 | 0,5738 | 0,8537 | 0,8982 | 0,9966 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |
| G2 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 0,0625 | 0,0586 | 0,2247 | 0,9655 | 0,9966 | 0,8982 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 | 0,9969 |

| | NIH ocjena gastrointestinalni sustav | | | | | | NIH ocjena urogenitalni sustav (žene) | | | | | | Ukupna NIH ocjena | | | | | |
|----------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|---|--|--|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | | | |
| GP1 | 0,5832 | 0,9873 | 0,9793 | 0,7649 | 0,7716 | 0,9898 | 0,8254 | 0,9738 | 0,9395 | 0,9063 | 0,9514 | 0,9738 | 0,9621 | 0,9505 | 1,0000 | | | |
| GP2 | 0,9272 | 0,5510 | 0,1304 | 0,5463 | 0,1418 | 0,4815 | 0,9738 | 0,9536 | 0,7804 | 0,9738 | 0,8399 | 0,7131 | 0,4511 | 0,4511 | 0,9971 | | | |
| GP3 | 0,5980 | 0,6757 | 0,7487 | 0,5463 | 0,5980 | 0,9831 | 0,9514 | 0,9514 | 0,9662 | 0,8254 | 0,9514 | 0,9738 | 0,8119 | 0,9944 | 0,5035 | | | |
| GP4 | 0,6391 | 0,9831 | 0,6862 | 0,8864 | 0,8910 | 0,8910 | 0,9084 | 0,9738 | 0,9738 | 0,9743 | 0,9514 | 0,9738 | 0,6636 | 0,5342 | 0,4618 | | | |
| GP5 | 0,9905 | 0,6782 | 0,2003 | 0,7402 | 0,3023 | 0,5980 | 0,9870 | 0,7131 | 0,9671 | 0,7131 | 0,8801 | 0,7335 | 0,5342 | 0,4683 | 0,6804 | | | |
| GP6 | 0,6562 | 0,7509 | 0,8030 | 0,6412 | 0,6918 | 0,8910 | 0,7131 | 0,9662 | 0,8254 | 0,7131 | 0,9738 | 0,7804 | 0,4511 | 0,4511 | 0,4511 | | | |
| GP7 | 0,8908 | 0,4815 | 0,1088 | 0,6432 | 0,1786 | 0,4815 | 0,9738 | 0,8083 | 0,7804 | 0,9084 | 0,7590 | 0,7131 | 0,6636 | 0,7002 | 0,7235 | | | |
| GP8 | 0,6562 | 0,9272 | 0,5672 | 0,9286 | 0,3320 | 0,6266 | 0,7131 | 0,9804 | 0,8566 | 0,7131 | 0,9351 | 0,9600 | 1,0000 | 0,7326 | 0,4965 | | | |
| GP9 | 0,6562 | 0,8910 | 0,6032 | 0,7033 | 0,4911 | 0,8117 | 0,9738 | 0,9738 | 0,9084 | 0,9878 | 0,9084 | 0,9743 | 0,7235 | 0,5569 | 0,4511 | | | |
| GP10 | 0,9685 | 0,9852 | 0,9873 | 0,9272 | 1,0000 | 0,9898 | 0,9804 | 0,8254 | 0,9804 | 0,7804 | 0,9878 | 0,8333 | 0,6636 | 0,5873 | 0,9505 | | | |
| GP11 | 0,6866 | 0,8418 | 0,9272 | 1,0000 | 0,6918 | 0,7402 | 0,9690 | 0,7131 | 0,8254 | 0,7131 | 0,7804 | 0,9028 | 0,9621 | 0,9944 | 0,7235 | | | |
| GP12 | 0,6615 | 0,8669 | 0,2414 | 0,9860 | 0,5173 | 0,5510 | 0,8566 | 0,8359 | 0,8407 | 0,9804 | 0,7436 | 0,7131 | 0,7326 | 0,9408 | 0,5035 | | | |
| GP13 | 0,7509 | 0,8318 | 0,1304 | 0,9831 | 0,1546 | 0,3320 | 0,9828 | 0,7198 | 0,9738 | 0,7335 | 0,9743 | 0,7634 | 0,6636 | 0,6636 | 0,7681 | | | |
| GP14 | 0,7071 | 0,8689 | 0,9852 | 0,6990 | 0,8772 | 0,9860 | 0,7634 | 0,9804 | 0,9878 | 0,7804 | 0,8711 | 0,9804 | 0,7487 | 0,5569 | 0,4511 | | | |
| GP15 | 0,6918 | 0,9272 | 0,5157 | 0,7402 | 0,6146 | 0,5832 | 0,9804 | 0,8566 | 0,9738 | 0,8648 | 0,9883 | 0,9531 | 0,6636 | 0,5342 | 0,5005 | | | |
| GP16 | 0,8719 | 0,9366 | 0,7301 | 0,8005 | 0,7509 | 0,6757 | 0,8959 | 0,7131 | 0,7131 | 0,8254 | 0,8940 | 0,9804 | 0,4511 | 0,4511 | 0,4511 | | | |

| | NIH ocjena gastrointestinalni sustav | | | | | | NIH ocjena urogenitalni sustav (žene) | | | | | | Ukupna NIH ocjena | | | | | |
|----------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|---|--|--|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | | | |
| GP17 | 0,6460 | 0,6562 | 0,0501 | 0,8318 | 0,1031 | 0,3320 | 0,9738 | 0,8385 | 0,8566 | 0,9536 | 0,7804 | 0,7131 | 0,4511 | 0,4511 | 0,5342 | | | |
| GP18 | 0,6562 | 0,9831 | 0,8030 | 0,8047 | 0,9852 | 0,8910 | 0,8172 | 0,9878 | 0,9804 | 0,8331 | 0,9514 | 0,9878 | 0,4816 | 0,4511 | 0,4511 | | | |
| GP19 | 0,8418 | 0,6562 | 0,6391 | 0,6070 | 0,7402 | 0,5062 | 0,9878 | 0,9738 | 0,9878 | 0,9600 | 0,9878 | 0,9804 | 0,7326 | 0,6636 | 0,6636 | | | |
| GP20 | 0,9930 | 0,5055 | 0,1031 | 0,5173 | 0,0981 | 0,6032 | 0,9402 | 0,7131 | 0,9870 | 0,7131 | 0,9600 | 0,7131 | 0,4683 | 0,4511 | 0,6835 | | | |
| GP21 | 0,6375 | 0,5980 | 0,0501 | 0,7071 | 0,0594 | 0,1518 | 0,9738 | 0,9514 | 0,8698 | 0,7804 | 0,9662 | 0,7804 | 0,4511 | 0,4511 | 0,4511 | | | |
| GP22 | 0,9453 | 0,9795 | 0,0981 | 1,0000 | 0,0981 | 0,1340 | 0,8385 | 0,7436 | 0,9738 | 0,8922 | 0,8648 | 0,7335 | 0,7147 | 0,7260 | 0,7736 | | | |
| GP23 | 0,7354 | 0,9936 | 0,7423 | 0,8772 | 0,9301 | 0,7716 | 0,8385 | 0,9878 | 0,9671 | 0,9408 | 0,9084 | 0,9804 | 0,4511 | 0,4511 | 0,5035 | | | |
| GP24 | 0,7716 | 0,6585 | 0,2786 | 0,6032 | 0,3971 | 0,2673 | 0,9738 | 0,8385 | 0,9531 | 0,9536 | 0,9738 | 0,8328 | 0,4511 | 0,4683 | 0,8506 | | | |
| IGP24 | 0,9860 | 0,8624 | 0,1786 | 0,8910 | 0,1758 | 0,1786 | 0,9804 | 0,9743 | 0,9738 | 0,9878 | 0,9738 | 0,9743 | 0,4511 | 0,4511 | 0,5035 | | | |
| IGP25 | 0,9272 | 0,6757 | 0,6905 | 0,6562 | 0,7487 | 0,6032 | 0,9738 | 0,9738 | 0,9878 | 0,9738 | 0,9804 | 0,9804 | 0,4511 | 0,4511 | 0,9505 | | | |
| IGP26 | 0,6757 | 1,0000 | 0,6032 | 0,8695 | 0,6757 | 0,6757 | 0,8711 | 0,9738 | 0,9878 | 0,9738 | 0,9738 | 0,9738 | 0,4511 | 0,4511 | 0,4511 | | | |
| IGP27 | 0,6918 | 0,6562 | 0,9066 | 0,6032 | 0,9868 | 0,7509 | 0,8648 | 0,9743 | 0,8698 | 0,8333 | 0,9738 | 0,8566 | 0,4511 | 0,4511 | 0,6636 | | | |
| IGP28 | 0,7649 | 0,7716 | 0,2798 | 0,9272 | 0,2770 | 0,2673 | 0,9690 | 0,7131 | 0,7335 | 0,7131 | 0,7131 | 0,9743 | 0,4683 | 0,4511 | 0,9172 | | | |
| IGP29 | 0,9936 | 0,6412 | 0,1786 | 0,6440 | 0,1786 | 0,6562 | 0,8254 | 0,9395 | 0,9738 | 0,7804 | 0,7804 | 0,9738 | 0,4511 | 0,6636 | 0,7235 | | | |
| IGP30 | 0,9453 | 0,9873 | 0,6412 | 0,9409 | 0,6070 | 0,7402 | 0,9084 | 0,9804 | 0,8711 | 0,9671 | 0,9738 | 0,9738 | 0,6636 | 0,7235 | 0,7487 | | | |
| IGP31 | 0,9898 | 0,8559 | 0,7509 | 0,8559 | 0,7509 | 0,7716 | 0,9514 | 0,7131 | 0,9804 | 0,7436 | 0,8940 | 0,7131 | 0,4613 | 0,5228 | 0,8119 | | | |

| | NIH ocjena gastrointestinalni sustav | | | | | | NIH ocjena urogenitalni sustav (žene) | | | | | | Ukupna NIH ocjena | | | | | |
|----------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|---|--|--|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | | | |
| IGP32 | 0,9336 | 0,9453 | 0,4734 | 0,9852 | 0,5062 | 0,5832 | 0,9514 | 0,8505 | 0,9662 | 0,9804 | 0,9084 | 0,7811 | 0,4511 | 0,4965 | 0,7002 | | | |
| IGP33 | 0,9873 | 0,9272 | 0,6032 | 0,9272 | 0,6070 | 0,6432 | 0,9531 | 0,9514 | 0,8359 | 0,8648 | 0,9084 | 0,8254 | 0,8634 | 0,9246 | 0,6636 | | | |
| IGP34 | 0,9873 | 1,0000 | 0,7301 | 0,9453 | 0,6918 | 0,6757 | 0,9743 | 0,9878 | 0,8140 | 0,9738 | 0,8333 | 0,9514 | 0,7235 | 0,7357 | 0,9274 | | | |
| IGP35 | 0,9025 | 0,9868 | 0,6266 | 0,8559 | 0,5980 | 0,6432 | 0,8254 | 0,7131 | 0,9841 | 0,7621 | 0,8399 | 0,7131 | 0,4511 | 0,4511 | 0,6554 | | | |
| IGP36 | 0,9873 | 0,7402 | 0,5510 | 0,7937 | 0,6032 | 0,5510 | 0,8385 | 0,9804 | 0,9738 | 0,7804 | 0,9738 | 0,8566 | 0,8950 | 0,6636 | 0,4511 | | | |
| IGP37 | 0,9376 | 0,7301 | 0,6432 | 0,8418 | 0,6412 | 0,5980 | 0,8563 | 0,9738 | 0,9738 | 0,9351 | 0,9600 | 0,9531 | 0,6801 | 0,5381 | 0,4965 | | | |
| IGP38 | 0,9376 | 0,7301 | 0,6432 | 0,8418 | 0,6412 | 0,5980 | 0,8563 | 0,9738 | 0,9738 | 0,9351 | 0,9600 | 0,9531 | 0,6801 | 0,5381 | 0,4965 | | | |
| IGP39 | 0,9852 | 0,7487 | 0,6266 | 0,8601 | 0,6375 | 0,6432 | 0,8711 | 0,7436 | 0,9395 | 0,7131 | 0,7804 | 0,8566 | 0,9505 | 0,7013 | 0,4511 | | | |
| IGP40 | 0,9852 | 0,7487 | 0,6266 | 0,8601 | 0,6375 | 0,6432 | 0,8711 | 0,7436 | 0,9395 | 0,7131 | 0,7804 | 0,8566 | 0,9505 | 0,7013 | 0,4511 | | | |
| IGP41 | 0,6070 | 0,9860 | 0,9453 | 0,8318 | 0,7509 | 0,9860 | 0,8254 | 0,9878 | 0,9084 | 0,8566 | 0,9738 | 0,9738 | 0,8950 | 0,8634 | 0,9172 | | | |
| IGP42 | 0,9453 | 0,5510 | 0,1138 | 0,5980 | 0,1340 | 0,4225 | 0,9738 | 0,9514 | 0,7690 | 0,9671 | 0,8566 | 0,7131 | 0,4511 | 0,4511 | 0,9944 | | | |
| IGP43 | 0,6412 | 0,9795 | 0,7716 | 0,9272 | 0,9860 | 0,9286 | 0,8566 | 0,9690 | 0,9738 | 0,9738 | 0,9402 | 0,9514 | 0,8119 | 0,6636 | 0,4511 | | | |
| IGP44 | 0,9852 | 0,7402 | 0,1546 | 0,7716 | 0,1786 | 0,3320 | 0,9878 | 0,7131 | 0,9514 | 0,7131 | 0,9514 | 0,7131 | 0,5035 | 0,4511 | 0,6636 | | | |
| IGP45 | 0,6757 | 0,7628 | 0,6757 | 0,6562 | 0,6432 | 0,7509 | 0,7131 | 0,9602 | 0,7804 | 0,7131 | 0,9804 | 0,7436 | 0,4965 | 0,4511 | 0,4511 | | | |
| IGP46 | 0,8695 | 0,4757 | 0,0981 | 0,6432 | 0,1786 | 0,4815 | 0,9738 | 0,7804 | 0,7804 | 0,8922 | 0,7634 | 0,7131 | 0,7235 | 0,8119 | 0,7013 | | | |
| IGP47 | 0,6412 | 0,9852 | 0,7716 | 0,9070 | 0,6432 | 0,6918 | 0,7131 | 0,9738 | 0,8698 | 0,7131 | 0,8566 | 0,9738 | 0,6801 | 0,5525 | 0,4511 | | | |

| | NIH ocjena gastrointestinalni sustav | | | | | | NIH ocjena urogenitalni sustav (žene) | | | | | | Ukupna NIH ocjena | | | | | |
|--------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|---|--|--|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | | | |
| IGP48 | 0,6412 | 0,9272 | 0,7071 | 0,6845 | 0,6359 | 0,8910 | 0,9662 | 0,9738 | 0,9395 | 0,9878 | 0,9514 | 0,9804 | 0,6636 | 0,4511 | 0,4511 | | | |
| IGP49 | 0,9860 | 0,9852 | 0,9852 | 0,9272 | 0,9366 | 0,9898 | 0,9738 | 0,7804 | 0,9738 | 0,7804 | 0,9738 | 0,8385 | 0,7487 | 0,7235 | 0,8613 | | | |
| IGP50 | 0,7429 | 0,8167 | 0,7487 | 0,9453 | 0,6412 | 0,6562 | 0,9671 | 0,7131 | 0,8331 | 0,7131 | 0,8331 | 0,9028 | 0,7147 | 0,7013 | 0,8119 | | | |
| IGP51 | 0,6562 | 0,8689 | 0,1786 | 0,9852 | 0,5026 | 0,5980 | 0,8566 | 0,8505 | 0,8385 | 0,9804 | 0,7634 | 0,7335 | 0,8634 | 0,9408 | 0,4683 | | | |
| IGP52 | 0,7362 | 0,8318 | 0,1138 | 1,0000 | 0,1546 | 0,3214 | 0,9878 | 0,7590 | 0,9738 | 0,7634 | 0,9804 | 0,7804 | 0,5569 | 0,5569 | 0,7002 | | | |
| IGP53 | 0,6757 | 0,8559 | 0,9905 | 0,6782 | 0,9158 | 1,0000 | 0,7804 | 0,9738 | 0,9870 | 0,8254 | 0,8801 | 0,9738 | 0,6636 | 0,4683 | 0,4511 | | | |
| IGP54 | 0,6562 | 0,9336 | 0,4734 | 0,6757 | 0,6032 | 0,5062 | 0,9804 | 0,8940 | 0,9738 | 0,8711 | 0,9804 | 0,9600 | 0,5525 | 0,4683 | 0,4739 | | | |
| IGP55 | 0,5173 | 0,9795 | 0,9860 | 0,7301 | 0,8910 | 0,9898 | 0,8254 | 0,9738 | 0,9738 | 0,8711 | 0,9084 | 0,9878 | 0,6636 | 0,4965 | 0,4511 | | | |
| IGP56 | 0,6032 | 1,0000 | 0,8772 | 0,8418 | 0,6432 | 0,9265 | 0,7804 | 0,9084 | 0,9408 | 0,9600 | 0,9738 | 0,9878 | 0,6636 | 0,4965 | 0,4511 | | | |
| IGP57 | 0,5510 | 0,9272 | 0,7444 | 0,6562 | 0,9868 | 0,7716 | 0,8254 | 0,9804 | 0,9743 | 0,8254 | 0,8399 | 0,9804 | 0,6636 | 0,5035 | 0,4548 | | | |
| IGP58 | 0,8935 | 0,6375 | 0,0981 | 0,6918 | 0,1304 | 0,2673 | 0,9738 | 0,8333 | 0,7335 | 0,9514 | 0,7198 | 0,7131 | 0,6636 | 0,7002 | 0,7235 | | | |
| IGP59 | 0,9453 | 0,5510 | 0,1088 | 0,6562 | 0,1571 | 0,2899 | 0,9514 | 0,8566 | 0,8254 | 0,9514 | 0,7335 | 0,7131 | 0,5262 | 0,5034 | 0,8119 | | | |
| IGP60 | 0,9852 | 0,6391 | 0,1031 | 0,6757 | 0,1518 | 0,3813 | 0,9804 | 0,8399 | 0,7394 | 0,9408 | 0,8254 | 0,7131 | 0,7002 | 0,7013 | 0,9374 | | | |
| IGP61 | 0,9793 | 0,9272 | 0,3320 | 0,9272 | 0,3214 | 0,6032 | 0,9738 | 0,8648 | 0,9549 | 0,8711 | 0,9351 | 0,7198 | 0,7861 | 0,7235 | 0,9374 | | | |
| IGP62 | 0,9272 | 0,7362 | 0,5463 | 0,7033 | 0,3880 | 0,5980 | 0,7811 | 0,8254 | 0,7131 | 0,7131 | 0,9738 | 0,7131 | 0,6636 | 0,6081 | 0,8583 | | | |
| IGP63 | 0,9789 | 0,6391 | 0,4581 | 0,6412 | 0,4734 | 0,6918 | 0,8566 | 0,9600 | 0,7804 | 0,7131 | 0,8940 | 0,7131 | 0,5569 | 0,5525 | 0,9944 | | | |

| | NIH ocjena gastrointestinalni sustav | | | | | | NIH ocjena urogenitalni sustav (žene) | | | | | | Ukupna NIH ocjena | | | | | |
|--------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|---|--|--|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | | | |
| IGP64 | 0,8318 | 0,9873 | 0,6757 | 0,8910 | 0,6562 | 0,6603 | 0,8333 | 0,7804 | 0,8711 | 0,7131 | 0,9878 | 0,7335 | 0,6636 | 0,5317 | 0,6319 | | | |
| IGP65 | 0,9860 | 0,9860 | 0,5173 | 1,0000 | 0,4734 | 0,6266 | 0,8331 | 0,8505 | 0,9738 | 0,7131 | 0,9738 | 0,7634 | 0,8634 | 0,7013 | 0,6636 | | | |
| IGP66 | 0,9272 | 0,9126 | 0,7237 | 0,8318 | 0,6603 | 0,7509 | 0,7131 | 0,8328 | 0,8566 | 0,7131 | 0,9738 | 0,7198 | 0,7013 | 0,5569 | 0,6636 | | | |
| IGP67 | 0,9852 | 0,7301 | 0,6562 | 0,7649 | 0,6432 | 0,7402 | 0,7804 | 0,8566 | 0,8254 | 0,7131 | 0,9743 | 0,7131 | 0,6636 | 0,6636 | 0,8119 | | | |
| IGP68 | 0,7429 | 0,9025 | 0,7649 | 1,0000 | 0,7301 | 0,6918 | 0,8254 | 0,8172 | 0,9738 | 0,7131 | 0,9514 | 0,8254 | 0,6636 | 0,5620 | 0,6636 | | | |
| IGP69 | 0,6412 | 0,9376 | 0,9025 | 0,9070 | 0,7402 | 0,8695 | 0,7335 | 0,8328 | 0,9084 | 0,7131 | 0,7131 | 0,9514 | 0,9408 | 0,7861 | 0,5366 | | | |
| IGP70 | 0,9272 | 0,8878 | 0,6562 | 0,7487 | 0,6412 | 0,6757 | 0,7335 | 0,8254 | 0,8333 | 0,7131 | 0,9738 | 0,7131 | 0,7002 | 0,5569 | 0,6636 | | | |
| IGP71 | 0,9272 | 0,8878 | 0,6562 | 0,7487 | 0,6412 | 0,6757 | 0,7335 | 0,8254 | 0,8333 | 0,7131 | 0,9738 | 0,7131 | 0,7002 | 0,5569 | 0,6636 | | | |
| IGP72 | 0,9286 | 0,8878 | 0,6562 | 0,7487 | 0,6412 | 0,6757 | 0,7335 | 0,8254 | 0,8328 | 0,7131 | 0,9738 | 0,7131 | 0,7326 | 0,6135 | 0,6804 | | | |
| IGP73 | 0,7509 | 0,8117 | 0,1138 | 0,9873 | 0,1418 | 0,3320 | 0,9828 | 0,7634 | 0,9671 | 0,7621 | 0,9804 | 0,7804 | 0,5967 | 0,5569 | 0,6636 | | | |
| IGP74 | 0,9272 | 1,0000 | 0,6918 | 0,9860 | 0,6562 | 0,7237 | 0,7131 | 0,8254 | 0,9878 | 0,7131 | 0,7131 | 0,8566 | 0,8754 | 0,7147 | 0,4683 | | | |
| IGP75 | 0,9272 | 1,0000 | 0,6918 | 0,9860 | 0,6562 | 0,7237 | 0,7131 | 0,8254 | 0,9878 | 0,7131 | 0,7131 | 0,8566 | 0,8754 | 0,7147 | 0,4683 | | | |
| IGP76 | 0,9685 | 0,9860 | 0,6432 | 0,9852 | 0,6266 | 0,6603 | 0,7131 | 0,8333 | 0,9804 | 0,7131 | 0,7131 | 0,7811 | 0,8754 | 0,7205 | 0,4683 | | | |
| IGP77 | 0,9852 | 0,8122 | 0,5283 | 0,8005 | 0,4911 | 0,6266 | 0,8254 | 0,8566 | 0,9738 | 0,7131 | 0,7804 | 0,8254 | 1,0000 | 0,8718 | 0,5342 | | | |
| B | 0,8318 | 0,9868 | 0,6032 | 0,8772 | 0,6412 | 0,6032 | 0,9738 | 0,7394 | 0,9738 | 0,7394 | 0,9804 | 0,8172 | 0,8119 | 0,8271 | 0,9971 | | | |
| F | 0,7033 | 0,8318 | 0,8418 | 0,6845 | 0,9852 | 0,7716 | 0,8359 | 0,9738 | 0,9738 | 0,9408 | 0,9738 | 0,9804 | 0,5569 | 0,4683 | 0,4511 | | | |

| | NIH ocjena gastrointestinalni sustav | | | | | | NIH ocjena urogenitalni sustav (žene) | | | | | | Ukupna NIH ocjena | | |
|-----------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 0 | | | 1 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| S | 0,5980 | 1,0000 | 0,3320 | 0,7402 | 0,5832 | 0,4815 | 0,9531 | 0,9600 | 0,9870 | 0,9743 | 0,9600 | 0,9514 | 0,4511 | 0,4511 | 0,4511 |
| G0 | 0,8117 | 0,6032 | 0,1418 | 0,5173 | 0,1417 | 0,5283 | 0,9738 | 0,9662 | 0,8331 | 0,9738 | 0,9514 | 0,7131 | 0,4511 | 0,4511 | 0,9933 |
| G1 | 0,9272 | 0,9905 | 0,9965 | 0,9272 | 0,9852 | 1,0000 | 0,9738 | 0,7804 | 0,9870 | 0,7634 | 0,9804 | 0,8385 | 0,6636 | 0,5569 | 0,9505 |
| G2 | 0,5463 | 0,9852 | 0,6070 | 0,6990 | 0,7781 | 0,6757 | 0,8359 | 0,9743 | 0,9870 | 0,9514 | 0,9514 | 0,9738 | 0,4511 | 0,4511 | 0,4511 |

Kratice: (0) nepostojeći cGvHD, (1) blagi stupanj cGvHD, (2) umjeren stupanj cGvHD, (3) teški stupanj cGvHD; GP(X)X – glikanski pik, (X)X – broj od 1-24; B, F, G0, G1, G2, S, IGPXX – derivirani parametar (prema tablici D1), XX – broj između 24-77.

B) Aktivnost kroničnog GvHD-a

Rezultati univarijatne analize kliničkog dojma o aktivnosti bolesti i intenziteta sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije naspram pojedinih glikanskih struktura i deriviranih parametara. Tablica prikazuje razinu značajnosti pojedinog glikana pri usporedbi dviju ocjena koje opisuju aktivnost cGvHD-a.

Primjerice, za pregled značajnosti glikana GP1 pri usporedbi parametara Intenziteta sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije (1) naspram (4), potrebno je u koloni koja pripada ocjenama aktivnosti (1) Bez sistemske imunosupresije i (4) Jaka sistemska imunosupresija (razina A=1, razina B=4) pronaći ćeliju koja pripada retku GP1 ($p=0,0012$).

Žutom bojom i podebljanim brojevima naznačene su statističke vrijednosti koje se smatraju značajnima.

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|----------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina A | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina B | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| GP1 | 0,3539 | 0,1702 | 0,0012 | 0,0012 | 0,6469 | 0,6771 | 0,9643 |
| GP2 | 0,0904 | 0,2937 | 0,3989 | 0,7733 | 0,6200 | 0,3779 | 0,5682 |
| GP3 | 0,2631 | 0,6668 | 0,0042 | 0,0012 | 0,3485 | 0,1527 | 0,6633 |
| GP4 | 0,0433 | 0,6633 | 0,3430 | 0,0260 | 0,8951 | 0,5930 | 0,4378 |
| GP5 | 0,9026 | 0,5396 | 0,0152 | 0,0077 | 0,7568 | 0,6771 | 0,9216 |
| GP6 | 0,0192 | 0,6439 | 0,4092 | 0,2702 | 0,9704 | 0,8951 | 0,7733 |
| GP7 | 0,6296 | 0,4092 | 0,5596 | 0,9936 | 0,6668 | 0,3593 | 0,4092 |
| GP8 | 0,0704 | 0,5682 | 0,4265 | 0,0776 | 0,9861 | 0,7985 | 0,5891 |
| GP9 | 0,0223 | 0,6771 | 0,8951 | 0,9007 | 0,7075 | 0,7568 | 0,9675 |
| GP10 | 0,3651 | 0,6789 | 0,9936 | 0,9620 | 0,6771 | 0,6771 | 0,9646 |
| GP11 | 0,3605 | 0,8899 | 0,4073 | 0,0359 | 0,6771 | 0,3989 | 0,6771 |
| GP12 | 0,7743 | 0,6439 | 0,9643 | 0,5891 | 0,6246 | 0,2585 | 0,3989 |
| GP13 | 0,5353 | 0,6789 | 0,5937 | 0,8776 | 0,9751 | 0,7202 | 0,6200 |
| GP14 | 0,0305 | 0,4307 | 0,1527 | 0,0045 | 0,9646 | 0,5702 | 0,2765 |

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|----------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina A | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina B | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| GP15 | 0,1998 | 0,9111 | 0,8037 | 0,4092 | 0,9142 | 0,7625 | 0,6469 |
| GP16 | 0,0192 | 0,8298 | 0,8951 | 0,9455 | 0,8165 | 0,6976 | 0,7568 |
| GP17 | 0,4867 | 0,5745 | 0,6734 | 0,9142 | 0,7625 | 0,5396 | 0,6668 |
| GP18 | 0,0192 | 0,5712 | 0,0362 | 0,0012 | 0,7592 | 0,4583 | 0,3779 |
| GP19 | 0,6532 | 0,8265 | 0,7985 | 0,8165 | 0,9646 | 0,9419 | 0,9643 |
| GP20 | 0,1111 | 0,6771 | 0,1653 | 0,3357 | 0,7129 | 0,7800 | 0,8292 |
| GP21 | 0,2369 | 0,4073 | 0,3532 | 0,6771 | 0,8298 | 0,5712 | 0,6369 |
| GP22 | 0,9214 | 0,5057 | 0,6771 | 0,7933 | 0,6668 | 0,6248 | 0,8951 |
| GP23 | 0,0192 | 0,3975 | 0,0360 | 0,0033 | 0,7733 | 0,5596 | 0,6771 |
| GP24 | 0,2575 | 0,7074 | 0,6075 | 0,6976 | 0,8951 | 0,9932 | 0,7733 |
| IGP24 | 0,0637 | 0,7441 | 0,2319 | 0,2290 | 0,7075 | 0,6771 | 0,9620 |
| IGP25 | 0,1430 | 0,9646 | 0,5712 | 0,8776 | 0,6469 | 0,9884 | 0,6200 |
| IGP26 | 0,0192 | 0,5930 | 0,1377 | 0,0042 | 0,7592 | 0,5596 | 0,4378 |
| IGP27 | 0,0218 | 0,6771 | 0,3593 | 0,5514 | 0,7441 | 0,9704 | 0,6771 |

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|----------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina A | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina B | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| IGP28 | 0,6487 | 0,6970 | 0,6439 | 0,2092 | 0,9646 | 0,6771 | 0,4378 |
| IGP29 | 0,9627 | 0,6771 | 0,9142 | 0,9142 | 0,6439 | 0,8165 | 0,7687 |
| IGP30 | 0,9214 | 0,9756 | 0,9646 | 0,9213 | 0,9419 | 0,9646 | 0,8819 |
| IGP31 | 0,1111 | 0,8951 | 0,7067 | 0,6771 | 0,9646 | 0,8951 | 0,9137 |
| IGP32 | 0,1981 | 0,7733 | 0,3427 | 0,8951 | 0,6976 | 0,9646 | 0,5124 |
| IGP33 | 0,9512 | 0,9646 | 0,9751 | 0,9056 | 0,9704 | 0,9213 | 0,8882 |
| IGP34 | 0,3651 | 0,8512 | 0,6469 | 0,5682 | 0,9646 | 0,7592 | 0,9142 |
| IGP35 | 0,0867 | 0,7568 | 0,2958 | 0,6813 | 0,6771 | 1,0000 | 0,6200 |
| IGP36 | 0,0673 | 0,6771 | 0,4462 | 0,1377 | 0,9646 | 0,6771 | 0,6200 |
| IGP37 | 0,0218 | 0,6789 | 0,3989 | 0,1377 | 0,8909 | 0,6894 | 0,6970 |
| IGP38 | 0,0218 | 0,6789 | 0,3989 | 0,1377 | 0,8909 | 0,6894 | 0,6970 |
| IGP39 | 0,0741 | 0,6369 | 0,5124 | 0,0090 | 0,9671 | 0,5682 | 0,3427 |
| IGP40 | 0,0741 | 0,6369 | 0,5124 | 0,0090 | 0,9671 | 0,5682 | 0,3427 |
| IGP41 | 0,5751 | 0,1668 | 0,0012 | 0,0012 | 0,6668 | 0,6771 | 0,9145 |

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|----------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina A | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina B | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| IGP42 | 0,1108 | 0,3752 | 0,4378 | 0,8951 | 0,6388 | 0,3427 | 0,4583 |
| IGP43 | 0,0699 | 0,6771 | 0,3374 | 0,0252 | 0,8165 | 0,5712 | 0,4265 |
| IGP44 | 0,9026 | 0,4378 | 0,0359 | 0,0180 | 0,7800 | 0,7074 | 0,9646 |
| IGP45 | 0,0218 | 0,6668 | 0,4835 | 0,3873 | 0,9931 | 0,9540 | 0,8832 |
| IGP46 | 0,7316 | 0,4583 | 0,6231 | 0,9646 | 0,6970 | 0,3873 | 0,4092 |
| IGP47 | 0,0223 | 0,4949 | 0,3779 | 0,0268 | 0,9646 | 0,6894 | 0,4835 |
| IGP48 | 0,0192 | 0,6771 | 0,8069 | 0,6917 | 0,7075 | 0,8298 | 0,8483 |
| IGP49 | 0,6779 | 0,6200 | 0,9216 | 0,7733 | 0,6771 | 0,7568 | 0,8298 |
| IGP50 | 0,8231 | 0,9704 | 0,5062 | 0,1406 | 0,6439 | 0,3787 | 0,7568 |
| IGP51 | 0,5994 | 0,6789 | 0,9646 | 0,5596 | 0,6513 | 0,2702 | 0,4046 |
| IGP52 | 0,3651 | 0,6789 | 0,6789 | 0,9646 | 0,9936 | 0,7074 | 0,5937 |
| IGP53 | 0,0218 | 0,4835 | 0,1527 | 0,0042 | 0,9004 | 0,5596 | 0,2744 |
| IGP54 | 0,0960 | 0,9142 | 0,7470 | 0,3485 | 0,9704 | 0,6771 | 0,6200 |
| IGP55 | 0,0218 | 0,5682 | 0,2417 | 0,0152 | 0,8951 | 0,5937 | 0,4092 |

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|----------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina A | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina B | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| IGP56 | 0,0218 | 0,5745 | 0,5596 | 0,1527 | 0,8706 | 0,8909 | 0,5702 |
| IGP57 | 0,0223 | 0,6439 | 0,1377 | 0,0039 | 0,7129 | 0,4092 | 0,2765 |
| IGP58 | 0,6532 | 0,4835 | 0,6369 | 0,9007 | 0,6771 | 0,2912 | 0,3427 |
| IGP59 | 0,3651 | 0,5596 | 0,6734 | 0,8017 | 0,6771 | 0,2702 | 0,2958 |
| IGP60 | 0,3391 | 0,3427 | 0,4583 | 0,7733 | 0,6079 | 0,3989 | 0,5712 |
| IGP61 | 0,2454 | 0,3593 | 0,4265 | 0,5335 | 0,6771 | 0,6789 | 0,9646 |
| IGP62 | 0,1108 | 0,6513 | 0,5990 | 0,8909 | 0,9213 | 0,6894 | 0,6789 |
| IGP63 | 0,1774 | 0,7067 | 0,7067 | 0,7733 | 0,9643 | 0,5596 | 0,4378 |
| IGP64 | 0,0477 | 0,7985 | 0,6789 | 0,5712 | 0,9796 | 0,9620 | 0,8951 |
| IGP65 | 0,1360 | 0,4462 | 0,3989 | 0,2290 | 0,8474 | 0,9646 | 0,8228 |
| IGP66 | 0,0733 | 0,9145 | 0,6789 | 0,6894 | 0,8909 | 0,9004 | 0,9646 |
| IGP67 | 0,1706 | 0,9899 | 0,9213 | 0,7733 | 0,7868 | 0,9004 | 0,6718 |
| IGP68 | 0,0484 | 0,9004 | 0,7711 | 0,4946 | 0,6789 | 0,5319 | 0,6789 |
| IGP69 | 0,1108 | 0,6771 | 0,1406 | 0,0042 | 0,6771 | 0,2958 | 0,4092 |

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|----------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina A | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina B | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| IGP70 | 0,0704 | 0,8017 | 0,6771 | 0,7074 | 0,9620 | 0,9646 | 0,9142 |
| IGP71 | 0,0704 | 0,8017 | 0,6771 | 0,7074 | 0,9620 | 0,9646 | 0,9142 |
| IGP72 | 0,0788 | 0,8017 | 0,6668 | 0,7687 | 0,9645 | 0,9646 | 0,9015 |
| IGP73 | 0,3651 | 0,6789 | 0,6789 | 0,9704 | 0,9671 | 0,6771 | 0,6200 |
| IGP74 | 0,1108 | 0,4949 | 0,2319 | 0,0152 | 0,9645 | 0,6469 | 0,5436 |
| IGP75 | 0,1108 | 0,4949 | 0,2319 | 0,0152 | 0,9645 | 0,6469 | 0,5436 |
| IGP76 | 0,1430 | 0,4092 | 0,1983 | 0,0174 | 0,9931 | 0,7074 | 0,5712 |
| IGP77 | 0,2369 | 0,3779 | 0,1527 | 0,0268 | 0,9111 | 0,9200 | 0,6970 |
| B | 0,9452 | 0,7568 | 0,9619 | 0,7625 | 0,8909 | 0,9646 | 0,7390 |
| F | 0,0247 | 0,3779 | 0,1708 | 0,0063 | 0,9646 | 0,6734 | 0,4092 |
| S | 0,0192 | 0,6771 | 0,3779 | 0,0546 | 0,8776 | 0,5930 | 0,6200 |
| G0 | 0,0704 | 0,2290 | 0,2447 | 0,5712 | 0,6771 | 0,3989 | 0,5990 |
| G1 | 0,2758 | 0,7067 | 0,9646 | 0,9213 | 0,6771 | 0,6200 | 0,9899 |
| G2 | 0,0192 | 0,6439 | 0,1653 | 0,0061 | 0,7733 | 0,4583 | 0,4265 |

| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina B | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| GP1 | 0,6387 | 0,8195 | 0,9562 | 0,8606 | 0,9898 | 0,7621 | 0,6387 | 0,7471 | 0,8750 | 0,7714 | 0,9833 | 0,9642 | 0,8317 | 0,9880 | 0,9635 |
| GP2 | 0,9833 | 0,9562 | 0,9420 | 0,9642 | 0,9787 | 0,9947 | 0,7716 | 0,8163 | 0,9833 | 0,7471 | 0,7716 | 0,9863 | 0,9697 | 0,9059 | 0,9833 |
| GP3 | 0,9059 | 0,9112 | 0,9642 | 0,9833 | 0,9833 | 0,9969 | 0,7716 | 0,8195 | 0,9596 | 0,8317 | 0,7716 | 0,9754 | 0,9688 | 1,0000 | 1,0000 |
| GP4 | 0,9059 | 0,6387 | 0,8606 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,8750 | 0,6797 | 0,6387 | 0,9833 | 0,9890 | 0,6800 | 0,9787 | 0,6877 | 0,7268 |
| GP5 | 0,5545 | 0,5545 | 0,9884 | 0,6387 | 0,8752 | 0,9823 | 0,6387 | 0,9702 | 0,9933 | 0,6387 | 0,9111 | 0,9969 | 0,6797 | 0,9059 | 0,9944 |
| GP6 | 0,9833 | 0,9823 | 0,9237 | 0,8163 | 0,9898 | 0,9969 | 0,9562 | 0,8213 | 0,9890 | 0,9658 | 0,8600 | 0,9884 | 0,9833 | 0,9880 | 1,0000 |
| GP7 | 0,9736 | 0,8986 | 0,9933 | 0,9969 | 0,9039 | 0,9059 | 0,9787 | 0,9730 | 0,9693 | 0,8856 | 0,8283 | 0,9059 | 0,9890 | 0,9420 | 0,9420 |
| GP8 | 0,9820 | 0,7624 | 0,7716 | 0,8371 | 0,6387 | 0,7471 | 0,8150 | 0,8213 | 0,6387 | 0,9833 | 0,9890 | 0,7471 | 0,9697 | 0,7716 | 0,7471 |
| GP9 | 0,7475 | 0,6387 | 0,6877 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9059 | 0,8213 | 0,6800 | 0,9697 | 0,9420 | 0,7475 | 0,9969 | 0,7716 | 0,6800 |
| GP10 | 0,9059 | 0,6387 | 0,8794 | 0,9642 | 0,6665 | 0,6800 | 0,9823 | 0,9562 | 0,6877 | 0,8750 | 0,6387 | 0,7107 | 0,9441 | 0,6387 | 0,6387 |
| GP11 | 0,7065 | 0,6387 | 0,9711 | 0,8539 | 0,9898 | 0,9059 | 0,9059 | 0,9197 | 0,9880 | 0,7471 | 0,7621 | 0,9754 | 0,9697 | 0,9880 | 1,0000 |
| GP12 | 0,8986 | 0,9787 | 0,9890 | 0,9880 | 0,7716 | 0,9237 | 0,9039 | 0,8831 | 0,8163 | 0,9833 | 0,9933 | 0,8163 | 0,9880 | 0,7471 | 0,7471 |
| GP13 | 0,9880 | 0,6800 | 0,9969 | 0,8317 | 0,9112 | 0,6665 | 0,9890 | 0,8606 | 0,9112 | 0,7716 | 0,9615 | 0,9890 | 0,8750 | 0,8819 | 0,9635 |
| GP14 | 0,9969 | 0,7471 | 0,9884 | 0,6387 | 0,6387 | 0,7471 | 0,9884 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9787 | 0,9420 | 0,7656 | 0,9112 | 0,8317 | 0,8087 |
| GP15 | 0,7471 | 0,5545 | 0,7997 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9697 | 0,8213 | 0,7223 | 0,8568 | 0,9704 | 0,7969 | 0,9059 | 0,8317 | 0,8750 |
| GP16 | 0,9420 | 0,6952 | 0,9420 | 0,6877 | 0,8752 | 0,7716 | 0,9833 | 0,7471 | 0,9420 | 0,9833 | 0,9833 | 0,9890 | 0,9059 | 0,9420 | 0,9884 |

| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina B | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| GP17 | 0,9833 | 0,9697 | 0,9420 | 0,8819 | 0,8371 | 0,8848 | 0,9697 | 0,9420 | 0,8848 | 0,9947 | 0,7471 | 0,9059 | 0,8997 | 0,9420 | 0,8087 |
| GP18 | 0,8856 | 0,9787 | 0,9823 | 0,7132 | 0,6877 | 0,8087 | 0,9688 | 0,6387 | 0,6877 | 0,9947 | 0,8163 | 0,8711 | 0,9039 | 0,8317 | 0,8848 |
| GP19 | 0,9112 | 0,9969 | 0,8339 | 0,7716 | 0,8371 | 0,9039 | 0,9420 | 0,8666 | 0,7716 | 0,8339 | 0,6800 | 0,8542 | 0,9833 | 0,6877 | 0,7268 |
| GP20 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9059 | 0,6329 | 0,8371 | 0,9420 | 0,7656 | 0,8848 | 0,9420 | 0,7043 | 0,9237 | 0,9863 | 0,6387 | 0,8819 | 0,9823 |
| GP21 | 0,6539 | 0,7475 | 0,8750 | 0,6387 | 0,8371 | 0,9441 | 0,9337 | 0,9420 | 0,9833 | 0,9969 | 0,7471 | 0,9754 | 0,8317 | 0,9880 | 0,9833 |
| GP22 | 0,8859 | 0,9420 | 0,9933 | 0,9420 | 0,7475 | 0,9732 | 0,9059 | 0,7471 | 0,7716 | 0,9787 | 0,8213 | 0,7471 | 0,9833 | 0,6387 | 0,6387 |
| GP23 | 0,9420 | 0,8317 | 0,9947 | 0,8859 | 0,8371 | 0,9711 | 0,9174 | 0,7471 | 0,9787 | 0,8953 | 0,6387 | 0,9697 | 0,9420 | 0,9420 | 0,7716 |
| GP24 | 0,9890 | 0,9529 | 0,9237 | 0,8163 | 0,6387 | 0,8859 | 0,8752 | 0,7471 | 0,6387 | 0,7583 | 0,6387 | 0,6665 | 0,9833 | 0,6387 | 0,6387 |
| IGP24 | 0,7475 | 0,6387 | 0,7716 | 0,9890 | 0,7475 | 0,9059 | 0,9848 | 0,7471 | 0,8953 | 0,9863 | 0,6387 | 0,9420 | 0,7716 | 0,9059 | 0,8750 |
| IGP25 | 0,9420 | 0,6387 | 0,9969 | 0,9833 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9420 | 0,9642 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9890 | 0,6387 | 0,6387 |
| IGP26 | 0,9562 | 0,9420 | 0,9969 | 0,6800 | 0,7475 | 0,8087 | 0,9420 | 0,6387 | 0,7716 | 0,9833 | 0,7999 | 0,8752 | 0,8819 | 0,9059 | 0,9420 |
| IGP27 | 0,9969 | 0,8666 | 0,9420 | 0,8371 | 0,6387 | 0,7552 | 0,9059 | 0,7716 | 0,6387 | 0,7125 | 0,6387 | 0,7716 | 0,9863 | 0,6387 | 0,6387 |
| IGP28 | 0,9787 | 0,9823 | 0,9112 | 0,9890 | 0,9420 | 0,9947 | 0,9039 | 0,9833 | 0,9693 | 0,8856 | 0,9823 | 0,9697 | 0,7874 | 0,9059 | 0,9337 |
| IGP29 | 0,6387 | 0,5545 | 0,6387 | 0,6797 | 0,6387 | 0,7223 | 0,9237 | 0,9642 | 0,8163 | 0,9833 | 0,7026 | 0,9420 | 0,9059 | 0,9059 | 0,8750 |
| IGP30 | 0,9596 | 0,6387 | 0,9642 | 0,9487 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9947 | 0,9890 | 0,6387 | 0,7471 | 0,6800 | 0,6387 | 0,9947 | 0,6387 | 0,6387 |
| IGP31 | 0,9944 | 0,7918 | 0,9562 | 0,9039 | 0,7421 | 0,7716 | 0,9711 | 0,8986 | 0,8750 | 0,9823 | 0,9754 | 0,9642 | 0,9969 | 0,8317 | 0,8848 |

| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina B | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| IGP32 | 0,7969 | 0,6387 | 0,9711 | 0,9880 | 0,6387 | 0,6387 | 0,8859 | 0,8436 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9969 | 0,6387 | 0,6387 |
| IGP33 | 0,9890 | 0,6665 | 0,9833 | 0,9969 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9787 | 0,9704 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9833 | 0,6387 | 0,6387 |
| IGP34 | 0,9890 | 0,6387 | 0,9969 | 0,9969 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9833 | 0,9969 | 0,6387 | 0,6665 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9969 | 0,6387 | 0,6387 |
| IGP35 | 0,8750 | 0,6387 | 0,9947 | 0,9944 | 0,6387 | 0,9237 | 0,8339 | 0,8750 | 0,7471 | 0,6800 | 0,6877 | 0,7716 | 0,9947 | 0,6387 | 0,7268 |
| IGP36 | 0,9890 | 0,8819 | 0,9833 | 0,9823 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9848 | 0,9420 | 0,6387 | 0,8371 | 0,8666 | 0,6665 | 0,9833 | 0,6476 | 0,6665 |
| IGP37 | 0,9516 | 0,9056 | 0,9711 | 0,9944 | 0,6665 | 0,6387 | 0,9787 | 0,9039 | 0,6387 | 0,9337 | 0,9059 | 0,6387 | 0,9833 | 0,7471 | 0,6665 |
| IGP38 | 0,9516 | 0,9056 | 0,9711 | 0,9944 | 0,6665 | 0,6387 | 0,9787 | 0,9039 | 0,6387 | 0,9337 | 0,9059 | 0,6387 | 0,9833 | 0,7471 | 0,6665 |
| IGP39 | 0,9890 | 0,9704 | 0,9947 | 0,9932 | 0,7475 | 0,9627 | 0,9969 | 0,9697 | 0,8087 | 0,9823 | 0,9944 | 0,8163 | 0,9863 | 0,8819 | 0,7624 |
| IGP40 | 0,9890 | 0,9704 | 0,9947 | 0,9932 | 0,7475 | 0,9627 | 0,9969 | 0,9697 | 0,8087 | 0,9823 | 0,9944 | 0,8163 | 0,9863 | 0,8819 | 0,7624 |
| IGP41 | 0,6387 | 0,7718 | 0,9711 | 0,7716 | 0,9833 | 0,7801 | 0,6387 | 0,7475 | 0,8317 | 0,7471 | 0,9848 | 0,9642 | 0,8087 | 0,9880 | 0,9420 |
| IGP42 | 0,9833 | 0,9562 | 0,9420 | 0,9833 | 0,9787 | 0,9969 | 0,7471 | 0,8283 | 0,9880 | 0,7716 | 0,8317 | 0,9884 | 0,9688 | 0,9059 | 0,9884 |
| IGP43 | 0,8666 | 0,6387 | 0,7716 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,8750 | 0,6800 | 0,6387 | 0,9833 | 0,9833 | 0,6387 | 0,9880 | 0,6476 | 0,6387 |
| IGP44 | 0,5545 | 0,5545 | 0,9884 | 0,6387 | 0,9039 | 0,9787 | 0,6387 | 0,9933 | 0,9890 | 0,6387 | 0,9693 | 0,9863 | 0,6387 | 0,9059 | 0,9823 |
| IGP45 | 0,9890 | 0,9833 | 0,9237 | 0,8163 | 0,9898 | 0,9933 | 0,9420 | 0,8750 | 0,9969 | 0,9441 | 0,8666 | 0,9863 | 0,9863 | 1,0000 | 0,9833 |
| IGP46 | 0,9787 | 0,8953 | 0,9884 | 0,9890 | 0,9642 | 0,9059 | 0,9833 | 0,9787 | 0,9596 | 0,8856 | 0,8750 | 0,9193 | 0,9969 | 0,9787 | 0,9337 |
| IGP47 | 0,9787 | 0,7716 | 0,7616 | 0,7132 | 0,6387 | 0,8195 | 0,8606 | 0,7471 | 0,6387 | 0,9833 | 0,9787 | 0,7471 | 0,9947 | 0,8317 | 0,7624 |

| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina B | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| IGP48 | 0,7132 | 0,6387 | 0,6877 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6877 | 0,9112 | 0,7181 | 0,6665 | 0,9880 | 0,9880 | 0,7475 | 0,9890 | 0,7716 | 0,7471 |
| IGP49 | 0,8856 | 0,6387 | 0,8163 | 0,9420 | 0,6387 | 0,7189 | 0,9420 | 0,9833 | 0,6877 | 0,9056 | 0,7016 | 0,6952 | 0,9787 | 0,6387 | 0,6387 |
| IGP50 | 0,6877 | 0,6387 | 0,9711 | 0,7999 | 0,9833 | 0,9059 | 0,9112 | 0,9642 | 1,0000 | 0,7716 | 0,7716 | 0,9833 | 0,9420 | 1,0000 | 0,9884 |
| IGP51 | 0,9059 | 0,9833 | 0,9947 | 0,9969 | 0,8371 | 0,9420 | 0,9059 | 0,8750 | 0,8371 | 0,9833 | 0,9833 | 0,8542 | 0,9969 | 0,7716 | 0,7471 |
| IGP52 | 0,9833 | 0,6665 | 0,9933 | 0,7716 | 0,8752 | 0,6952 | 0,9898 | 0,8339 | 0,9056 | 0,7716 | 0,9833 | 0,9833 | 0,8371 | 0,8819 | 0,9711 |
| IGP53 | 0,9890 | 0,7471 | 0,9890 | 0,6387 | 0,6387 | 0,7475 | 0,9833 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9787 | 0,9059 | 0,7716 | 0,9059 | 0,8317 | 0,8371 |
| IGP54 | 0,7475 | 0,6387 | 0,8283 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9833 | 0,7475 | 0,7471 | 0,8848 | 0,9947 | 0,8112 | 0,9059 | 0,9059 | 0,8848 |
| IGP55 | 0,9420 | 0,6387 | 0,8411 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6387 | 0,8859 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9947 | 0,9730 | 0,6877 | 0,9787 | 0,7716 | 0,6800 |
| IGP56 | 0,7716 | 0,6387 | 0,7471 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6665 | 0,8859 | 0,7716 | 0,6387 | 0,9969 | 0,9848 | 0,6665 | 0,9933 | 0,6877 | 0,6952 |
| IGP57 | 0,9833 | 0,8163 | 0,9833 | 0,6387 | 0,6387 | 0,6797 | 0,9059 | 0,6387 | 0,6387 | 0,9880 | 0,9056 | 0,7716 | 0,9059 | 0,7716 | 0,8371 |
| IGP58 | 0,9833 | 0,9529 | 0,9947 | 0,9863 | 0,9833 | 0,9420 | 0,9704 | 0,9969 | 0,9596 | 0,9059 | 0,9420 | 0,9833 | 0,9833 | 0,9880 | 0,9059 |
| IGP59 | 0,9059 | 0,7716 | 0,9969 | 0,9833 | 0,8371 | 0,9420 | 0,8859 | 0,9420 | 0,9420 | 0,7716 | 0,8163 | 0,9193 | 0,9833 | 0,8819 | 0,9040 |
| IGP60 | 0,9947 | 0,9890 | 0,9642 | 0,9693 | 0,8371 | 1,0000 | 0,9039 | 0,9059 | 0,7223 | 0,9059 | 0,9111 | 0,8317 | 0,9863 | 0,8819 | 0,8371 |
| IGP61 | 0,9193 | 0,8371 | 0,8606 | 0,8750 | 0,6387 | 0,9420 | 0,9420 | 0,9704 | 0,6387 | 0,9890 | 0,9944 | 0,6952 | 0,9833 | 0,6387 | 0,6387 |
| IGP62 | 0,9420 | 0,8087 | 0,9642 | 0,9969 | 0,9039 | 0,8359 | 0,9848 | 0,9337 | 0,8953 | 0,8087 | 0,7999 | 0,9833 | 0,9890 | 0,8317 | 0,9040 |
| IGP63 | 0,8856 | 0,6800 | 0,9237 | 0,9420 | 0,6665 | 0,6610 | 0,9933 | 0,9890 | 0,7016 | 0,7471 | 0,7471 | 0,7656 | 0,9969 | 0,6476 | 0,7268 |

| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina B | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| IGP64 | 0,9833 | 0,9420 | 0,9890 | 0,9420 | 0,9787 | 0,9779 | 0,9237 | 0,8859 | 0,9833 | 0,9056 | 0,8600 | 0,9890 | 0,9947 | 0,9059 | 0,9823 |
| IGP65 | 0,9884 | 0,9111 | 0,9420 | 0,8848 | 0,6665 | 0,9642 | 0,9787 | 0,9039 | 0,7016 | 0,9947 | 0,9884 | 0,7969 | 0,9969 | 0,7471 | 0,6952 |
| IGP66 | 0,9863 | 0,8750 | 0,9697 | 0,9884 | 0,8752 | 0,9174 | 0,9833 | 0,9562 | 0,9112 | 0,9059 | 0,8163 | 0,9420 | 0,9969 | 0,8819 | 0,8213 |
| IGP67 | 0,9884 | 0,7471 | 0,9642 | 0,9693 | 0,7475 | 0,7065 | 0,9880 | 0,9890 | 0,7471 | 0,8848 | 0,8087 | 0,8542 | 0,9933 | 0,6877 | 0,7268 |
| IGP68 | 0,9863 | 0,9434 | 0,9833 | 0,9711 | 0,9833 | 0,9787 | 0,9174 | 0,9039 | 0,9833 | 0,8750 | 0,8163 | 0,9944 | 0,9890 | 0,9420 | 0,9337 |
| IGP69 | 0,7716 | 0,9111 | 0,9833 | 0,9833 | 0,9420 | 0,9529 | 0,8666 | 0,6800 | 0,8661 | 0,9202 | 0,8750 | 0,9059 | 0,9933 | 0,9787 | 0,9711 |
| IGP70 | 0,9697 | 0,8666 | 0,9420 | 0,9969 | 0,8752 | 0,9039 | 0,9833 | 0,9420 | 0,9056 | 0,9039 | 0,8163 | 0,9420 | 0,9880 | 0,7716 | 0,8087 |
| IGP71 | 0,9697 | 0,8666 | 0,9420 | 0,9969 | 0,8752 | 0,9039 | 0,9833 | 0,9420 | 0,9056 | 0,9039 | 0,8163 | 0,9420 | 0,9880 | 0,7716 | 0,8087 |
| IGP72 | 0,9596 | 0,8436 | 0,9420 | 0,9989 | 0,8752 | 0,9059 | 0,9833 | 0,9596 | 0,8953 | 0,9039 | 0,8116 | 0,9420 | 0,9947 | 0,8317 | 0,8087 |
| IGP73 | 0,9704 | 0,6665 | 0,9947 | 0,7716 | 0,9112 | 0,7043 | 0,9848 | 0,8568 | 0,9059 | 0,7716 | 0,9823 | 0,9833 | 0,8371 | 0,8819 | 0,9711 |
| IGP74 | 0,9420 | 0,9944 | 0,9863 | 0,9487 | 0,8163 | 0,9420 | 0,9615 | 0,8163 | 0,8163 | 0,9833 | 0,9688 | 0,8848 | 0,9880 | 0,9420 | 0,9059 |
| IGP75 | 0,9420 | 0,9944 | 0,9863 | 0,9487 | 0,8163 | 0,9420 | 0,9615 | 0,8163 | 0,8163 | 0,9833 | 0,9688 | 0,8848 | 0,9880 | 0,9420 | 0,9059 |
| IGP76 | 0,9697 | 0,9944 | 0,9933 | 0,9174 | 0,8371 | 0,9787 | 0,9704 | 0,8666 | 0,8163 | 0,9833 | 0,9754 | 0,9059 | 0,9890 | 0,8819 | 0,9059 |
| IGP77 | 0,9969 | 0,9933 | 0,9420 | 0,9059 | 0,8752 | 0,9969 | 0,9704 | 0,9059 | 0,8953 | 0,9711 | 0,9697 | 0,9039 | 0,9833 | 0,8819 | 0,8848 |
| B | 0,9420 | 0,7716 | 0,7716 | 0,8750 | 0,9112 | 0,8317 | 0,8087 | 0,9112 | 0,9420 | 0,9787 | 0,9890 | 0,9812 | 0,9711 | 0,9880 | 0,9833 |
| F | 0,9880 | 0,7471 | 0,9237 | 0,6548 | 0,6387 | 0,7471 | 0,9420 | 0,6387 | 0,6800 | 0,9833 | 0,8859 | 0,8163 | 0,9441 | 0,7716 | 0,9420 |

| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina B | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| S | 0,9969 | 0,9787 | 0,9420 | 0,6387 | 0,9420 | 0,8750 | 0,9039 | 0,6387 | 0,9420 | 0,9833 | 0,6846 | 0,9420 | 0,9059 | 0,9787 | 0,9884 |
| G0 | 0,9420 | 0,9697 | 0,9420 | 0,9420 | 0,9898 | 0,9833 | 0,7016 | 0,7471 | 0,9933 | 0,6800 | 0,7716 | 0,9833 | 0,9059 | 0,8317 | 0,9833 |
| G1 | 0,9134 | 0,6387 | 0,9112 | 0,9697 | 0,6665 | 0,6877 | 0,9947 | 0,9697 | 0,7016 | 0,8317 | 0,6387 | 0,7471 | 0,9794 | 0,6387 | 0,6387 |
| G2 | 0,9820 | 0,9059 | 0,9642 | 0,6387 | 0,7421 | 0,7716 | 0,8859 | 0,6387 | 0,7899 | 0,9890 | 0,7716 | 0,8953 | 0,9059 | 0,9059 | 0,9884 |

Kratice: 1) smanjiti sistemsku terapiju zbog poboljšanja bolesti, (2) ne mijenjati sistemsku terapiju jer je bolest stabilna, (3) povećati sistemsku terapiju zbog pogoršanja i napredovanja bolesti, (4) zamijeniti terapiju zbog njezine toksičnosti, (5) promijeniti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora na istu, (6) ukinuti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora na istu.

Tablica D3. Rezultati univarijatne analize rezultata laboratorijske obrade uzoraka američkih pacijenata metodom LC/MS

A) Težina (stupanj) kroničnog GvHD-a

Rezultati univarijatne analize NIH ocjena pojedinih organskih sustava naspram pojedinih glikopeptidnih struktura. Tablica prikazuje razinu značajnosti pojedinih glikopeptidnih struktura pri usporedbi dviju NIH ocjena pojedinih organskih sustava zahvaćenih cGvHD-om.

Primjerice, za pregled značajnosti glikopeptida IgG1_G0 pri usporedbi NIH ocjene 0 za kožu naspram NIH ocjene 3, potrebno je u koloni koja pripada NIH ocjeni kože (razina A=0, razina B=3) pronaći ćeliju koja pripada retku IgG1_G0 ($p=0,4026$).

Žutom bojom i podebljanim brojevima naznačene su statističke vrijednosti koje se smatraju značajnima.

| | NIH ocjena koža | | | | | | NIH ocjena usta | | | | | | NIH ocjena jetra | | | | | |
|------------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG1_G0 | 0,9455 | 0,5846 | 0,4026 | 0,7180 | 0,4334 | 0,1201 | 0,8295 | 0,9975 | 0,8295 | 0,9175 | 0,8541 | 0,8295 | 0,6024 | 0,8137 | 0,8457 | 0,7959 | 0,7091 | 0,8059 |
| IgG1_G0F | 0,9414 | 0,8923 | 0,2142 | 0,9101 | 0,2658 | 0,3336 | 0,9773 | 0,9174 | 0,8295 | 0,9021 | 0,8295 | 0,8295 | 0,6024 | 0,6024 | 0,7742 | 0,8603 | 0,7166 | 0,6456 |
| IgG1_G0FN | 0,2916 | 0,9122 | 0,7180 | 0,3673 | 0,1142 | 0,7160 | 0,9467 | 0,9975 | 0,9975 | 0,9773 | 0,9975 | 0,9773 | 0,6024 | 0,7742 | 0,6750 | 0,9242 | 0,5813 | 0,6149 |
| IgG1_G0N | 0,7180 | 0,7259 | 0,9698 | 0,9414 | 0,7180 | 0,6918 | 0,9562 | 0,9562 | 0,9467 | 0,9975 | 0,9773 | 0,9773 | 0,6750 | 0,7544 | 0,8966 | 0,5806 | 0,9659 | 0,7760 |
| IgG1_G1 | 0,9414 | 0,9122 | 0,9122 | 0,8366 | 0,8856 | 0,9485 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9773 | 0,9773 | 0,9975 | 0,9773 | 0,9242 | 0,7742 | 0,9242 | 0,8974 | 0,8296 | 0,7544 |
| IgG1_G1F | 0,4334 | 0,9165 | 0,2933 | 0,6896 | 0,0965 | 0,4697 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8295 | 0,8541 | 0,9175 | 0,8295 | 0,6149 | 0,9775 | 0,7166 | 0,7137 | 0,5813 | 0,7091 |
| IgG1_G1FN | 0,5237 | 0,5871 | 0,1649 | 0,9213 | 0,7954 | 0,7160 | 0,8541 | 0,8424 | 0,9340 | 0,9353 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9069 | 0,9073 | 0,9242 | 0,8480 | 0,8817 | 0,9242 |
| IgG1_G1FNS | 0,8788 | 0,5871 | 0,8909 | 0,8366 | 0,7371 | 0,3553 | 0,9920 | 0,9773 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8296 | 0,7742 | 0,7742 | 0,6750 | 0,7742 | 0,7091 |
| IgG1_G1FS | 0,3673 | 0,8926 | 0,4697 | 0,5889 | 0,9122 | 0,6896 | 0,9301 | 0,9021 | 0,8684 | 0,9175 | 0,9175 | 0,9562 | 0,5749 | 0,5749 | 0,6149 | 0,9416 | 0,7742 | 0,7349 |
| IgG1_G1N | 0,8781 | 0,7180 | 0,9122 | 0,9584 | 0,9165 | 0,8641 | 0,9175 | 0,9175 | 0,9806 | 0,9920 | 0,9824 | 0,9773 | 0,9242 | 0,6750 | 0,9594 | 0,6749 | 0,9242 | 0,8059 |
| IgG1_G1NS | 0,5355 | 0,7122 | 0,7160 | 0,1932 | 0,7954 | 0,2790 | 0,8295 | 0,9977 | 0,8295 | 0,9175 | 0,8295 | 0,9175 | 0,6750 | 1,0000 | 0,9434 | 0,7742 | 0,9776 | 0,9242 |
| IgG1_G1S | 0,5495 | 0,5889 | 0,7817 | 0,9332 | 0,2142 | 0,2625 | 0,9353 | 0,9806 | 0,8295 | 0,9562 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9463 | 0,6750 | 0,5749 | 0,6750 | 0,5813 | 0,5749 |
| IgG1_G2 | 0,8340 | 0,9148 | 0,9455 | 0,9414 | 0,7160 | 0,7651 | 0,9340 | 0,8295 | 0,9806 | 0,9301 | 0,9635 | 0,9175 | 0,6749 | 0,7544 | 0,7742 | 0,9260 | 0,6750 | 0,6750 |
| IgG1_G2F | 0,7180 | 0,8366 | 0,1649 | 0,9273 | 0,0999 | 0,1932 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8295 | 0,5749 | 0,7641 | 0,5813 | 0,8672 | 0,5749 | 0,5806 |
| IgG1_G2FN | 0,8366 | 0,3673 | 0,1932 | 0,6103 | 0,6023 | 0,9633 | 0,9773 | 0,9035 | 0,8295 | 0,9175 | 0,8295 | 0,8295 | 0,6149 | 0,7760 | 0,9260 | 0,9242 | 0,8953 | 0,8137 |

| | NIH ocjena koža | | | | | | NIH ocjena usta | | | | | | NIH ocjena jetra | | | | | |
|------------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG1_G2FNS | 0,9414 | 0,7180 | 0,7954 | 0,6976 | 0,7651 | 0,8366 | 0,9340 | 0,9773 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8480 | 0,9242 | 0,8137 | 0,8550 | 0,8817 | 0,7760 |
| IgG1_G2FS | 0,9414 | 0,5425 | 0,1154 | 0,5889 | 0,1250 | 0,0817 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8295 | 0,9175 | 0,8295 | 0,8295 | 0,6149 | 0,6749 | 0,5749 | 0,9332 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG1_G2N | 0,9414 | 0,7327 | 0,7180 | 0,8366 | 0,7722 | 0,9414 | 0,8295 | 0,9175 | 0,9773 | 0,9773 | 0,9773 | 0,9773 | 0,8986 | 0,8974 | 0,7757 | 0,7715 | 0,8137 | 0,7544 |
| IgG1_G2NS | 0,7954 | 0,7519 | 0,7180 | 0,4697 | 0,9414 | 0,4697 | 0,9773 | 0,9467 | 0,9021 | 0,9773 | 0,8684 | 0,8295 | 0,6750 | 0,7349 | 0,8986 | 0,5749 | 0,9463 | 0,8059 |
| IgG1_G2S | 0,9017 | 0,8781 | 0,8939 | 0,9552 | 0,7122 | 0,6918 | 0,9747 | 0,9021 | 0,9175 | 0,9773 | 0,8963 | 0,9021 | 0,6149 | 0,8137 | 0,6750 | 0,8480 | 0,5813 | 0,5806 |
| IgG2_G0 | 0,7160 | 0,1154 | 0,9122 | 0,2625 | 0,4697 | 0,0817 | 0,9175 | 0,9054 | 0,9773 | 0,9340 | 0,9975 | 0,9975 | 0,7141 | 0,7544 | 0,5806 | 0,9204 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG2_G0F | 0,5177 | 0,9414 | 0,1154 | 0,6918 | 0,5715 | 0,2142 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9806 | 0,9975 | 0,9175 | 0,9340 | 0,99658 | 1,0000 | 0,5749 | 0,9948 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG2_G0FN | 0,5940 | 0,7954 | 0,5916 | 0,8366 | 0,1932 | 0,5177 | 0,8295 | 0,9035 | 0,9773 | 0,9773 | 0,9128 | 0,9128 | 0,7349 | 0,7544 | 0,5749 | 0,9696 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG2_G0N | 0,3106 | 0,2333 | 0,9521 | 0,9414 | 0,1932 | 0,1649 | 0,8541 | 0,9128 | 0,9175 | 0,9773 | 0,9353 | 0,9773 | 0,7959 | 0,9238 | 0,6750 | 0,9570 | 0,6024 | 0,6750 |
| IgG2_G1 | 0,9414 | 0,8751 | 0,8781 | 0,8788 | 0,9165 | 0,8856 | 0,9467 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9021 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8065 | 0,9659 | 0,7742 | 0,8590 | 0,7959 | 0,7544 |
| IgG2_G1F | 0,7160 | 0,9122 | 0,2142 | 0,9122 | 0,1201 | 0,1649 | 0,9773 | 0,9773 | 0,8295 | 0,9340 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9242 | 0,9260 | 0,8137 | 0,9873 | 0,7544 | 0,7742 |
| IgG2_G1FN | 0,5940 | 0,6103 | 0,1932 | 0,9122 | 0,8939 | 0,7180 | 0,8794 | 0,8475 | 0,8295 | 0,9243 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9973 | 0,8713 | 0,9260 | 0,8480 | 0,9463 | 0,9463 |
| IgG2_G1FNS | 0,7160 | 0,9122 | 0,6896 | 0,7122 | 0,2389 | 0,9122 | 0,9301 | 0,9773 | 0,9253 | 0,9822 | 0,9175 | 0,9353 | 0,8137 | 0,6750 | 0,7995 | 0,7757 | 0,8137 | 0,9139 |
| IgG2_G1FS | 0,9414 | 0,6292 | 0,2933 | 0,6292 | 0,4824 | 0,1154 | 0,9353 | 0,9353 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9872 | 0,7742 | 0,6750 | 0,7742 | 0,6750 | 0,6750 |
| IgG2_G1N | 0,9122 | 0,8438 | 0,9414 | 0,7247 | 0,9463 | 0,7459 | 0,9562 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8541 | 0,8295 | 0,8295 | 0,5813 | 0,9776 | 0,7742 | 0,7349 | 0,8296 | 0,7349 |
| IgG2_G1NS | 0,9414 | 0,6292 | 0,9414 | 0,7160 | 0,9122 | 0,5144 | 0,8541 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8295 | 0,9773 | 0,9175 | 0,8003 | 0,8480 | 0,6750 | 0,9570 | 0,7742 | 0,6750 |

| | NIH ocjena koža | | | | | | NIH ocjena usta | | | | | | NIH ocjena jetra | | | | | |
|------------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG2_G1S | 0,6896 | 0,4334 | 0,7161 | 0,7651 | 0,9414 | 0,7054 | 0,9920 | 0,9773 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8295 | 0,9175 | 0,8775 | 0,8137 | 0,9659 | 0,9234 | 0,9260 | 0,9242 |
| IgG2_G2 | 0,8923 | 0,9437 | 0,7180 | 0,9414 | 0,9050 | 0,7954 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8475 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9659 | 0,7544 | 0,6667 | 0,8137 | 0,6750 | 0,6750 |
| IgG2_G2F | 0,9017 | 0,7180 | 0,1649 | 0,7180 | 0,2023 | 0,1311 | 0,8295 | 0,9353 | 0,8295 | 0,9175 | 0,8295 | 0,8295 | 0,6750 | 0,7742 | 0,5749 | 0,9905 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG2_G2FN | 0,7160 | 0,8366 | 0,3575 | 0,9122 | 0,8781 | 0,7160 | 0,9773 | 0,9773 | 0,8295 | 0,9690 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8953 | 0,7959 | 0,7757 | 0,8137 | 0,8137 | 0,7742 |
| IgG2_G2FNS | 0,9540 | 0,9122 | 0,9414 | 0,8814 | 0,9884 | 0,8366 | 0,9773 | 0,9175 | 0,8295 | 0,9353 | 0,8295 | 0,9562 | 0,6149 | 1,0000 | 0,9234 | 0,6925 | 0,8137 | 0,8137 |
| IgG2_G2FS | 0,8366 | 0,7246 | 0,1649 | 0,5177 | 0,3847 | 0,0999 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9975 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8603 | 0,7544 | 0,5749 | 0,8510 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG2_G2N | 0,7180 | 0,7180 | 0,7160 | 0,2994 | 0,9965 | 0,2456 | 0,9773 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8295 | 0,7122 | 0,9242 | 0,5749 | 0,8296 | 0,6149 | 0,6024 |
| IgG2_G2NS | 0,9769 | 0,7259 | 0,4334 | 0,8058 | 0,4697 | 0,8366 | 0,9442 | 0,8295 | 0,9353 | 0,8295 | 0,9175 | 0,9773 | 0,6149 | 0,6161 | 0,8986 | 0,8843 | 0,9659 | 0,9139 |
| IgG2_G2S | 0,5889 | 0,5806 | 0,8366 | 0,9455 | 0,7222 | 0,7160 | 0,8541 | 0,8295 | 0,9635 | 0,9175 | 0,9975 | 0,9467 | 0,8603 | 0,9242 | 0,8137 | 0,9662 | 0,8480 | 0,8480 |
| IgG4_G0 | 0,8366 | 0,9654 | 0,7160 | 0,8926 | 0,9414 | 0,7180 | 0,9253 | 0,9773 | 0,8295 | 0,9253 | 0,8295 | 0,8295 | 0,5813 | 0,7742 | 0,5749 | 0,9319 | 0,6243 | 0,6750 |
| IgG4_G0F | 0,2142 | 0,8366 | 0,8366 | 0,4891 | 0,1649 | 0,7160 | 0,9562 | 0,9899 | 0,8295 | 0,9773 | 0,9054 | 0,8916 | 0,8986 | 0,7835 | 0,6750 | 0,9234 | 0,6750 | 0,6750 |
| IgG4_G0FN | 0,7601 | 0,9455 | 0,4697 | 0,9050 | 0,2171 | 0,4334 | 0,9773 | 0,9975 | 0,8955 | 0,9773 | 0,8541 | 0,8475 | 0,6149 | 0,7742 | 0,8137 | 0,9466 | 0,8296 | 0,9242 |
| IgG4_G0N | 0,1649 | 0,9463 | 0,9437 | 0,1649 | 0,0965 | 0,9122 | 0,8708 | 0,8295 | 0,9562 | 0,9021 | 0,9175 | 0,8684 | 0,8986 | 0,8986 | 0,8277 | 0,9659 | 0,8296 | 0,8137 |
| IgG4_G1 | 0,7160 | 0,8867 | 0,2790 | 0,5806 | 0,0999 | 0,4797 | 0,9975 | 0,9773 | 0,9562 | 0,9773 | 0,9562 | 0,9175 | 0,6149 | 0,8480 | 0,7349 | 0,8137 | 0,6685 | 0,6750 |
| IgG4_G1F | 0,3135 | 0,7601 | 0,3149 | 0,7180 | 0,0817 | 0,1839 | 0,9353 | 0,9340 | 0,9175 | 0,9773 | 0,9175 | 0,8295 | 0,9173 | 0,8775 | 0,5813 | 0,9332 | 0,6005 | 0,5806 |
| IgG4_G1FN | 0,8808 | 0,9890 | 0,1649 | 0,9414 | 0,1142 | 0,1886 | 0,9773 | 0,9340 | 0,9353 | 0,9353 | 0,9175 | 0,9353 | 0,8510 | 0,8204 | 0,6750 | 0,9242 | 0,7544 | 0,7742 |

| Razina A | NIH ocjena koža | | | | | | NIH ocjena usta | | | | | | NIH ocjena jetra | | | | | |
|------------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG4_G1FNS | 0,9055 | 0,7122 | 0,9273 | 0,7501 | 0,8752 | 0,6322 | 0,9175 | 0,9175 | 0,9635 | 0,9806 | 0,9175 | 0,9175 | 0,7641 | 0,9537 | 0,8890 | 0,8480 | 0,8137 | 0,8603 |
| IgG4_G1FS | 0,7954 | 0,9584 | 0,3701 | 0,7722 | 0,1649 | 0,4026 | 0,9999 | 0,9773 | 0,9975 | 0,9353 | 0,9773 | 0,9773 | 0,6750 | 0,9139 | 0,6149 | 0,6750 | 0,7349 | 0,5815 |
| IgG4_G1N | 0,2456 | 0,9890 | 0,7180 | 0,3106 | 0,1064 | 0,7722 | 0,9467 | 0,9975 | 0,9773 | 0,9773 | 0,9975 | 0,9773 | 0,5813 | 0,8591 | 0,6024 | 0,7742 | 0,5806 | 0,5749 |
| IgG4_G1NS | 0,7478 | 0,9823 | 0,3575 | 0,7160 | 0,8366 | 0,3665 | 0,9562 | 0,9773 | 0,8295 | 0,9806 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9416 | 0,8059 | 0,7544 | 0,8089 | 0,7742 | 0,7091 |
| IgG4_G1S | 0,8641 | 0,9122 | 0,8058 | 0,9122 | 0,9884 | 0,8314 | 0,9562 | 0,9773 | 0,9243 | 0,9975 | 0,9175 | 0,9253 | 0,9260 | 0,8986 | 0,9748 | 0,8591 | 0,9911 | 1,0000 |
| IgG4_G2 | 0,5189 | 0,9122 | 0,8055 | 0,7035 | 0,2916 | 0,7180 | 0,8954 | 0,9353 | 0,8541 | 0,8541 | 0,9054 | 0,8295 | 0,7440 | 0,8603 | 0,5749 | 0,9242 | 0,6149 | 0,6024 |
| IgG4_G2F | 0,7954 | 0,8781 | 0,0965 | 0,9122 | 0,0217 | 0,1142 | 0,8295 | 0,8675 | 0,9920 | 0,9773 | 0,9773 | 0,9773 | 0,9204 | 0,6750 | 0,5749 | 0,7760 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG4_G2FN | 0,9568 | 0,7160 | 0,1212 | 0,5253 | 0,0965 | 0,4697 | 0,9975 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8295 | 0,9467 | 0,8295 | 0,9872 | 0,8480 | 0,7440 | 0,8296 | 0,7742 | 0,6750 |
| IgG4_G2FNS | 0,8366 | 0,6792 | 0,2916 | 0,7180 | 0,4334 | 0,8366 | 0,9175 | 0,9773 | 0,9175 | 0,9773 | 0,9175 | 0,9353 | 0,9463 | 0,6750 | 0,8659 | 0,6960 | 0,8591 | 0,7760 |
| IgG4_G2FS | 0,9485 | 0,9050 | 0,0965 | 0,9332 | 0,1142 | 0,1142 | 0,8512 | 0,9175 | 0,9314 | 0,9975 | 0,9773 | 0,9773 | 0,9260 | 0,6750 | 0,5749 | 0,7244 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG4_G2N | 0,4810 | 0,7180 | 0,7601 | 0,8366 | 0,6976 | 0,8926 | 0,9054 | 0,9562 | 0,8295 | 0,9899 | 0,8295 | 0,8295 | 0,7959 | 0,7862 | 0,6915 | 0,6750 | 0,6750 | 0,7742 |
| IgG4_G2NS | 0,9017 | 0,7180 | 0,4334 | 0,5806 | 0,7054 | 0,1649 | 0,9175 | 0,9773 | 0,9243 | 0,9175 | 0,9128 | 0,9340 | 0,6925 | 0,6750 | 0,6750 | 0,9416 | 0,6750 | 0,6456 |
| IgG4_G2S | 0,5334 | 0,7954 | 0,8366 | 0,7954 | 0,7160 | 0,8926 | 0,9175 | 0,9353 | 0,9175 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8684 | 0,5749 | 0,8953 | 0,7166 | 0,7544 | 0,8137 | 0,7742 |
| IgG1_dB | 0,2312 | 0,5543 | 0,7583 | 0,7180 | 0,3673 | 0,7235 | 0,8954 | 0,9353 | 0,9773 | 0,9975 | 0,9253 | 0,9253 | 0,7641 | 0,9912 | 0,6750 | 0,8137 | 0,6149 | 0,7349 |
| IgG1_dG0 | 0,8781 | 0,9414 | 0,2142 | 0,9414 | 0,1649 | 0,2552 | 0,9175 | 0,9353 | 0,8295 | 0,8684 | 0,8295 | 0,8295 | 0,5749 | 0,6149 | 0,7440 | 0,9139 | 0,6024 | 0,6750 |
| IgG1_dG1 | 0,8814 | 0,8923 | 0,2652 | 0,7180 | 0,1649 | 0,4334 | 0,9773 | 0,9175 | 0,8295 | 0,8512 | 0,8295 | 0,8295 | 0,5749 | 0,7742 | 0,9092 | 0,8296 | 0,7641 | 0,8603 |

| | NIH ocjena koža | | | | | | NIH ocjena usta | | | | | | NIH ocjena jetra | | | | | |
|-----------------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG1_dG2 | 0,8641 | 0,7437 | 0,2652 | 0,8814 | 0,1741 | 0,2142 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8295 | 0,8980 | 0,8295 | 0,8295 | 0,5749 | 0,6456 | 0,5749 | 0,9434 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG1_dS | 0,7954 | 0,7247 | 0,1741 | 0,4334 | 0,3701 | 0,1154 | 0,8295 | 0,9175 | 0,8295 | 0,9975 | 0,8295 | 0,8295 | 0,5749 | 0,5806 | 0,6149 | 0,9659 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG2_dB | 0,2142 | 0,6688 | 0,9590 | 0,6689 | 0,1741 | 0,6688 | 0,8295 | 0,9773 | 0,9773 | 0,9175 | 0,9175 | 0,9562 | 0,6750 | 0,8876 | 0,6149 | 0,8480 | 0,5806 | 0,5749 |
| IgG2_dG0 | 0,8923 | 0,7247 | 0,2142 | 0,7180 | 0,2933 | 0,1567 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9773 | 0,9975 | 0,8541 | 0,9128 | 0,8296 | 0,8052 | 0,5749 | 0,9242 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG2_dG1 | 0,9965 | 0,9414 | 0,2023 | 0,9414 | 0,1649 | 0,1741 | 0,8684 | 0,9390 | 0,9175 | 0,9773 | 0,9635 | 0,9340 | 0,9416 | 0,8591 | 0,6054 | 0,8591 | 0,5806 | 0,5806 |
| IgG2_dG2 | 0,7160 | 0,8058 | 0,2023 | 0,5177 | 0,5355 | 0,1649 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9806 | 0,8475 | 0,8916 | 0,7742 | 0,7091 | 0,5749 | 0,9093 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG2_dS | 0,7259 | 0,7180 | 0,2994 | 0,4334 | 0,7180 | 0,1649 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8295 | 0,9562 | 0,8295 | 0,8295 | 0,8480 | 0,7544 | 0,5749 | 0,8480 | 0,5749 | 0,5749 |
| IgG4_dB | 0,2790 | 0,5916 | 0,6103 | 0,8042 | 0,5889 | 0,9122 | 0,9353 | 0,9920 | 0,9773 | 0,9773 | 0,9975 | 1,0000 | 0,5749 | 0,6149 | 0,7440 | 0,7959 | 0,5749 | 0,6024 |
| IgG4_dG0 | 0,2658 | 0,8852 | 0,8285 | 0,5177 | 0,1649 | 0,7035 | 0,9467 | 0,9968 | 0,8295 | 0,9773 | 0,8541 | 0,8295 | 0,7790 | 0,7742 | 0,6750 | 0,8966 | 0,6750 | 0,6750 |
| IgG4_dG1 | 0,8700 | 0,7180 | 0,5355 | 0,4697 | 0,2333 | 0,9122 | 0,9975 | 0,9191 | 0,8295 | 0,9175 | 0,8295 | 0,8295 | 0,5749 | 0,8344 | 0,8986 | 0,6750 | 0,7742 | 0,8966 |
| IgG4_dG2 | 0,3255 | 0,7371 | 0,7160 | 0,7160 | 0,7160 | 0,9540 | 0,8295 | 0,9975 | 0,8295 | 0,8541 | 0,8717 | 0,8541 | 0,5749 | 0,7349 | 0,6750 | 0,9093 | 0,7742 | 0,7760 |
| IgG4_dS | 0,4322 | 0,6322 | 0,4834 | 0,8788 | 0,9031 | 0,9540 | 0,8295 | 0,9975 | 0,8541 | 0,9054 | 0,9175 | 0,8916 | 0,5813 | 0,8137 | 0,9139 | 0,8137 | 0,9594 | 0,9139 |

| | NIH ocjena oči | | | | | | NIH ocjena zglobovi i fascije | | | | | | NIH ocjena pluća | | | | | |
|------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG1_G0 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,6756 | 0,3057 | 0,4520 | 0,9373 | 0,9373 | 0,9473 | 0,9813 | 0,9798 | 0,9689 | 0,9813 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG1_G0F | 0,9643 | 0,9510 | 0,9643 | 0,9354 | 1,0000 | 0,9643 | 0,0946 | 0,0241 | 0,0837 | 0,9371 | 0,9431 | 0,9617 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG1_G0FN | 0,9771 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,3057 | 0,2043 | 0,6118 | 0,9591 | 0,9373 | 0,9373 | 0,9689 | 0,9910 | 0,9689 | 0,9743 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG1_G0N | 0,9643 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9617 | 0,9473 | 0,9916 | 0,9373 | 0,9617 | 0,9617 | 0,9772 | 0,9813 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9704 |
| IgG1_G1 | 0,9354 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9371 | 0,6882 | 0,9916 | 0,9373 | 0,9473 | 0,8529 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG1_G1F | 1,0000 | 0,9771 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,8354 | 0,4520 | 0,0512 | 0,4046 | 0,7315 | 0,9617 | 0,8986 | 0,9772 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG1_G1FN | 0,9643 | 0,9643 | 0,9354 | 1,0000 | 0,9224 | 0,9354 | 0,7676 | 0,1133 | 0,4235 | 0,6878 | 0,9373 | 0,9473 | 0,9772 | 0,9793 | 0,9689 | 0,9743 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG1_G1FNS | 0,9224 | 0,9246 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9354 | 0,9333 | 0,8529 | 0,7511 | 0,9443 | 0,9870 | 0,9443 | 0,9443 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9813 |
| IgG1_G1FS | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9302 | 0,9473 | 0,9564 | 0,9131 | 0,9752 | 0,9473 | 0,9650 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG1_G1N | 0,9354 | 1,0000 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9473 | 0,9373 | 0,9431 | 0,9770 | 0,9373 | 0,9373 | 0,9772 | 0,9772 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9704 | 0,9793 |
| IgG1_G1NS | 0,9224 | 0,9224 | 0,9771 | 0,9224 | 1,0000 | 0,9354 | 0,8400 | 0,9916 | 0,9373 | 0,8347 | 0,9754 | 0,9464 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG1_G1S | 0,9771 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9771 | 0,9354 | 0,9443 | 0,5005 | 0,4910 | 0,7658 | 0,7658 | 0,9916 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9981 |
| IgG1_G2 | 0,9224 | 1,0000 | 1,0000 | 0,9224 | 0,9224 | 1,0000 | 0,7253 | 0,6791 | 0,9373 | 0,9752 | 0,9617 | 0,9373 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG1_G2F | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,8354 | 0,0512 | 0,0138 | 0,0512 | 0,9371 | 0,9543 | 0,9373 | 0,9981 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 |
| IgG1_G2FN | 0,9224 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9874 | 0,9354 | 0,4527 | 0,1133 | 0,1422 | 0,9617 | 0,9375 | 0,9373 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9813 | 0,9689 | 0,9704 | 0,9704 |
| IgG1_G2FNS | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9604 | 0,9643 | 1,0000 | 0,9591 | 0,9371 | 0,6271 | 0,9564 | 0,7511 | 0,8529 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9912 |

| | NIH ocjena oči | | | | | | NIH ocjena zglobovi i fascije | | | | | | NIH ocjena pluća | | | | | |
|------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG1_G2FS | 0,9224 | 1,0000 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,0772 | 0,0213 | 0,0296 | 0,9373 | 0,8529 | 0,9682 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9793 | 0,9689 |
| IgG1_G2N | 0,9604 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,6791 | 0,9507 | 0,9916 | 0,7891 | 0,8289 | 0,9617 | 0,9981 | 0,9704 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG1_G2NS | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9354 | 1,0000 | 0,9473 | 0,9752 | 0,9193 | 0,9751 | 0,9373 | 0,9373 | 0,9743 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG1_G2S | 0,9224 | 1,0000 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9354 | 0,4803 | 0,5640 | 0,9170 | 0,9876 | 0,9373 | 0,9373 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG2_G0 | 0,8354 | 0,9224 | 1,0000 | 0,9333 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9373 | 0,9373 | 0,9371 | 0,9916 | 0,9473 | 0,9591 | 0,9813 | 0,9941 | 0,9689 | 0,9981 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG2_G0F | 0,9643 | 0,9354 | 0,9354 | 0,9643 | 0,9354 | 0,9224 | 0,0392 | 0,0213 | 0,0320 | 0,9373 | 0,8358 | 0,9473 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9813 | 0,9772 | 0,9772 | 0,9689 |
| IgG2_G0FN | 0,9643 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9771 | 0,9354 | 0,9224 | 0,1539 | 0,3405 | 0,3018 | 0,9473 | 0,9726 | 0,9617 | 0,9772 | 0,9793 | 0,9772 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG2_G0N | 0,8354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,8354 | 0,9224 | 0,9473 | 0,7676 | 0,9831 | 0,9373 | 0,9870 | 0,9373 | 0,9941 | 0,9798 | 0,9689 | 0,9793 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG2_G1 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,8856 | 0,9224 | 0,9668 | 0,9617 | 0,4244 | 0,9629 | 0,4224 | 0,3057 | 0,9689 | 0,9793 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 |
| IgG2_G1F | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9354 | 0,8354 | 0,8354 | 0,3808 | 0,0241 | 0,4899 | 0,6118 | 0,9870 | 0,6546 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9793 | 0,9689 |
| IgG2_G1FN | 0,9302 | 0,9643 | 0,9643 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9643 | 0,8529 | 0,1216 | 0,5005 | 0,7103 | 0,9373 | 0,9583 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9910 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG2_G1FNS | 0,9354 | 0,9354 | 0,9354 | 0,9643 | 0,9643 | 1,0000 | 0,9373 | 0,9916 | 0,7676 | 0,9375 | 0,9443 | 0,8897 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG2_G1FS | 0,9354 | 0,9510 | 0,8354 | 0,9643 | 0,8354 | 0,8354 | 0,3018 | 0,0837 | 0,4910 | 0,9507 | 0,9473 | 0,9371 | 0,9941 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9743 | 0,9689 |
| IgG2_G1N | 0,9224 | 0,9224 | 0,6708 | 1,0000 | 0,8354 | 0,8354 | 0,9831 | 0,8463 | 0,7103 | 0,9373 | 0,8529 | 0,6936 | 0,9689 | 0,9704 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9813 | 0,9689 |
| IgG2_G1NS | 0,9224 | 0,9390 | 0,9354 | 0,9657 | 1,0000 | 0,9643 | 0,9916 | 0,4720 | 0,9373 | 0,7511 | 0,9373 | 0,9373 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9930 | 0,9689 | 0,9793 | 0,9689 |
| IgG2_G1S | 0,9224 | 0,9604 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9798 | 0,9916 | 0,5603 | 0,7153 | 0,6936 | 0,7658 | 0,9801 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9981 | 0,9689 |

| | NIH ocjena oči | | | | | | NIH ocjena zglobovi i fascije | | | | | | NIH ocjena pluća | | | | | |
|------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG2_G2 | 0,9643 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,7725 | 0,9371 | 0,4720 | 0,9617 | 0,7725 | 0,8457 | 0,9689 | 0,9704 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG2_G2F | 0,9891 | 1,0000 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,1213 | 0,0241 | 0,0772 | 0,9043 | 0,9373 | 0,9752 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9813 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9941 |
| IgG2_G2FN | 1,0000 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9617 | 0,1130 | 0,4593 | 0,3858 | 0,7098 | 0,9373 | 0,9696 | 0,9813 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 |
| IgG2_G2FNS | 0,9354 | 0,9354 | 0,9798 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9354 | 0,9443 | 0,7891 | 0,7891 | 0,6118 | 0,6173 | 0,9473 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9743 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 |
| IgG2_G2FS | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9798 | 0,9224 | 0,9224 | 0,4224 | 0,0714 | 0,0560 | 0,9115 | 0,6882 | 0,9373 | 0,9793 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG2_G2N | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9373 | 0,9373 | 0,7511 | 0,9443 | 0,9371 | 0,9473 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9772 | 0,9772 |
| IgG2_G2NS | 0,9224 | 0,9354 | 0,9354 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,8457 | 0,9373 | 0,8820 | 0,9443 | 0,9870 | 0,9831 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9813 | 0,9772 |
| IgG2_G2S | 0,9224 | 0,9479 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9831 | 0,9373 | 0,6791 | 0,9464 | 0,7725 | 0,7405 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9704 |
| IgG4_G0 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 1,0000 | 0,9604 | 0,9354 | 0,7725 | 0,6878 | 0,9373 | 0,9870 | 0,9373 | 0,9373 | 0,9689 | 0,9941 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG4_G0F | 0,9224 | 0,9416 | 0,9224 | 0,9224 | 1,0000 | 0,9224 | 0,9916 | 0,9443 | 0,3531 | 0,9373 | 0,6882 | 0,3718 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_G0FN | 0,9224 | 1,0000 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9170 | 0,9753 | 0,0837 | 0,9373 | 0,4395 | 0,1539 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_G0N | 0,9643 | 0,9604 | 0,9354 | 1,0000 | 0,9771 | 0,9643 | 0,9373 | 0,9131 | 0,3808 | 0,9707 | 0,7153 | 0,6557 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_G1 | 0,9771 | 0,9798 | 0,9771 | 0,9643 | 0,9643 | 0,9939 | 0,3262 | 0,3034 | 0,1264 | 0,9916 | 0,9148 | 0,7935 | 0,9831 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9743 | 0,9689 |
| IgG4_G1F | 0,9224 | 0,9643 | 0,9771 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9939 | 0,3147 | 0,2234 | 0,2085 | 0,9473 | 0,9373 | 0,8926 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_G1FN | 0,9224 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9643 | 0,1422 | 0,1216 | 0,1673 | 0,9507 | 0,9431 | 0,8926 | 0,9689 | 0,9793 | 0,9689 | 0,9704 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_G1FNS | 0,9771 | 0,9643 | 0,9643 | 0,9643 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9373 | 0,6936 | 0,2127 | 0,9373 | 0,3597 | 0,0837 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9793 | 0,9689 |

| Razina A | NIH ocjena oči | | | | | | NIH ocjena zglobovi i fascije | | | | | | NIH ocjena pluća | | | | | |
|------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG4_G1FS | 0,9604 | 0,9643 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9952 | 0,9224 | 0,0837 | 0,3634 | 0,3057 | 0,8457 | 0,9443 | 0,9373 | 0,9793 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9704 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_G1N | 0,9643 | 1,0000 | 0,9224 | 0,9747 | 0,9224 | 0,9224 | 0,4046 | 0,6549 | 0,4910 | 0,9373 | 0,9870 | 0,9373 | 0,9772 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_G1NS | 0,9771 | 0,9643 | 0,9643 | 0,9354 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9752 | 0,9373 | 0,5190 | 0,9473 | 0,6421 | 0,7511 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 |
| IgG4_G1S | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,8354 | 0,9373 | 0,9373 | 0,6271 | 0,9726 | 0,5988 | 0,5338 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_G2 | 0,9224 | 1,0000 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9442 | 0,9224 | 0,9916 | 0,7891 | 0,6421 | 0,8271 | 0,7583 | 0,4010 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_G2F | 0,9224 | 0,9354 | 0,9532 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,0512 | 0,0320 | 0,0512 | 0,9916 | 0,9253 | 0,8986 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9704 | 0,9704 | 0,9941 | 0,9689 |
| IgG4_G2FN | 0,9224 | 0,9224 | 1,0000 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,3634 | 0,0320 | 0,3405 | 0,4244 | 0,9617 | 0,7658 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9704 | 0,9704 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG4_G2FNS | 0,9390 | 1,0000 | 0,9643 | 0,9354 | 1,0000 | 0,9643 | 0,2234 | 0,1221 | 0,7658 | 0,9916 | 0,8457 | 0,8463 | 0,9813 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG4_G2FS | 0,9354 | 0,9510 | 1,0000 | 0,9643 | 0,9354 | 0,9643 | 0,0241 | 0,0320 | 0,1216 | 0,9443 | 0,9443 | 0,9617 | 0,9772 | 0,9689 | 1,0000 | 0,9689 | 0,9912 | 0,9704 |
| IgG4_G2N | 0,9224 | 0,9643 | 0,9857 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9373 | 0,7658 | 0,9473 | 0,9564 | 0,9043 | 0,7891 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_G2NS | 1,0000 | 0,9354 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9373 | 0,9373 | 0,3121 | 0,9831 | 0,6878 | 0,6878 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9813 |
| IgG4_G2S | 0,8354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,8856 | 0,9354 | 0,9224 | 0,7725 | 0,5940 | 0,9831 | 0,9443 | 0,9010 | 0,7658 | 0,9704 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG1_dB | 0,9643 | 0,9643 | 0,9643 | 0,9874 | 0,9354 | 0,9354 | 0,8529 | 0,9373 | 0,9617 | 0,9373 | 0,7725 | 0,9373 | 0,9813 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG1_dG0 | 0,9643 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9224 | 0,0837 | 0,0241 | 0,0837 | 0,8457 | 0,9473 | 0,9373 | 0,9772 | 0,9704 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG1_dG1 | 1,0000 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,4046 | 0,0320 | 0,3057 | 0,6173 | 0,9373 | 0,9170 | 0,9689 | 0,9793 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9941 | 0,9689 |
| IgG1_dG2 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9224 | 0,0544 | 0,0320 | 0,0422 | 0,9473 | 0,9373 | 0,9473 | 0,9793 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |

| Razina A | NIH ocjena oči | | | | | | NIH ocjena zglobovi i fascije | | | | | | NIH ocjena pluća | | | | | |
|----------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 | | | 1 | | | 2 | | | 0 | | | 1 | | | 2 | | |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG1_dS | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9771 | 0,9224 | 0,3057 | 0,0512 | 0,0621 | 0,9373 | 0,9043 | 0,9617 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9704 | 0,9772 | 0,9813 | 0,9772 |
| IgG2_dB | 0,9224 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,5120 | 0,7658 | 0,8986 | 0,9373 | 0,9373 | 0,9770 | 0,9689 | 0,9813 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG2_dG0 | 0,9604 | 0,9604 | 0,9224 | 1,0000 | 0,9224 | 0,9224 | 0,0818 | 0,0392 | 0,0512 | 0,9371 | 0,8876 | 0,9847 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9743 | 0,9772 | 0,9793 | 0,9813 |
| IgG2_dG1 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,0775 | 0,0512 | 0,0968 | 0,9473 | 0,9564 | 0,9617 | 0,9689 | 0,9743 | 0,9689 | 0,9981 | 0,9772 | 0,9793 |
| IgG2_dG2 | 0,9643 | 0,9798 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9354 | 0,9224 | 0,1978 | 0,0512 | 0,0813 | 0,9373 | 0,9115 | 0,9473 | 0,9983 | 0,9689 | 0,9704 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9772 |
| IgG2_dS | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9354 | 0,9224 | 0,5129 | 0,1213 | 0,2266 | 0,9371 | 0,9373 | 0,9801 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9689 | 0,9772 | 0,9772 |
| IgG4_dB | 0,9643 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9617 | 0,9617 | 0,7103 | 0,9473 | 0,9371 | 0,8986 | 0,9704 | 0,9689 | 0,9793 | 0,9689 | 0,9813 | 0,9689 |
| IgG4_dG0 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9952 | 0,9224 | 0,9916 | 0,9373 | 0,3057 | 0,9373 | 0,5640 | 0,2802 | 0,9689 | 0,9793 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_dG1 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9354 | 0,9643 | 0,9354 | 0,9643 | 0,9373 | 0,7079 | 0,1947 | 0,9473 | 0,5940 | 0,7658 | 0,9793 | 0,9689 | 0,9813 | 0,9689 | 0,9930 | 0,9689 |
| IgG4_dG2 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,4043 | 0,2085 | 0,9837 | 0,9916 | 0,7103 | 0,5988 | 0,9689 | 0,9910 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |
| IgG4_dS | 0,8354 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9224 | 0,9643 | 0,9224 | 0,1978 | 0,3270 | 0,9373 | 0,9473 | 0,6756 | 0,7575 | 0,9689 | 0,9813 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 | 0,9689 |

| | NIH ocjena gastrointestinalni sustav | | | | | | NIH ocjena urogenitalni sustav (žene) | | | | | | Ukupna NIH ocjena | | |
|------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG1_G0 | 0,8283 | 0,7753 | 0,2644 | 0,5847 | 0,2644 | 0,4801 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,6650 | 0,6650 | 0,9968 |
| IgG1_G0F | 0,7753 | 0,8903 | 0,8676 | 0,9713 | 0,9606 | 0,9606 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,8469 | 0,7648 | 0,6650 |
| IgG1_G0FN | 0,6321 | 0,8676 | 0,9475 | 0,7257 | 0,9670 | 0,9437 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,6650 | 0,6650 | 0,6650 |
| IgG1_G0N | 0,8676 | 0,9089 | 0,4312 | 0,7984 | 0,3824 | 0,6723 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6650 | 0,6650 | 0,9513 |
| IgG1_G1 | 0,7257 | 0,9670 | 0,5306 | 0,8741 | 0,7271 | 0,6723 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6650 | 0,6650 | 0,6718 |
| IgG1_G1F | 0,7753 | 0,9606 | 0,7960 | 0,9670 | 0,7257 | 0,7960 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,6650 | 0,6650 | 0,6650 |
| IgG1_G1FN | 0,9670 | 0,9768 | 0,7984 | 0,9768 | 0,7984 | 0,9437 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,7921 | 0,8469 | 0,8780 |
| IgG1_G1FNS | 0,9813 | 0,9882 | 0,4446 | 0,9768 | 0,4312 | 0,5460 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9832 | 0,9779 | 0,6830 |
| IgG1_G1FS | 0,7257 | 0,8293 | 1,0000 | 0,9768 | 0,9606 | 0,9606 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6830 | 0,6852 | 0,8924 |
| IgG1_G1N | 0,7753 | 0,9768 | 0,7565 | 0,8676 | 0,8676 | 0,7608 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6650 | 0,6650 | 0,8924 |
| IgG1_G1NS | 0,9606 | 0,8241 | 0,5847 | 0,7565 | 0,7045 | 0,5460 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9704 | 0,8469 | 0,7335 |
| IgG1_G1S | 0,5306 | 0,9606 | 0,8903 | 0,9606 | 0,9670 | 0,9437 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9328 | 0,7801 | 0,6650 |
| IgG1_G2 | 0,7753 | 0,9606 | 0,7257 | 0,8799 | 0,8173 | 0,7257 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6830 | 0,8469 | 0,6650 |
| IgG1_G2F | 0,8676 | 0,9309 | 0,9634 | 0,8326 | 0,9768 | 0,8903 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,6650 | 0,6650 | 0,6650 |
| IgG1_G2FN | 0,9768 | 0,5931 | 0,8065 | 0,6761 | 0,7917 | 0,5460 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9779 | 0,9191 | 0,6650 |
| IgG1_G2FNS | 0,7257 | 0,8378 | 0,4312 | 0,6104 | 0,5306 | 0,5306 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9968 | 0,8469 | 0,6650 |

| | NIH ocjena gastrointestinalni sustav | | | | | | NIH ocjena urogenitalni sustav (žene) | | | | | | Ukupna NIH ocjena | | |
|------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG1_G2FS | 0,7960 | 0,8799 | 0,8173 | 0,7753 | 0,9606 | 0,7608 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9191 | 0,6830 | 0,6650 |
| IgG1_G2N | 0,9634 | 0,7834 | 0,9425 | 0,7753 | 0,8676 | 0,5306 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6650 | 0,6650 | 0,6650 |
| IgG1_G2NS | 0,8378 | 0,9670 | 0,8820 | 0,8676 | 0,9437 | 0,8378 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6650 | 0,6650 | 0,8607 |
| IgG1_G2S | 0,7426 | 0,9768 | 0,5306 | 0,8326 | 0,7257 | 0,5460 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,7335 | 0,8736 | 0,6650 |
| IgG2_G0 | 0,9768 | 0,7608 | 0,5569 | 0,7608 | 0,5460 | 0,7803 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,7921 | 0,6830 | 0,7921 |
| IgG2_G0F | 0,6761 | 0,9437 | 0,7753 | 0,7257 | 0,5460 | 0,9606 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,8469 | 0,8469 | 0,8469 |
| IgG2_G0FN | 0,7499 | 0,6757 | 0,7565 | 0,5460 | 0,6723 | 0,9768 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6830 | 0,6650 | 0,7170 |
| IgG2_G0N | 0,8676 | 0,7753 | 0,5736 | 0,8676 | 0,6757 | 0,7803 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6650 | 0,6650 | 0,6650 |
| IgG2_G1 | 0,9768 | 0,5306 | 0,8378 | 0,5306 | 0,8676 | 0,9606 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,8469 | 0,7335 | 0,6852 |
| IgG2_G1F | 0,8676 | 0,9871 | 0,9768 | 0,9606 | 1,0000 | 0,9768 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,6830 | 0,6650 | 0,6650 |
| IgG2_G1FN | 0,9606 | 0,9606 | 0,8241 | 0,9606 | 0,7984 | 0,7960 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,8469 | 0,8924 | 0,9241 |
| IgG2_G1FNS | 0,7960 | 0,5460 | 0,5460 | 0,7499 | 0,7177 | 0,9437 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,8469 | 1,0000 | 0,6650 |
| IgG2_G1FS | 0,7753 | 0,9768 | 0,9089 | 0,9600 | 0,9606 | 0,9606 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,6718 | 0,6650 | 0,6650 |
| IgG2_G1N | 0,9768 | 0,5460 | 0,6875 | 0,5460 | 0,7257 | 0,9768 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,7921 | 0,6830 | 0,6650 |
| IgG2_G1NS | 0,9437 | 0,9458 | 0,7960 | 0,9606 | 0,8799 | 0,8676 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,8924 | 0,8469 | 0,8924 |
| IgG2_G1S | 0,8378 | 0,5460 | 0,6595 | 0,7362 | 0,7753 | 0,9670 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9779 | 0,9832 | 0,8469 |

| | NIH ocjena gastrointestinalni sustav | | | | | | NIH ocjena urogenitalni sustav (žene) | | | | | | Ukupna NIH ocjena | | |
|------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG2_G2 | 0,9606 | 0,4801 | 0,5306 | 0,4312 | 0,5306 | 0,9606 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,7648 | 0,6830 | 0,7582 |
| IgG2_G2F | 0,9606 | 0,9768 | 0,9670 | 0,9606 | 0,9670 | 0,9670 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,7335 | 0,6650 | 0,6650 |
| IgG2_G2FN | 0,9670 | 0,9768 | 0,7753 | 0,9652 | 0,7753 | 0,9437 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9779 | 0,8924 | 0,8400 |
| IgG2_G2FNS | 0,9606 | 0,9768 | 0,7753 | 0,9768 | 0,8378 | 0,8676 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,8469 | 0,9241 | 0,9832 |
| IgG2_G2FS | 0,9458 | 0,9882 | 0,9437 | 0,9768 | 0,9606 | 0,9606 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,8469 | 0,6830 | 0,6650 |
| IgG2_G2N | 0,9437 | 0,2730 | 0,6761 | 0,2644 | 0,5460 | 1,0000 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,8162 | 0,6892 | 0,8469 |
| IgG2_G2NS | 0,7565 | 0,9634 | 0,8676 | 0,9606 | 0,7271 | 0,8667 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6650 | 0,7170 | 0,9513 |
| IgG2_G2S | 0,9458 | 0,9989 | 0,8676 | 0,9606 | 0,9437 | 0,8903 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,7921 | 0,6830 | 0,7335 |
| IgG4_G0 | 0,7753 | 0,9606 | 0,9768 | 0,9670 | 0,9606 | 0,9670 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9832 | 0,9832 | 0,8529 |
| IgG4_G0F | 0,9606 | 0,4312 | 0,5394 | 0,4801 | 0,5460 | 0,9606 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 1,0000 | 0,9752 | 0,9427 |
| IgG4_G0FN | 0,9126 | 0,4813 | 0,7753 | 0,5460 | 0,8650 | 0,9365 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,8469 | 0,8469 | 0,8469 |
| IgG4_G0N | 0,9670 | 0,9768 | 0,5460 | 0,9768 | 0,5236 | 0,5460 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,8469 | 0,9427 | 0,9779 |
| IgG4_G1 | 0,8676 | 0,3001 | 0,5847 | 0,2644 | 0,5460 | 0,9768 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9241 | 0,9832 | 0,6830 |
| IgG4_G1F | 0,8676 | 0,3001 | 0,3824 | 0,2644 | 0,3001 | 0,8173 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9968 | 0,7801 | 0,6830 |
| IgG4_G1FN | 0,8799 | 0,2644 | 0,4801 | 0,2644 | 0,4446 | 0,9670 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9191 | 0,9966 | 0,6650 |
| IgG4_G1FNS | 0,7257 | 0,9768 | 0,3824 | 0,8650 | 0,2644 | 0,5306 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9241 | 0,9877 | 0,6830 |

| | NIH ocjena gastrointestinalni sustav | | | | | | NIH ocjena urogenitalni sustav (žene) | | | | | | Ukupna NIH ocjena | | |
|------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG4_G1FS | 0,9606 | 0,3001 | 0,6940 | 0,5460 | 0,7753 | 0,9768 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9328 | 0,9832 | 0,6830 |
| IgG4_G1N | 0,7960 | 0,3001 | 0,5306 | 0,2644 | 0,4801 | 0,9670 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,7648 | 0,6830 | 0,7921 |
| IgG4_G1NS | 0,9606 | 0,7960 | 0,4801 | 0,7960 | 0,4801 | 0,8667 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,6650 | 0,6650 | 0,9407 |
| IgG4_G1S | 0,9437 | 0,8903 | 0,6418 | 0,9458 | 0,7753 | 0,9437 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6650 | 0,6650 | 1,0000 |
| IgG4_G2 | 0,8549 | 0,2644 | 0,3659 | 0,4503 | 0,4446 | 0,9437 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 1,0000 | 0,9779 | 0,8697 |
| IgG4_G2F | 0,8676 | 0,4312 | 0,4801 | 0,3001 | 0,4312 | 0,8378 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9191 | 0,7291 | 0,6650 |
| IgG4_G2FN | 0,9606 | 0,4312 | 0,5306 | 0,4813 | 0,5306 | 0,9606 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,8697 | 0,6852 | 0,6650 |
| IgG4_G2FNS | 0,9768 | 0,9606 | 0,9989 | 0,9606 | 0,9768 | 0,9670 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,6650 | 0,6650 | 0,8469 |
| IgG4_G2FS | 0,8650 | 0,4801 | 0,5460 | 0,4801 | 0,5460 | 0,9606 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 1,0000 | 0,9308 | 0,7921 |
| IgG4_G2N | 0,9606 | 0,6761 | 0,5306 | 0,5569 | 0,4801 | 0,7960 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9513 | 0,9832 | 0,9779 |
| IgG4_G2NS | 0,9606 | 0,5460 | 0,5306 | 0,5460 | 0,5306 | 0,9437 | 0,9889 | 1,0000 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,6650 | 0,6830 | 0,9662 |
| IgG4_G2S | 0,7984 | 0,7753 | 0,7257 | 0,9458 | 0,8378 | 0,8903 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9934 | 0,9752 | 0,8469 |
| IgG1_dB | 0,8799 | 0,9972 | 0,9670 | 0,9713 | 0,9768 | 0,9768 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,6804 | 0,6650 | 0,8469 |
| IgG1_dG0 | 0,5306 | 0,9768 | 0,9606 | 0,8799 | 0,9606 | 0,9768 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,6718 | 0,6650 | 0,6650 |
| IgG1_dG1 | 0,5306 | 0,8065 | 0,9634 | 0,9799 | 0,7753 | 0,8676 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,6650 | 0,6650 | 0,6650 |
| IgG1_dG2 | 0,5736 | 0,9437 | 0,8203 | 0,7753 | 0,9606 | 0,7803 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,7335 | 0,6650 | 0,6650 |

| | NIH ocjena gastrointestinalni sustav | | | | | | NIH ocjena urogenitalni sustav (žene) | | | | | | Ukupna NIH ocjena | | |
|----------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|
| Razina A | 0 | | | 1 | | 2 | 0 | | | 1 | | 2 | 1 | | 2 |
| Razina B | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| IgG1_dS | 0,5460 | 0,9768 | 0,8378 | 0,8183 | 0,9768 | 0,7753 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9427 | 0,7648 | 0,6650 |
| IgG2_dB | 0,8799 | 0,8650 | 0,6761 | 0,7753 | 0,5460 | 0,8173 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,6804 | 0,6650 | 0,6650 |
| IgG2_dG0 | 0,6748 | 0,7753 | 0,7927 | 0,5460 | 0,5460 | 0,9768 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,7335 | 0,7170 | 0,7170 |
| IgG2_dG1 | 0,7565 | 0,8421 | 0,9606 | 0,5569 | 0,8065 | 0,9606 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,6830 | 0,6830 | 0,6830 |
| IgG2_dG2 | 0,7565 | 0,9606 | 0,9670 | 0,8173 | 0,9670 | 0,9606 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,8924 | 0,7921 | 0,6674 |
| IgG2_dS | 0,7960 | 0,9768 | 0,7753 | 0,9606 | 0,8378 | 0,8676 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,7921 | 0,6830 | 0,6650 |
| IgG4_dB | 0,5306 | 0,7753 | 0,7565 | 0,9670 | 0,6320 | 0,5460 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,7801 | 0,7170 | 0,9832 |
| IgG4_dG0 | 0,9437 | 0,3824 | 0,5460 | 0,4801 | 0,6404 | 0,9606 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9832 | 0,9832 | 0,9241 |
| IgG4_dG1 | 0,9606 | 0,7565 | 0,9606 | 0,7045 | 0,9089 | 0,9437 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9328 | 0,9832 | 0,6830 |
| IgG4_dG2 | 0,8378 | 0,7045 | 0,5460 | 0,7960 | 0,7753 | 0,9606 | 0,9905 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9513 | 0,8780 | 0,8469 |
| IgG4_dS | 0,9089 | 0,9606 | 0,7984 | 0,9768 | 0,9437 | 0,9606 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9905 | 0,9889 | 0,9889 | 0,9968 | 0,9779 | 0,8469 |

Kratice: (0) nepostojeći cGvHD, (1) blagi stupanj cGvHD, (2) umjeren stupanj cGvHD, (3) teški stupanj cGvHD.

B) Aktivnost kroničnog GvHD-a

Rezultati univarijatne analize kliničkog dojma o aktivnosti bolesti i intenziteta sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije naspram pojedinih glikopeptidnih struktura. Tablica prikazuje razinu značajnosti pojedinih glikopeptida pri usporedbi dviju ocjena koje opisuju aktivnost cGvHD-a.

Primjerice, za pregled značajnosti glikopeptida IgG1_G0 pri usporedbi parametara Intenziteta sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije (1) naspram (4), potrebno je u koloni koja pripada ocjenama aktivnosti (1) Bez sistemske imunosupresije i (4) Jaka sistemska imunosupresija (razina A=1, razina B=4) pronaći ćeliju koja pripada retku IgG1_G0 ($p=0,2782$).

Žutom bojom i podebljanim brojevima naznačene su statističke vrijednosti koje se smatraju značajnima.

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina 1 | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina 2 | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| IgG1_G0 | 0,1593 | 0,3143 | 0,2541 | 0,2782 | 0,8346 | 0,7159 | 0,8689 |
| IgG1_G0F | 0,0904 | 0,7752 | 0,3143 | 0,0692 | 0,5906 | 0,3312 | 0,4637 |
| IgG1_G0FN | 0,0796 | 0,8660 | 0,5807 | 0,3191 | 0,7067 | 0,5518 | 0,6733 |
| IgG1_G0N | 0,5109 | 0,4869 | 1,0000 | 0,7147 | 0,5161 | 0,3316 | 0,6947 |
| IgG1_G1 | 0,6838 | 0,5750 | 0,9695 | 0,6494 | 0,4943 | 0,7217 | 0,6187 |

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina 1 | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina 2 | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| IgG1_G1F | 0,0904 | 0,5869 | 0,9547 | 0,7459 | 0,6061 | 0,3191 | 0,7397 |
| IgG1_G1FN | 0,9245 | 0,5833 | 0,5627 | 0,5869 | 0,9510 | 0,5432 | 0,9221 |
| IgG1_G1FNS | 0,5445 | 0,5935 | 0,7044 | 0,3143 | 0,7077 | 0,3191 | 0,4002 |
| IgG1_G1FS | 0,6794 | 0,9673 | 0,5500 | 0,5340 | 0,6845 | 0,2697 | 0,9559 |
| IgG1_G1N | 0,9216 | 0,6257 | 0,4911 | 0,3807 | 0,3191 | 0,7915 | 0,8756 |
| IgG1_G1NS | 0,7728 | 0,5833 | 0,9631 | 0,7554 | 0,5743 | 0,8771 | 0,6620 |
| IgG1_G1S | 0,0904 | 0,7067 | 0,6321 | 0,3143 | 0,4419 | 0,8771 | 0,6061 |
| IgG1_G2 | 0,3848 | 0,7438 | 0,6619 | 0,3440 | 0,4339 | 0,7475 | 0,6511 |
| IgG1_G2F | 0,0796 | 0,4869 | 0,2515 | 0,0677 | 0,9356 | 0,2541 | 0,5340 |
| IgG1_G2FN | 0,6838 | 0,6061 | 0,2898 | 0,5377 | 0,7554 | 0,7475 | 0,6502 |
| IgG1_G2FNS | 0,9216 | 0,7803 | 0,8333 | 0,7459 | 0,6266 | 0,2782 | 0,8771 |
| IgG1_G2FS | 0,0796 | 0,3433 | 0,0517 | 0,0011 | 0,7397 | 0,2541 | 0,3924 |
| IgG1_G2N | 0,8114 | 0,7044 | 0,3143 | 0,2541 | 0,2515 | 0,5807 | 0,9041 |
| IgG1_G2NS | 0,9216 | 0,7803 | 0,4943 | 0,8672 | 0,3191 | 0,9831 | 0,5456 |

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina 1 | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina 2 | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| IgG1_G2S | 0,3480 | 0,7663 | 0,4637 | 0,3390 | 0,2920 | 0,5807 | 0,8645 |
| IgG2_G0 | 0,4390 | 0,1208 | 0,5970 | 0,5750 | 0,2697 | 0,2782 | 0,9547 |
| IgG2_G0F | 0,4134 | 0,6619 | 0,3965 | 0,1929 | 0,9673 | 0,6620 | 0,5750 |
| IgG2_G0FN | 0,1220 | 0,9695 | 0,3143 | 0,2785 | 0,5807 | 0,5564 | 0,8442 |
| IgG2_G0N | 0,6838 | 0,3965 | 0,6807 | 0,8660 | 0,5743 | 0,3191 | 0,4869 |
| IgG2_G1 | 0,5498 | 0,9080 | 0,4943 | 0,0553 | 0,5750 | 0,2697 | 0,4230 |
| IgG2_G1F | 0,1127 | 0,5259 | 0,9149 | 0,6511 | 0,5869 | 0,7513 | 0,7067 |
| IgG2_G1FN | 0,9216 | 0,7459 | 0,7397 | 0,7747 | 0,5807 | 0,5966 | 0,9356 |
| IgG2_G1FNS | 0,5978 | 0,4582 | 0,6235 | 0,9814 | 0,7067 | 0,3965 | 0,5906 |
| IgG2_G1FS | 0,0956 | 0,7044 | 0,6257 | 0,2515 | 0,9552 | 0,7067 | 0,4870 |
| IgG2_G1N | 0,5498 | 0,7726 | 0,2630 | 0,0579 | 0,6061 | 0,4227 | 0,5358 |
| IgG2_G1NS | 0,2511 | 0,7726 | 0,4297 | 0,7930 | 0,8333 | 0,5869 | 0,2364 |
| IgG2_G1S | 0,8370 | 0,5970 | 0,6061 | 0,9552 | 0,9355 | 0,6767 | 0,5983 |
| IgG2_G2 | 0,8548 | 0,7044 | 0,2515 | 0,0236 | 0,6767 | 0,3143 | 0,5793 |

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina 1 | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina 2 | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| IgG2_G2F | 0,0904 | 0,3484 | 0,4568 | 0,1062 | 0,8333 | 0,7803 | 0,5133 |
| IgG2_G2FN | 0,8492 | 0,5377 | 0,8442 | 0,9044 | 0,5377 | 0,5807 | 0,7459 |
| IgG2_G2FNS | 0,6838 | 0,8771 | 0,9890 | 0,5259 | 0,8464 | 0,5340 | 0,5915 |
| IgG2_G2FS | 0,0796 | 0,3390 | 0,0954 | 0,0063 | 0,7397 | 0,5377 | 0,6061 |
| IgG2_G2N | 0,9216 | 0,6619 | 0,3026 | 0,0384 | 0,7067 | 0,3143 | 0,4799 |
| IgG2_G2NS | 0,0918 | 0,6257 | 0,4347 | 0,3191 | 0,8756 | 0,8343 | 0,9180 |
| IgG2_G2S | 0,8595 | 0,7397 | 0,6620 | 0,4146 | 0,5456 | 0,3390 | 0,6620 |
| IgG4_G0 | 0,0485 | 0,9559 | 0,5349 | 0,3494 | 0,6483 | 0,4419 | 0,7663 |
| IgG4_G0F | 0,9099 | 0,5285 | 0,3143 | 0,4361 | 0,9552 | 0,7726 | 0,8292 |
| IgG4_G0FN | 0,6838 | 0,4869 | 0,2782 | 0,2449 | 0,9176 | 0,9615 | 0,8442 |
| IgG4_G0N | 0,3848 | 0,2697 | 0,1323 | 0,3352 | 0,9695 | 0,6547 | 0,5377 |
| IgG4_G1 | 0,3480 | 0,7513 | 0,0517 | 0,0553 | 0,3143 | 0,3143 | 0,9339 |
| IgG4_G1F | 0,5272 | 0,5285 | 0,2015 | 0,2021 | 0,8029 | 0,7930 | 0,9961 |
| IgG4_G1FN | 0,8595 | 0,5750 | 0,1755 | 0,1116 | 0,7747 | 0,6767 | 0,8442 |

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina 1 | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina 2 | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| IgG4_G1FNS | 0,9641 | 0,5349 | 0,9631 | 0,5807 | 0,6619 | 0,8756 | 0,6107 |
| IgG4_G1FS | 0,5272 | 0,7017 | 0,0327 | 0,0376 | 0,2785 | 0,3143 | 0,7930 |
| IgG4_G1N | 0,2056 | 0,8333 | 0,2021 | 0,2920 | 0,4869 | 0,5869 | 0,7397 |
| IgG4_G1NS | 0,6838 | 0,4227 | 0,2449 | 0,1725 | 0,8946 | 0,9695 | 0,7819 |
| IgG4_G1S | 0,9685 | 0,5630 | 0,3143 | 0,3390 | 0,8771 | 0,8829 | 0,9356 |
| IgG4_G2 | 0,6037 | 0,5349 | 0,5349 | 0,5869 | 0,7397 | 0,6767 | 0,9552 |
| IgG4_G2F | 0,1925 | 0,8292 | 0,2515 | 0,0720 | 0,4935 | 0,2785 | 0,6511 |
| IgG4_G2FN | 0,9245 | 0,7044 | 0,5807 | 0,6733 | 0,4536 | 0,5285 | 0,8464 |
| IgG4_G2FNS | 0,4134 | 0,3143 | 0,8442 | 0,8892 | 0,2515 | 0,3191 | 0,8464 |
| IgG4_G2FS | 0,1059 | 0,9041 | 0,0647 | 0,0127 | 0,3026 | 0,0727 | 0,5750 |
| IgG4_G2N | 0,9245 | 0,8442 | 0,6947 | 0,6619 | 0,9221 | 0,9356 | 0,9221 |
| IgG4_G2NS | 0,9216 | 0,9890 | 0,2697 | 0,0472 | 0,5377 | 0,3143 | 0,3143 |
| IgG4_G2S | 0,2935 | 0,7438 | 0,7067 | 0,5750 | 0,5564 | 0,4869 | 0,7676 |

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|----------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina 1 | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina 2 | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| IgG1_dB | 0,2387 | 0,9890 | 0,8946 | 0,9754 | 0,9695 | 0,9890 | 0,8452 |
| IgG1_dG0 | 0,0796 | 0,6637 | 0,2469 | 0,0327 | 0,6619 | 0,3943 | 0,4529 |
| IgG1_dG1 | 0,0812 | 0,9221 | 0,5358 | 0,3191 | 0,7367 | 0,6061 | 0,7747 |
| IgG1_dG2 | 0,0796 | 0,5807 | 0,0647 | 0,0056 | 0,5983 | 0,2898 | 0,3965 |
| IgG1_dS | 0,0904 | 0,7077 | 0,0553 | 0,0011 | 0,5340 | 0,2697 | 0,4869 |
| IgG2_dB | 0,0796 | 0,7663 | 0,2697 | 0,3143 | 0,5869 | 0,6547 | 0,9221 |
| IgG2_dG0 | 0,2005 | 0,5340 | 0,3390 | 0,1116 | 0,9041 | 0,7445 | 0,5750 |
| IgG2_dG1 | 0,3991 | 0,7438 | 0,6455 | 0,3191 | 0,9754 | 0,8343 | 0,6766 |
| IgG2_dG2 | 0,1059 | 0,4385 | 0,2563 | 0,0327 | 0,9921 | 0,6511 | 0,4869 |
| IgG2_dS | 0,0904 | 0,5970 | 0,2541 | 0,0241 | 0,7147 | 0,4799 | 0,5869 |
| IgG4_dB | 0,2511 | 0,9080 | 0,8333 | 0,7803 | 0,9961 | 0,9673 | 0,9961 |
| IgG4_dG0 | 0,7728 | 0,4347 | 0,3191 | 0,4002 | 0,9041 | 0,7067 | 0,8771 |
| IgG4_dG1 | 0,3009 | 0,9165 | 0,1112 | 0,0647 | 0,3143 | 0,2785 | 0,8464 |

| | Klinički dojam o aktivnosti bolesti | Intenzitet sistemske imunosupresije u trenutku evaluacije | | | | | |
|----------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Razina 1 | (1) Neaktivna bolest | (1) Bez sistemske imunosupresije | | | (2) Blaga sistemska imunosupresija | | (3) Umjerena sistemska imunosupresija |
| Razina 2 | (2) Aktivna bolest | (2) Blaga sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (3) Umjerena sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija | (4) Jaka sistemska imunosupresija |
| IgG4_dG2 | 0,0918 | 0,5750 | 0,8132 | 0,6619 | 0,5432 | 0,4146 | 0,8442 |
| IgG4_dS | 0,0796 | 0,7017 | 0,3143 | 0,2169 | 0,2541 | 0,2469 | 0,8361 |

| | Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina 1 | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina 2 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| IgG1_G0 | 0,7729 | 0,8067 | 0,9794 | 0,9794 | 0,9783 | 0,9801 | 0,7057 | 0,6706 | 0,9794 | 0,5731 | 0,6191 | 0,9609 | 0,9064 | 0,7465 | 0,8275 |
| IgG1_G0F | 0,9788 | 0,3992 | 0,5731 | 0,4488 | 0,4488 | 0,3992 | 0,4631 | 0,4488 | 0,4488 | 0,9794 | 0,7845 | 0,6403 | 0,9148 | 0,7465 | 0,5421 |
| IgG1_G0FN | 0,9609 | 0,8536 | 0,8536 | 0,5371 | 1,0000 | 0,9305 | 0,9609 | 0,5343 | 0,9901 | 0,9794 | 0,6804 | 0,9794 | 0,8189 | 0,9148 | 0,8275 |
| IgG1_G0N | 0,9656 | 0,7360 | 0,9400 | 0,9305 | 0,9168 | 0,6563 | 0,9148 | 0,9996 | 0,9659 | 0,9374 | 0,7729 | 0,8496 | 0,9283 | 0,9609 | 0,9794 |
| IgG1_G1 | 0,9801 | 0,9198 | 0,7729 | 0,9609 | 0,6520 | 0,8536 | 0,7488 | 0,9861 | 0,7019 | 0,8189 | 0,8633 | 0,6068 | 0,6748 | 0,6068 | 0,6344 |
| IgG1_G1F | 0,6748 | 0,4210 | 0,6844 | 0,4210 | 0,4210 | 0,6403 | 0,9448 | 0,6596 | 0,4789 | 0,8956 | 0,9400 | 0,5187 | 0,8916 | 0,6068 | 0,5421 |
| IgG1_G1FN | 0,8536 | 0,4166 | 0,7131 | 0,8780 | 0,4577 | 0,4050 | 0,7486 | 0,9783 | 0,5343 | 0,7744 | 0,4314 | 0,6765 | 0,8383 | 0,4488 | 0,4789 |

| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina 1 | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina 2 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| lgG1_G1FNS | 0,9355 | 0,8336 | 0,8336 | 0,9609 | 0,4577 | 0,7110 | 0,7452 | 0,9428 | 0,4789 | 0,9794 | 0,8036 | 0,5187 | 0,8916 | 0,6811 | 0,4488 |
| lgG1_G1FS | 0,4483 | 0,4789 | 0,8067 | 0,4314 | 0,4577 | 0,9374 | 0,4488 | 0,9954 | 0,7744 | 0,4248 | 0,9528 | 0,7254 | 0,4257 | 0,4789 | 0,6344 |
| lgG1_G1N | 0,7254 | 0,9148 | 0,9263 | 0,8189 | 0,4789 | 0,7744 | 0,6311 | 0,9801 | 0,6068 | 0,7729 | 0,8536 | 0,4819 | 0,6197 | 0,4488 | 0,5421 |
| lgG1_G1NS | 0,9261 | 0,7131 | 0,7131 | 0,7973 | 0,5692 | 0,4210 | 0,8536 | 0,7244 | 0,5120 | 0,4789 | 0,8536 | 0,7398 | 0,6308 | 0,4789 | 0,6068 |
| lgG1_G1S | 0,8648 | 0,6344 | 0,9794 | 0,7057 | 0,9428 | 0,4488 | 1,0000 | 0,4725 | 0,9064 | 0,7729 | 0,9448 | 0,7737 | 0,7486 | 0,9148 | 0,7739 |
| lgG1_G2 | 0,7057 | 0,8275 | 0,9794 | 0,8625 | 0,6068 | 0,8633 | 0,7567 | 0,7973 | 0,7744 | 0,8536 | 0,9428 | 0,7254 | 0,9064 | 0,6068 | 0,7019 |
| lgG1_G2F | 0,8536 | 0,4789 | 0,7729 | 0,4210 | 0,5304 | 0,4789 | 0,8916 | 0,4789 | 0,5875 | 0,9148 | 0,9400 | 0,7636 | 0,8648 | 0,6811 | 0,7260 |
| lgG1_G2FN | 0,8883 | 0,4166 | 0,5421 | 0,7019 | 0,4577 | 0,4819 | 0,7057 | 0,8145 | 0,6068 | 0,9794 | 0,7744 | 0,6254 | 0,7973 | 0,4789 | 0,5731 |
| lgG1_G2FNS | 0,9788 | 0,6532 | 0,7729 | 0,7486 | 0,4488 | 0,5343 | 0,7488 | 0,6067 | 0,4879 | 1,0000 | 0,9642 | 0,6254 | 0,9656 | 0,5421 | 0,5731 |
| lgG1_G2FS | 0,7488 | 0,9472 | 0,7839 | 0,7131 | 0,8883 | 0,6005 | 0,4789 | 0,4488 | 0,7651 | 0,7254 | 0,9064 | 0,9184 | 0,7729 | 1,0000 | 0,9794 |
| lgG1_G2N | 0,9374 | 0,9576 | 0,6844 | 0,8883 | 0,6520 | 0,9541 | 0,6844 | 0,9794 | 0,6068 | 0,7131 | 0,9064 | 0,4966 | 0,7729 | 0,4789 | 0,4819 |
| lgG1_G2NS | 0,9374 | 0,7215 | 0,6844 | 0,8952 | 0,7729 | 0,8336 | 0,6596 | 0,9794 | 0,7486 | 0,4210 | 0,8633 | 0,7973 | 0,4819 | 0,5421 | 0,7739 |
| lgG1_G2S | 0,4774 | 0,7215 | 0,9794 | 0,6765 | 0,6520 | 0,6403 | 0,5421 | 0,8336 | 0,9064 | 0,8207 | 0,9448 | 0,8536 | 0,8536 | 0,8536 | 0,7973 |
| lgG2_G0 | 0,9374 | 0,5731 | 0,4488 | 0,4257 | 0,8883 | 0,5391 | 0,4166 | 0,4054 | 0,8536 | 0,6959 | 0,7254 | 0,9320 | 0,9374 | 1,0000 | 0,9400 |
| lgG2_G0F | 0,9400 | 0,9263 | 0,7486 | 0,8536 | 0,5692 | 0,9954 | 0,8536 | 0,9006 | 0,5692 | 0,7744 | 0,9064 | 0,5778 | 0,9028 | 0,4488 | 0,5421 |
| lgG2_G0FN | 0,9656 | 0,6344 | 0,9764 | 0,9374 | 0,4789 | 0,6605 | 0,9996 | 0,8189 | 0,4488 | 0,7973 | 0,4488 | 0,6765 | 0,9184 | 0,6068 | 0,4488 |

| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina 1 | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina 2 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| lgG2_G0N | 0,7973 | 0,6908 | 0,4488 | 0,4054 | 0,6068 | 0,9005 | 0,6067 | 0,4789 | 0,6811 | 0,7973 | 0,6670 | 0,7398 | 0,9374 | 0,8536 | 0,7973 |
| lgG2_G1 | 0,6068 | 0,3992 | 0,4488 | 0,4725 | 0,3992 | 0,3992 | 0,6748 | 0,9148 | 0,3992 | 0,7110 | 0,4166 | 0,3992 | 0,7486 | 0,3992 | 0,3992 |
| lgG2_G1F | 0,4789 | 0,3992 | 0,5875 | 0,4488 | 0,3992 | 0,4488 | 0,8536 | 0,7488 | 0,3992 | 0,9148 | 0,8633 | 0,4789 | 0,9656 | 0,5421 | 0,4166 |
| lgG2_G1FN | 0,7729 | 0,3992 | 0,7422 | 0,7973 | 0,4054 | 0,3992 | 0,8145 | 0,9954 | 0,4210 | 0,5993 | 0,3992 | 0,4488 | 0,8067 | 0,3992 | 0,4054 |
| lgG2_G1FNS | 0,3992 | 0,4054 | 0,4789 | 0,3992 | 0,5692 | 0,9283 | 0,9168 | 0,9064 | 0,4166 | 0,9791 | 0,8383 | 0,4210 | 0,8275 | 0,4789 | 0,4166 |
| lgG2_G1FS | 0,9320 | 0,6706 | 0,6748 | 0,9168 | 0,4166 | 0,4789 | 0,6697 | 0,8536 | 0,4210 | 0,9549 | 0,7973 | 0,4415 | 0,8275 | 0,5421 | 0,4054 |
| lgG2_G1N | 0,4488 | 0,3992 | 0,5731 | 0,4488 | 0,3992 | 0,4789 | 0,9528 | 0,9168 | 0,3992 | 0,7973 | 0,6811 | 0,3992 | 0,9609 | 0,3992 | 0,3992 |
| lgG2_G1NS | 0,6068 | 0,9148 | 0,7027 | 0,9064 | 0,8536 | 0,6596 | 0,9374 | 0,8189 | 1,0000 | 0,7845 | 0,9791 | 0,9184 | 0,8587 | 0,9609 | 0,9642 |
| lgG2_G1S | 0,4966 | 0,4819 | 0,5731 | 0,6520 | 1,0000 | 0,9788 | 0,9923 | 0,8856 | 1,0000 | 0,9981 | 0,9656 | 0,9794 | 0,9064 | 0,9609 | 1,0000 |
| lgG2_G2 | 0,4789 | 0,3992 | 0,7636 | 0,5766 | 0,3992 | 0,4789 | 0,9448 | 0,9374 | 0,3992 | 0,5391 | 0,4789 | 0,3992 | 0,9656 | 0,3992 | 0,3992 |
| lgG2_G2F | 0,8189 | 0,4250 | 0,7131 | 0,4210 | 0,4054 | 0,4789 | 0,7744 | 0,5585 | 0,4210 | 0,9400 | 0,9801 | 0,5187 | 0,9764 | 0,6811 | 0,4210 |
| lgG2_G2FN | 0,9801 | 0,4166 | 0,7636 | 1,0000 | 0,4054 | 0,3992 | 0,7567 | 0,9764 | 0,3992 | 0,7465 | 0,3992 | 0,4166 | 0,7715 | 0,3992 | 0,4054 |
| lgG2_G2FNS | 0,4210 | 0,8737 | 0,4819 | 0,9791 | 0,4210 | 0,4210 | 0,9794 | 0,4166 | 0,4166 | 0,4966 | 0,9374 | 0,5343 | 0,4819 | 0,4210 | 0,5731 |
| lgG2_G2FS | 0,9064 | 0,9148 | 0,7486 | 0,7351 | 0,4577 | 0,7254 | 0,5993 | 0,6068 | 0,4789 | 0,7845 | 0,9213 | 0,5343 | 0,9184 | 0,7465 | 0,4488 |
| lgG2_G2N | 0,7351 | 0,5577 | 0,9148 | 0,6826 | 0,3992 | 0,8501 | 0,9374 | 0,9348 | 0,3992 | 0,8567 | 0,9320 | 0,3992 | 0,9148 | 0,3992 | 0,3992 |
| lgG2_G2NS | 0,9168 | 0,9374 | 0,6748 | 0,9148 | 0,6068 | 0,9794 | 0,5343 | 0,8307 | 0,5692 | 0,5692 | 0,8496 | 0,6254 | 0,6748 | 0,5421 | 0,5187 |

| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina 1 | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina 2 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| IgG2_G2S | 0,4054 | 0,3992 | 0,4488 | 0,4483 | 0,3992 | 0,5343 | 0,8771 | 0,9400 | 0,4166 | 0,8536 | 0,4939 | 0,4166 | 0,8275 | 0,4054 | 0,4166 |
| IgG4_G0 | 0,9374 | 0,7954 | 0,7839 | 0,9400 | 0,4577 | 0,7027 | 0,8336 | 0,9374 | 0,4789 | 0,5630 | 0,6344 | 0,4966 | 0,8916 | 0,4054 | 0,4488 |
| IgG4_G0F | 0,7465 | 0,8536 | 0,8336 | 0,9794 | 0,3992 | 0,4789 | 0,4488 | 0,7567 | 0,3992 | 0,9064 | 0,9064 | 0,4166 | 0,7351 | 0,3992 | 0,4054 |
| IgG4_G0FN | 0,7973 | 1,0000 | 0,9005 | 0,8189 | 0,3992 | 0,7057 | 0,6254 | 0,9523 | 0,3992 | 0,7845 | 0,9148 | 0,4210 | 0,7131 | 0,4210 | 0,4054 |
| IgG4_G0N | 0,8536 | 0,7057 | 0,9400 | 0,9374 | 0,4210 | 0,4488 | 1,0000 | 0,9609 | 0,4483 | 0,6103 | 0,6068 | 0,4488 | 0,9283 | 0,4054 | 0,4488 |
| IgG4_G1 | 0,9764 | 0,8536 | 0,8862 | 0,9305 | 0,4166 | 0,8536 | 0,7729 | 0,8642 | 0,4210 | 0,6811 | 0,7486 | 0,4488 | 0,9028 | 0,4210 | 0,4166 |
| IgG4_G1F | 0,7890 | 0,9148 | 0,9005 | 0,8145 | 0,8067 | 0,7567 | 0,7452 | 0,9400 | 0,6605 | 0,9609 | 0,7942 | 0,6403 | 0,7567 | 0,4488 | 0,7486 |
| IgG4_G1FN | 0,7351 | 0,7890 | 0,8648 | 0,6403 | 0,5304 | 0,9794 | 0,9168 | 0,8625 | 0,4488 | 0,8383 | 0,9064 | 0,4789 | 0,7729 | 0,4488 | 0,4488 |
| IgG4_G1FNS | 0,6403 | 0,3992 | 0,8336 | 0,7131 | 0,4210 | 0,4166 | 1,0000 | 0,9801 | 0,4488 | 0,7019 | 0,4314 | 0,4966 | 1,0000 | 0,7465 | 0,4314 |
| IgG4_G1FS | 0,5051 | 0,8189 | 0,5731 | 0,7057 | 0,4577 | 0,7762 | 0,9794 | 0,8067 | 0,4488 | 0,8845 | 0,9794 | 0,4488 | 0,8916 | 0,4210 | 0,4210 |
| IgG4_G1N | 0,9355 | 0,7254 | 1,0000 | 0,9355 | 0,4210 | 0,5685 | 0,9609 | 0,9764 | 0,4483 | 0,7351 | 0,5993 | 0,4789 | 0,9148 | 0,4210 | 0,4314 |
| IgG4_G1NS | 0,7488 | 0,8536 | 0,6068 | 0,9027 | 0,3992 | 0,4488 | 0,7900 | 0,7567 | 0,3992 | 0,4488 | 0,7406 | 0,3992 | 0,7351 | 0,3992 | 0,3992 |
| IgG4_G1S | 0,9148 | 0,4488 | 0,9400 | 0,6353 | 0,4054 | 0,4415 | 1,0000 | 0,7681 | 0,3992 | 0,6258 | 0,8275 | 0,4054 | 0,8067 | 0,3992 | 0,4054 |
| IgG4_G2 | 0,9320 | 0,5993 | 0,7486 | 0,9523 | 0,3992 | 0,4488 | 0,6811 | 0,8067 | 0,3992 | 1,0000 | 0,7254 | 0,3992 | 0,8536 | 0,3992 | 0,3992 |
| IgG4_G2F | 0,9064 | 0,9320 | 0,9764 | 0,6942 | 0,9783 | 0,9374 | 0,9374 | 0,7351 | 0,8496 | 1,0000 | 0,5731 | 0,8496 | 0,7452 | 0,9609 | 0,7486 |
| IgG4_G2FN | 0,9186 | 0,4488 | 0,8648 | 0,7465 | 0,7019 | 0,4488 | 0,9528 | 0,7567 | 0,7744 | 0,6403 | 0,7131 | 0,9387 | 0,8536 | 0,7973 | 0,7973 |

| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina 1 | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina 2 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| IgG4_G2FNS | 0,7452 | 0,4971 | 0,4966 | 0,7729 | 0,7406 | 0,3992 | 0,8145 | 0,4488 | 0,6219 | 0,4054 | 0,9609 | 0,9320 | 0,4488 | 0,4789 | 0,8799 |
| IgG4_G2FS | 1,0000 | 0,9609 | 0,8536 | 0,7057 | 0,4789 | 0,9027 | 0,8067 | 0,6068 | 0,5692 | 0,8648 | 0,7729 | 0,6254 | 0,9794 | 0,6068 | 0,4789 |
| IgG4_G2N | 0,9764 | 0,4054 | 0,6748 | 0,8189 | 0,3992 | 0,3992 | 0,7057 | 0,8189 | 0,4054 | 0,7254 | 0,4797 | 0,4415 | 0,9801 | 0,3992 | 0,4054 |
| IgG4_G2NS | 0,8536 | 0,4210 | 0,6748 | 0,9374 | 0,4054 | 0,4210 | 0,7744 | 0,9523 | 0,3992 | 0,8336 | 0,4225 | 0,4273 | 0,7254 | 0,3992 | 0,4054 |
| IgG4_G2S | 0,5343 | 0,9198 | 0,4725 | 0,5875 | 0,6068 | 0,6254 | 0,3992 | 0,9400 | 0,5343 | 0,4054 | 0,7465 | 0,6068 | 0,3992 | 1,0000 | 0,4488 |
| IgG1_dB | 0,9919 | 0,7729 | 0,9148 | 0,8536 | 0,7406 | 0,5538 | 0,8625 | 0,9428 | 0,4587 | 0,9345 | 0,4789 | 0,8307 | 0,7794 | 0,8536 | 0,6344 |
| IgG1_dG0 | 0,9148 | 0,5343 | 0,7027 | 0,4789 | 0,6068 | 0,4054 | 0,4879 | 0,4054 | 0,5450 | 0,9184 | 0,9005 | 0,7636 | 0,9940 | 0,7973 | 0,7973 |
| IgG1_dG1 | 0,8189 | 0,4166 | 0,6068 | 0,4789 | 0,4789 | 0,4166 | 0,5421 | 0,5343 | 0,5343 | 0,9184 | 0,9027 | 0,7254 | 0,8067 | 0,8536 | 0,6344 |
| IgG1_dG2 | 0,8536 | 0,7744 | 0,7729 | 0,4837 | 0,7019 | 0,4789 | 0,6067 | 0,4210 | 0,7019 | 0,9345 | 0,8694 | 0,8536 | 0,9656 | 0,9148 | 0,9064 |
| IgG1_dS | 0,4488 | 0,8536 | 0,7131 | 0,9791 | 0,8536 | 0,5421 | 0,3992 | 0,4488 | 0,8496 | 0,4819 | 0,8883 | 0,9764 | 0,5731 | 0,8536 | 0,9642 |
| IgG2_dB | 0,8536 | 0,8633 | 0,9148 | 0,7351 | 0,8067 | 0,4926 | 0,9609 | 0,8625 | 0,7486 | 0,7392 | 0,4488 | 0,6068 | 0,9428 | 0,9148 | 0,8536 |
| IgG2_dG0 | 0,9794 | 0,9428 | 0,8336 | 0,7486 | 0,6068 | 0,9374 | 0,7729 | 0,6434 | 0,6403 | 0,7783 | 0,7406 | 0,6765 | 0,9801 | 0,4789 | 0,5731 |
| IgG2_dG1 | 0,7729 | 0,8915 | 0,9064 | 0,6605 | 0,3992 | 0,9734 | 0,8916 | 0,8275 | 0,3992 | 0,8648 | 0,8207 | 0,3992 | 0,9764 | 0,3992 | 0,3992 |
| IgG2_dG2 | 0,7845 | 0,9355 | 0,9794 | 0,7856 | 0,9783 | 0,5731 | 0,6359 | 0,4966 | 0,9320 | 0,9374 | 0,9298 | 0,9609 | 0,9609 | 1,0000 | 0,8799 |
| IgG2_dS | 0,6563 | 0,9794 | 0,9005 | 0,9609 | 0,4210 | 0,5875 | 0,6068 | 0,5964 | 0,4483 | 0,8207 | 0,9764 | 0,4819 | 0,9064 | 0,6068 | 0,4314 |

| Terapijska namjera u trenutku evaluacije | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Razina 1 | 1 | | | | | 2 | | | | 3 | | | 4 | | 5 |
| Razina 2 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| IgG4_dB | 0,8633 | 0,4314 | 0,9861 | 0,6403 | 0,6068 | 0,6289 | 0,9148 | 0,9064 | 0,8536 | 0,5546 | 0,8446 | 0,9320 | 0,7351 | 0,6811 | 0,8275 |
| IgG4_dG0 | 0,7486 | 0,9148 | 0,7973 | 0,9609 | 0,3992 | 0,5790 | 0,4789 | 0,7942 | 0,3992 | 0,8067 | 0,9355 | 0,4210 | 0,7452 | 0,4054 | 0,4054 |
| IgG4_dG1 | 0,7729 | 0,5421 | 0,9064 | 0,8625 | 0,3992 | 0,8189 | 0,7729 | 0,9148 | 0,4210 | 0,6403 | 0,7057 | 0,4488 | 0,9064 | 0,4054 | 0,4054 |
| IgG4_dG2 | 0,5421 | 0,7973 | 0,5621 | 0,9981 | 0,3992 | 0,4054 | 0,3992 | 0,4924 | 0,3992 | 0,7651 | 0,7890 | 0,4054 | 0,5731 | 0,4488 | 0,3992 |
| IgG4_dS | 0,4789 | 0,8654 | 0,4819 | 0,7781 | 0,7019 | 0,5343 | 0,3992 | 0,6258 | 0,5692 | 0,4166 | 0,9088 | 0,8496 | 0,3992 | 0,9148 | 0,7260 |

Kratice: 1) smanjiti sistemsku terapiju zbog poboljšanja bolesti, (2) ne mijenjati sistemsku terapiju jer je bolest stabilna, (3) povećati sistemsku terapiju zbog pogoršanja i napredovanja bolesti, (4) zamijeniti terapiju zbog njezine toksičnosti, (5) promijeniti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora na istu, (6) ukinuti sistemsku terapiju zbog nedostatka odgovora na istu. IgGX – glikopeptid imunoglobulina G, X - broj od 1-4 (IgG podklasa). GX (0-2) – broj galaktoza, F – fukoza, N - račvajući GlcNAc, S - sijalinska kiselina u glikanskoj strukturi glikopeptida; d – derivirano svojstvo.