

# Učinak biološke terapije na vrijednosti homocisteina i visoko-osjetljivog Creaktivnog proteina u serumu pacijenata obojelih od vulgarne psorijaze

---

Čorić, Morena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:354307>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-19**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Morena Čorić**

**UČINAK BIOLOŠKE TERAPIJE NA**  
**VRIJEDNOSTI HOMOCISTEINA I**  
**VISOKO-OSJETLJIVOG C**  
**REAKTIVNOG PROTEINA U SERUMU**  
**PACIJENATA OBOLJELIH OD**  
**VULGARNE PSORIJAZE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Morena Čorić**

**UČINAK BIOLOŠKE TERAPIJE NA**  
**VRIJEDNOSTI HOMOCISTEINA I**  
**VISOKO-OSJETLJIVOG C**  
**REAKTIVNOG PROTEINA U SERUMU**  
**PACIJENATA OBOLJELIH OD**  
**VULGARNE PSORIJAZE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Zavodu za dermatologiju i venerologiju.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Martina Mihalj, dr. med.

Rad ima 41 list, 2 tablice i 16 slika.

## **Zahvale**

*Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Martini Mihalj, dr. med. za pomoć i suradnju tijekom pisanja ovog rada.*

*Zahvaljujem roditeljima na pomoći i potpori tijekom studiranja.*

*Hvala mojoj sestri Patriciji i Mateju na pomoći oko izrade rada, vi ste moji pilot projekti.*

*Zahvaljujem mojim divnim prijateljicama i prijateljima koji su studentske dane učinili lijepima.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Psoriasis vulgaris .....	1
1.2. Etiopatogeneza.....	1
1.3. Imunopatogeneza.....	2
1.1.4. Klinička slika.....	2
1.5. Komorbiditeti.....	3
1.6. Liječenje .....	4
1.7. Homocistein.....	5
1.8. Visokoosjetljivi C-reaktivni protein .....	6
2. HIPOTEZA .....	8
3. CILJEVI .....	9
4. ISPITANICI I METODE .....	10
4.1. Ustroj studije.....	10
4.2. Ispitanici .....	10
4.3. Metode .....	10
4.4. Statističke metode.....	11
5. REZULTATI.....	12
5.1. Značajke ispitanika uključenih u studiju .....	12
5.2. Homocistein.....	16
5.3. Visoko-osjetljivi CRP.....	19
5.4. Aktivnost fibrinogena .....	23
5.5. Povezanost težina i proširenosti bolesti s upalnim parametrima .....	26
6. RASPRAVA.....	28
6.1. Karakteristike ispitanika uključenih u studiju .....	28
6.2. Homocistein.....	29
6.3. Visokoosjetljivi C-reaktivni protein .....	30
6.4. Aktivnost fibrinogena .....	31
6.5. Povezanost težine i proširenosti bolesti s upalnim parametrima .....	32
7. ZAKLJUČCI .....	33
8. SAŽETAK.....	34
9. SUMMARY .....	35
10. LITERATURA.....	36
11. ŽIVOTOPIS .....	41

## POPIS KRATICA

BMI – engl. *body mass index*

BSA – engl. *bovine serum albumin*

CDKAL1 – engl. Cdk5 regulatory associated protein 1-like 1

CRP – C-reaktivni protein

DLQI – engl. *Dermatology Life Quality Index*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

GWA – *genome-wide association study*

HDL – engl. *high-density lipoprotein*

HLA – engl. *human leukocyte antigen*

hsCRP – visoko-osjetljivi C-reaktivni protein

IL – interleukin

LDL – engl. *low-density lipoprotein*

MHC – engl. *major histocompatibility complex*

MS – metabolički sindrom

MTHFR – engl. Metylenetetrahydrofolate reductase

PASI – engl. *Psoriasis Area Severity Index*

PUVA – engl. *psoralen and ultraviolet A*

TNF – engl. *tumor necrosis factor*

UV – ultraljubičast

VEGF – engl. *vascular endothelial growth factor*



## 1. UVOD

### 1.1. Psoriasis vulgaris

Psorijaza je kronično recidivirajuća upalna kožna bolest koja se pojavljuje u genski predisponirajućih osoba pod utjecajem brojnih endogenih ili egzogenih čimbenika. Klinički se očituje pojavom eritemom papuloznih žarišta različite veličine, prekrivenim srebrno-bijelim ljuskama (1). Od psorijaze u svijetu obolijeva otprilike 1 % do 3 % populacije, a Nacionalna fondacija za psorijazu u Sjedinjenim Američkim Državama procjenjuje broj pacijenata u cijelom svijetu na oko 125 milijuna (2). U Hrvatskoj oko 1,6 % stanovništva boluje od psorijaze (oko 68 000) (1).

### 1.2. Etiopatogeneza

Psorijaza se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, međutim studije su pokazale da psorijaza ima bimodalni početak, u dvadesetim godinama i u kasnijoj životnoj dobi između 50. i 60. godine života (3). U 40 % pacijenata oboljelih od psorijaze radi se o obiteljskoj pojavnosti bolesti (povezanoj s određenim HLA tipovima), taj je oblik psorijaze tip 1, javlja se najčešće između drugog i trećeg desetljeća života. Tip 2 javlja se kod pacijenata bez predispozicije za razvoj bolesti i bez pozitivne obiteljske anamneze (2). Rezultati populacijskih studija sugeriraju veću incidenciju psorijaze kod osoba koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu u prvom i drugom koljenu rodbinskih veza. Stopa podudaranja u monozigotnih blizanaca do tri je puta veća nego kod dizigotnih blizanaca (4). Studije povezanosti genoma oboljelih od psorijaze do sada su otkrile najmanje 60 kromosomskih lokusa povezanih s nastankom psorijaze, a najistaknutiji je lokus PSORS1, kojemu je pripisano do 50 % slučajeva naslijeđene bolesti (5). PSORS1 se nalazi na kromosomu 6p21 glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC), unutar kojeg je smješten HLA-Cw\*0602, koji je odgovoran za 50 % slučajeva oboljelih od psorijaze (6). Prema GWA-studijama pokazano je da preostalih 20 % slučajeva psorijaze uzrokuju genetski čimbenici izvan PSORS1 lokusa, dok su za 30 % slučajeva odgovorni okolišni čimbenici (6). Egzogeni rizični čimbenici brojni su, mehanički podražaji, utjecaji UV zraka, zagađenost zraka kadmijem, uporaba lijekova, infekcije, osobito streptokokne, uporaba

cjepiva. Kod pacijenata sa psorijazom karakterističan je Köbnerov fenomen, tj. pojava plakova na mjestima mehaničkog podražaja (7).

### 1.3. Imunopatogeneza

Psorijaza je bolest posredovana T-stanicama te dendritičkim stanicama, čija je aktivacija posljedica poremećenog odgovora prirodene i stečene imunosti (8). Keratinociti imaju ključnu ulogu u nastanku psorijaze, epidermalno oštećenje može služiti kao okidač za keratinocite na aktivaciju imunološkog odgovora (9). Nastanak psorijatičnih lezija započinje aktivacijom imunskog sustava osoba podložnih okolišnim čimbenicima i/ili gubitkom tolerancije imunskog sustava na određene psorijatične antigene, poput LL37, ADAMTSL5, PLA2GD4D – generirani neolipidni antigeni (10). Poznate su dvije faze imunopatogeneze psorijaze; nastanak bolesti te kasnije održavanje patološkog statusa. U ranoj fazi nastanka bolesti, dendritičke stanice aktiviraju se pod utjecajem psorijatičnih antigena, počinju proizvoditi TNF- $\alpha$ , IL-23 te IL-12 te tako uspostavljaju vezu s naivnim T-stanicama (11). Pod utjecajem navedenih inflamatornih citokina dolazi do ekspanzije i kolonizacije T17 te T22 stanica, što dovodi do proizvodnje značajnih količina Th17 citokina IL-17 i IL-22 (10). Th17 citokini služe kao okidač za abnormalnu hiperproliferaciju keratinocita i aktivaciju keratinocita na proizvodnju antimikrobijalnih peptida i kemokina. IL-23 s IL-6 i TNF- $\alpha$  također potiču proizvodnju Th22 stanice koje pak luče IL-22 i TNF- $\alpha$  (11). Navedeni medijatori održavaju aktivaciju keratinocita i produkciju auto-antigena LL-37, proinflamatornih citokina, kemokina i S100 proteina koji održavaju kroničnu upalu, također potiču regrutaciju neutrofila, proliferaciju keratinocita, proizvodnju kemokina, što sve zajedno vodi do stalne upale kože. TNF-IL-23-Th-17 put smatra se ključnim u patogenezi psorijaze (12). U studiji iz 2016. godine pokazano je kako su razine CD19+ B stanica u perifernoj krvi psorijatičnih pacijenata više nego u zdravih bolesnika. Povišene razine CD19+ B stanica korelirale su s težinom bolesti te su time autori zaključili da B stanice možebitno igraju ulogu u patologiji psorijaze (13).

#### 1.1.4. Klinička slika

Psorijaza se očituje nastankom oštro ograničenih eritematoznih plakova sa srebrnastobijelim ljuskama. Iako variraju u veličini, obliku, debljini i području koje zahvaćaju, svi psorijatični plakovi imaju tri karakteristična obilježja: eritem, zadebljanje i ljuske (14). Psorijatični plakovi

uobičajeno se pojavljuju simetrično i to najčešće na ekstenzornim stranama laktova i koljena, na tjemenu, lumbosakralnoj regiji te oko pupka. Aktivna inflamatorna psorijaza očituje se Köbnerovim fenomenom, gdje na mjestima oštećenja kože ili mjestima izloženim većem pritisku dolazi do pojave psorijatičnih plakova (3). Kliničkim pregledom moguće je izazvati „fenomen voštane svijeće“, gdje se ljuske polagano skidaju baš poput slojeva voštane svijeće. Skidanjem posljednjeg sloja ljusaka, uklanja se posljednji sloj epidermisa te je moguće vizualizirati točkasto krvarenje koje nastaje otvaranjem kapilara u vršcima papila. Ta pojava naziva se Auspitzov fenomen (15). Ako su tipične psorijatične promjene prisutne u bolesnika, klinički je dijagnozu jednostavno postaviti (1).

### 1.5. Komorbiditeti

Tijekom zadnjeg desetljeća brojne studije pokazale su visoku prevalenciju metaboličkih sindroma kod pacijenata oboljelih od psorijaze. Zbog svoje genetičke pozadine, inflamatornih puteva te sličnih okolišnih čimbenika koji služe kao okidač za nastanak bolesti, nastanak psorijaze povezan je s razvojem određenih metaboličkih komorbiditeta. Sistemni pregledi i meta-analize brojnih studija pokazale su povezanost psorijaze s povećanom prevalencijom i incidencijom MS-a, osobito pretilosti, dislipidemija, *diabetesa mellitusa* i hipertenzije (16). Studije su pokazale kako je genetska poveznica između psorijaze i kardio-metaboličkih bolesti protein CDKAL1, apolipoprotein E te interleukini, međutim nisu pronađeni zajednički genski lokusi (16). Kronična upala kože može dovesti do vaskularne i sustavne upale, ateroskleroze i tromboze, te je kod pacijenta sa psorijazom pokazana vaskularna, subkutana i hepatična upala (pomoću PET/CT) (17). Citokinski profili psorijatičnih kožnih promjena te aterosklerotičnih vaskularnih lezija vrlo su slični, s povećanim brojem TH1 i Th17 limfocita. Brojne studije pokazale su da su adipokini poput leptina, adiponektina i rasistina uključeni u razvoju MS-a i kardiovaskularnih komorbiditeta (17). Također, proizvodnja pro-angiogenih faktora (VEGF-a i interleukina-8) psorijatičnih plakova može dovesti do razvoja i progresije ateroskleroze (17). Pacijenti oboljeli od psorijaze pokazuju povećanu aktivnost i agregaciju trombocita, također mogu imati povećane razine inhibitora aktivacije plazminogena. Studije su pokazale da su razine homocisteina povišene, a smanjene razine folata, što korelira sa stadijem bolesti te može doprinijeti formiranju aterosklerotskih plakova kod pacijenata sa psorijazom (17). Psorijaza je često udružena s pojavom psorijatičnog artritisa koji se očituje seronegativnim

spondiloartritisom, entezitisom i povišenim razinama C-reaktivnog proteina (18). Otprilike 15 – 30 % bijelaca s dijagnosticiranom vulgarnom psorijazom razvije psorijatični artritis (18).

## 1.6. Liječenje

Liječenje psorijaze započinje određivanjem težine bolesti. Kod utvrđivanja težine kronične plak-psorijaze, koriste se tri ljestvice (metode): PASI zbroj, BSA i DLQI. PASI ljestvica najčešće se koristi i pomoću nje se procjenjuje težina bolesti na ljestvici od 0 do 72. BSA je metoda koja se koristi za određivanje postotka kože zahvaćenog psorijatičnim lezijama, a DLQI ljestvicom procjenjuje se koliko psorijaza utječe na pacijentov svakodnevni život (19). S obzirom na procijenjeni stupanj bolesti, određuje se odgovarajuća terapija. Blagi do umjereno teški oblik bolesti može se liječiti topikalno kombinacijom glukokortikoida, analozima vitamina D i fototerapijom (20). Učinak topikalne terapije u bolesnika sa psorijazom uobičajeno je smanjen zbog nesuradljivosti pacijenta u primjeni same terapije. Indikacije za sistemsku terapiju određuju se prema ranije spomenutim metodama određivanja težine bolesti: PASI veći od 10, PASI manji od 10, ali sa zahvaćenim skalpom, licem, rukama, noktima, palmoplantarnom ili genitalnom regijom, utjecaj bolesti na kvalitetu života (DLQI  $\geq$  10), prisutnost aktivnog psorijatičnog artritisa, neovisno o rezultatu PASI ljestvice (21). Konvencionalna sustavna terapija sadržava primjenu retinoida, acitretina koji imaju antiproliferativni i antiinflamatorni učinak. Terapija retinoidima kombinira se s UVB i PUVA terapijom, kako bi se povećao učinak. Nuspojave retinoida uglavnom su povezane s dozom lijeka, a prekidanjem trošenja lijeka uglavnom su potpuno reverzibilne. Ta skupina lijekova ne primjenjuje se u žena reproduktivne dobi zbog visoke teratogenosti, stoga se lijek primjenjuje u kombinaciji s kontraceptivnim mjerama prije, tijekom i dvije do tri godine nakon primjene terapije (19). Metotreksat, ciklosporin A, antagonist je folne kiseline koji inhibira sintezu DNA blokiranjem biosinteze timidina i purina. Primjenjuje se u dozi od 7,5 – 10 mg tjedno do maksimalno 25 mg tjedno. Primjenom metotreksata pokazno je smanjenje vrijednosti PASI i DLQI ljestvica za 10 – 30 %. Najčešće su nuspojave mučnina, leukopenija, agranulocitoza, trombocitopenija i povišene vrijednosti jetrenih enzima. Lijek je također lijek teratogen te je obavezna kontracepcija i za žene i muškarce. Ciklosporin je imunosupresiv čije se djelovanje temelji na inhibiranju T-stanica. Učinak ciklosporina temelji se na induciranju remisije psorijaze te se stoga lijek koristi kako bi se spriječio relaps. Lijek se primjenjuje u dozi od 2,5 do 5,0 mg/kg tjelesne mase tijekom 10 – 16 tjedana. Hipertenzija, poremećaji bubrežne funkcije i nemelanomski rak kože značajne su nuspojave ciklosporina te su nužne redovite kontrole

krvnog tlaka i bubrežne funkcije (20). Tijekom posljednja dva desetljeća razvoj biološke terapije revolucionizirao je liječenje psorijaze i psorijatičnog artritisa. Svaka biološka terapija ima jedinstveni mehanizam učinka, svoje koristi te nuspojave. U terapiji psorijaze koriste se dvije skupine bioloških lijekova: antagonisti TNF- $\alpha$  (adalimumab, etanercept i infliksimab) te antagonisti IL 12/23 (ustekinumab) (22). Učinkovitost antagonista TNF-a vjerojatno je povezana s njihovim utjecajem na IL-23/Th17 signalnim putem (23). Adalimumab je monoklonalno protutijelo klase IgG1 koje se veže za TNF- $\alpha$  i blokira njegovu interakciju sa staničnim receptorima. Početna doza adalimumaba je 80 mg subkutano u prvom tjednu, nakon čega se svaki drugi tjedan primjenjuje doza od 40 mg tjedno (24). Etanercept je fuzijski protein koji kombinira Fc fragment humanog IgG1 s ekstracelularnom domenom p75 TNF- $\alpha$  receptora. Učinak etanercepta leži u blokiranju interakcije TNF- $\alpha$  i TNF- $\beta$  sa staničnim TNF-receptorima stanica koje imaju ulogu u upalnim procesima u psorijatičnom plaku (25). Preporučena doza etanercepta u psorijazi iznosi 50 mg subkutano dva puta tjedno tijekom tri mjeseca, nakon čega se primjenjuje doza održavanja 50 mg tjedno (24). Infliksimab je kimerično monoklonsko protutijelo klase IgG1, veže se za TNF- $\alpha$  te također blokira interakciju s njegovim receptorima. Infliksimab je jedini intravenozni antagonist TNF- $\alpha$  koji se primjenjuje kod psorijaze i psorijatičnog artritisa u dozi od 5 mg/kg u prvom, drugom i šestom tjednu terapije, nakon čega se terapija primjenjuje svakih osam tjedana (24). Prije primjene antagonista TNF- $\alpha$  potrebno je procijeniti rizične čimbenike za razvoj tuberkuloze te testirati pacijente na latentnu tuberkulozu. Također treba imati na umu rizik za razvoj bakterijskih infekcija. Potrebno je izbjegavati primjenu ostalih imunosupresivnih lijekova tijekom primjene TNF-antagonista (25). Ustekinumab je humano monoklonsko protutijelo koje se veže za p40 podjedinicu IL-12 i IL-23 te sprječava njihovo djelovanje u različitim komponentama začaranog kruga kronične upale povezane s nastankom psorijatičnih plakova (26). Ustekinumab primjenjuje se u dozi od 45 mg subkutano 0,4, a potom svakih 12 tjedana, kod pacijenata težih od 100 kg, primjenjuje se doza od 90 mg (23). Kod primjene tog lijeka postoji napomena mogućnosti povećanja rizika za razvoj maligne bolesti.

### 1.7. Homocistein

Homocistein, aminokiselina koja sadrži tiol, intermedijarni je proizvod u normalnoj biosintezi aminokiseline metionina i cisteina. Homocistein nastaje demetilacijom dijetarnog metionina, koji čini veliki udio životinjskih proteina (27). Homocistein je prisutan u plazmi u četiri različita

oblika: oko 1 % cirkulira kao slobodni tiol, 70 – 80 % ostaje vezano za proteine, uglavnom albumine, disulfidnim vezama i 20 – 30 % stvara vezu sa samim sobom kako bi stvorio dimerni homocistein ili tvori vezu s ostalim tiolima (28). U stanicama je homocistein prisutan u niskim koncentracijama ( $< 1 \mu\text{mol/l}$ ) dok je u plazmi prisutan u koncentracijama od 5 do 15  $\mu\text{mol/l}$  (29). Čimbenici koji uzrokuju povišenje koncentracije homocisteina jesu primarno prehrana te polimorfizmi u genetskom kodiranju enzima koji su uključeni u metabolizam homocisteina, manjak unosa folne kiseline, vitamina B6 i B12, genetske abnormalnosti poput MTHFR polimorfizma, kronične bolesti poput dijabetesa, pretilosti, kronične bubrežne bolesti, karcinoma i psorijaze (30). Pokazano je da visoke razine homocisteina značajno pogoršavaju funkciju endotela, povećavaju inflamaciju te uzrokuju stres endoplazmatskog retikuluma i dovode do apoptoze endotelnih stanica. Svim tim djelovanjima homocistein igra ključnu ulogu u patogenezi ateroskleroze (31). Kako je ranije spomenuto, upravo visoke razine homocisteina jedan su od čimbenika koji utječu na razvoj kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata oboljelih od psorijaze. Eksperimentalne studije pokazale su da homocistein može služiti kao predskazujući rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti te izravnu povezanost razvoja kardiovaskularnih komorbiditeta s obzirom na stupanj težine psorijaze (32).

### **1.8. Visokoosjetljivi C-reaktivni protein**

C-reaktivni protein je protein akutne faze koji se koristi kao biljeg tkivnog oštećenja, akutne infekcije i upale, a njegove vrijednosti koriste se kao pokazatelj stanja kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima povezanim s aterosklerozom. Povišene vrijednosti CRP-a mogu se pronaći i kod kronični upalnih stanja te kod pacijenata oboljelih od karcinoma (32). CRP igra važnu ulogu u prirođenoj imunosti, sa svojom mogućnošću opsonizacije, aktivacije komplementa i vezanjem na receptore imunoglobulina (33). Središnje vrijednosti CRP-a u zdravih osoba iznose 1 mg/L, a blaga povišenja mogu se zamijetiti kod kroničnih pušača, pretilih osoba i osoba koje troše oralne kontraceptive (34). Visoko osjetljivi CRP (hsCRP) biljeg je upale koji pretežno izlučuju jetra i masno tkivo te služi kao pokazatelj vaskularne upale i prisutnosti ateroskleroze. Visoko osjetljivi CRP snažan je i neovisan indikator rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Njegove normalne vrijednosti kreću se od 0,6 – 1 mg/L u zdravome organizmu, dok povišenje hsCRP od 1 do 3 mg/L indicira umjeren rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti, a vrijednosti hsCRP-a veće od 3 mg/L visoki rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti (35). Upravo zbog tih karakteristika hsCRP je jedini trenutno dostupni

biomarker koji se koristi za prognoziranje nastanka kardiovaskularnih događaja i koji ima odgovarajuću standardizaciju (36). Također povišene vrijednosti hsCRP-a kod osoba s metaboličkim sindromom indiciraju postojanje kronične upale unutar organizma, što je slučaj kod pacijenata oboljelih od psorijaze te je upravo kronična upala jedan od ključnih čimbenika za razvoj metaboličkog sindroma (36).

## **2. HIPOTEZA**

Pacijenti oboljeli od vulgarne psorijaze imaju niže razine homocisteina u odnosu na pacijente bez sustavne (biološke) terapije. Njihove razine homocisteina bit će usporedive sa zdravim ispitanicima.



### 3. CILJEVI

Ciljevi ovog rada su:

Odrediti razine homocisteina i visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina kod pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze na biološkoj terapiji, odrediti te iste razine kod pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze bez biološke terapije te zdravih ispitanika.

Procijeniti težinu kliničke slike oboljelih od vulgarne psorijaze te njezin odnos sa serumskim razinama homocisteina i visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina, proširenosti bolesti i antropometrijskim podacima.

### 4. ISPITANICI I METODE

#### 4.1. Ustroj studije

Ova studija ustrojena je kao istraživanje parova (*case-control*) (37).

#### 4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na pacijentima liječenim na Zavodu za dermatologiju i venerologiju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku te uključuje ukupno 36 ispitanika podijeljenih u tri skupine, od kojih jednu skupinu od 15 ispitanika čine pacijenti oboljeli od vulgarne psorijaze bez sustavne terapije, 11 ispitanika pacijenti oboljeli od vulgarne psorijaze na biološkoj terapiji te kontrolnu skupinu od 10 ispitanika koju čine zdrave, punoljetne, nesrodne po dobi i spolu usklađene osobe.

#### 4.3. Metode

U trenutku uključivanja u studiju pacijenti su imali klinički i patohistološki potvrđenu bolest. Težina bolesti određena je dvjema standardiziranim ljestvicama – PASI te DLQI. Pacijentima je u svrhu istraživanja prikupljena venska krv te je određena diferencijalna krvna slika, visoko reaktivni C-protein, brzina sedimentacije eritrocita, serumske razine kolesterola, uključujući HDL, LDL te serumske razine homocisteina, vitamina B12 i folne kiseline, kao i aktivnost fibrinogena. Uzorci krvi prikupljeni su ujutro, nakon najmanje 8 sati posta na Zavodu za dermatologiju i venerologiju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. Uzorci namijenjeni za analizu razine homocisteina odmah su stavljani na led. Svi uzorci isporučeni su u laboratorij na Kliničkom odjelu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra u Osijeku i analizirani su u roku od 1 sata. Za određivanje diferencijalne krvne slike koristila se svjetlosna mikroskopija; bojanje po Papenheimu na svjetlosnom mikroskopu CX, Olympus. Sedimentacija eritrocita određivana je metodom automatizirane sedimentacije na uređaju iSED, Alcor Scientific. Vrijednosti homocisteina, folne kiseline i vitamina B12 kemiluminiscentnom mikročestičnom imunoanalizom na Alinity, Abbott Laboratories uređaju. Aktivnost fibrinogena određena je metodom koagulometrije, metodom po Claussu na BCSXP koagulometru, Siemens Diagnostics. Ispitanicima su zabilježeni osnovni identifikacijski i

demografski podatci: dob, spol, trajanje bolesti i paritet, također su učinjena antropometrijska mjerenja: tjelesna visina i masa, indeks tjelesne težine (BMI).

### 4.4. Statističke metode

Kategorijske varijable bit će prikazane apsolutnim frekvencijama i proporcijama, a numeričke varijable medijanom s interkvartilnim rasponom (IQR). Normalnost distribucije podataka procijenit će se Shapiro – Wilkovim testom, a homogenost varijanci Levenovim testom. Za omjerne varijable koje slijede normalnu razdiobu i homogene varijance, statistička značajnost razlike među neovisnim skupinama testirat će se Studentovim t-testom i jednosmjerno analizom varijance, U ostalim slučajevima koristit će se neparametrijski Mann – Whitneyjev test ili Kruskal – Wallisov test. Razlike u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina analizirat će se Fisherovim egzaktnim testom (37, 38). Povezanost kontinuiranih varijabli bit će procijenjena Pearsonovim koeficijentom korelacije rangova ( $\rho$ ). Sve će P vrijednosti biti dvostrane. Razina značajnosti bit će postavljena na  $\alpha = 0,05$ . SigmaPlot (ver. 11, Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Značajke ispitanika uključenih u studiju

Istraživanje je provedeno na 36 ispitanika liječenih u Zavodu za dermatologiju i venerologiju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. Pacijenti su u svrhu istraživanja bili podijeljeni u tri skupine. Prvu skupinu (PV) činilo je 15 pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze koji nemaju sustavnu terapiju, od kojih je 73,33 % bilo muškaraca i 26,66 % žena. Drugu skupinu (PV + biološka th) ispitanika činili su pacijenti oboljeli od vulgarne psorijaze na biološkoj terapiji od kojih je bilo 9 (82 %) muškaraca i 2 (18 %) žene, dok je kontrolnu skupinu činilo 10 zdravih, punoljetnih, nesrodnih po dobi i spolu usklađenih osoba, od kojih je bilo 6 (60 %) muškaraca i 4 (40 %) žene. Prosječna dob ispitanika PV skupine bila je  $45,07 \pm 1,97$  godina, PV + biološka th skupine ispitanika  $41,82 \pm 13,80$  godine te kontrolne skupine ispitanika  $35,6 \pm 19,58$  godina. Nije uočena statistički značajna razlika u dobi među ispitanicima (ANOVA,  $p = 0,492$ , Tablica 1). Od antropometrijskih podataka ispitanicima su određeni indeks tjelesne težine koji u PV skupini iznosi  $28,67 \pm 6,87$  kg/m<sup>2</sup>, PV + biološka th skupini ispitanika  $29,88 \pm 3,54$  kg/m<sup>2</sup> te kontrolnoj skupini  $26,69 \pm 6,13$  kg/m<sup>2</sup> te omjer struk/bokovi koji je kod skupine pacijenata bez sustavne terapije iznosio  $0,93 \pm 0,11$ , kod pacijenata na biološkoj terapiji  $0,95 \pm 0,06$  te u kontrolnoj skupini  $0,89 \pm 0,18$ . Nismo zabilježili značajne razlike između navedenih antropometrijskih mjera (ANOVA;  $p$  vrijednosti navedene u Tablica 1). Vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka PV skupine iznose u prosjeku  $133,53 \pm 19,09 / 86,4 \pm 9,66$  mmHg, PV + biološka th skupine ispitanika  $138,82 \pm 18,50 / 86,82 \pm 9,52$  mmHg te kontrolne skupine  $128,60 \pm 12,03 / 82,69 \pm 18,61$  mmHg. Srednji arterijski tlak kod ispitanika PV skupine u prosjeku iznosio je  $102,11 \pm 12,03$  mmHg, kod ispitanika PV + biološka th skupine  $106,56 \pm 10,88$ , a kod ispitanika kontrolne skupine iznosio je  $97,93 \pm 21,65$  mmHg. Puls je bio nešto viši u skupini pacijenata oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije u odnosu na preostale dvije skupine, međutim ta razlika nije bila statistički značajna (analiza varijanci;  $p = 0,069$ ; Tablica 1). Dvije trećine ispitanika PV skupine (66,66 %) nepušači su, dok su jedna trećina pušači (33,33 %). Većina ispitanika PV + biološka th skupine nepušači su, 9 (81,81%), dok ih je dvoje (18,18 %) pušača. Kontrolnu skupinu čine većim dijelom nepušači, njih 7 (70 %), dok je njih 3 (30 %) pušača. Vrijednosti PASI ljestvice za određivanje težine bolesti oboljelih od vulgarne psorijaze između PV skupine ispitanika te PV + biološka th skupine ispitanika, značajno su različite (Kruskal – Wallisov test,  $p < 0,001$ ; Tablica 1). Vrijednosti PASI ljestvice kod skupine PV značajno su više u odnosu na PV + biološka th skupinu te kontrolnu skupinu. Također vrijednosti DLQI ljestvice kojom se određuje kvaliteta

života oboljelih od vulgarne psorijaze značajno se razlikuju kod PV i PV + biološka th skupine ispitanika kao i u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika (Kruskal – Wallisov test,  $p = 0,003$ ; Tablica 1). Vrijednosti DLQI značajno su više kod skupine PV u odnosu na PV + biološka th skupinu te kontrolnu skupinu (Tablica 1).

Tablica 1. Značajke ispitanika uključenih u studiju

Parametar (mj. jedinica)	Ref, vrijednost	PV (N = 15)	PV + biološka (N = 11)	Kontrole (N = 10)	<i>p</i>
<b>Godine</b>	-	45,07 ± 1,97	41,82 ± 13,80	35,60 ± 19,58	0,492
<b>Spol</b>	Muško	11	9	6	0,532
	Žensko	4	2	4	
<b>Indeks tjelesne težine (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		28,76 ± 6,87	29,88 ± 3,54	26,69 ± 6,13	0,599
<b>Omjer struk / bokovi</b>		0,93 ± 0,11	0,95 ± 0,06	0,89 ± 0,18	0,407
<b>Sistolički tlak (mmHg)</b>		133,53 ± 19,09	138,82 ± 18,50	128,60 ± 29,46	0,308
<b>Dijastolički tlak (mmHg)</b>		86,40 ± 9,66	86,82 ± 9,52	82,60 ± 18,61	0,771
<b>Srednji arterijski tlak (mmHg)</b>		102,11 ± 12,03	106,56 ± 10,88	97,93 ± 21,65	0,517
<b>Puls (/min)</b>		86,27 ± 14,65	76,00 ± 11,86	73,40 ± 7,40	0,069
<b>Pušenje</b>	Pušači	5*	2†	7	<b>0,044</b>
	Nepušači	10	9	3	
<b>PASI</b>	-	20,66 ± 15,62*	2,98 ± 5,86	0,00	<b>&lt; 0,001</b>
<b>DLQI</b>	-	12,50 ± 9,62*	3,00 ± 9,49,§	0,00	<b>0,003</b>

*PV – skupina ispitanika oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije, PV + biološka – skupina ispitanika oboljelih od plak-psorijaze na biološkoj terapiji; Kontrole – skupina ispitanika zdravih, nesrodnih osoba. Razlike između skupina testirane su jednosmjernom analizom varijanci ili Kruskal – Wallisovim testom, a manje ili jednako 0,05 smatralo se statistički značajnim; \* PV u odnosu na kontrole, †PV + biološka th u odnosu na kontrole, §PV + biološka u odnosu na PV*

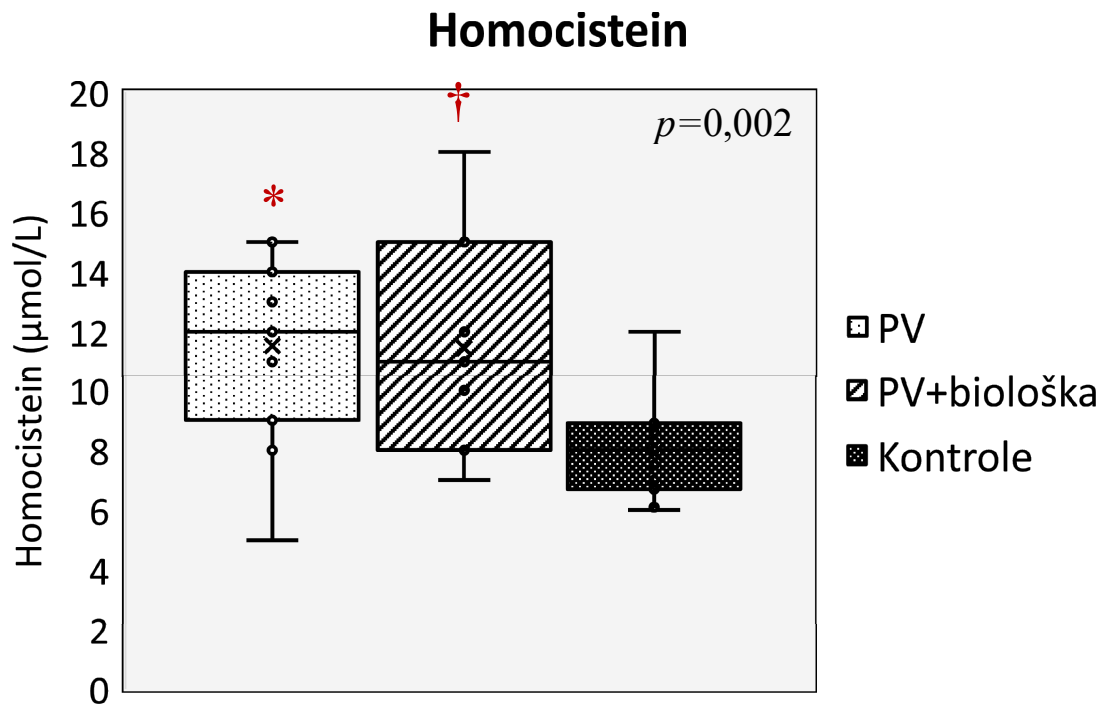
Tablica 2. Biokemijski parametri

Parametar (mj. jedinica)	Ref. vrijednost	PV (N = 15)	PV + biološka (N = 11)	Kontrole (N = 10)	P
<b>Visoko osjetljivi C reaktivni protein</b> (mg/Ll)	< 5,0	5,41 ± 5,05*	5,12 ± 5,93	0,85 ± 0,95	<b>0,035</b>
<b>Leukociti</b> (x 10 <sup>9</sup> /L)	3,4 – 9,7	8,28 ± 2,30	7,16 ± 1,31	6,25 ± 1,20	0,253
<b>Eritrociti</b> (x 10 <sup>12</sup> /L)	3,86 – 5,08	5,28 ± 0,80	5,00 ± 0,48	4,61 ± 0,50	0,148
<b>Hemoglobin</b>		153,57 ± 9,83	149,80 ± 15,77	137,00 ± 18,13	0,113
<b>Trombociti</b> (x 10 <sup>9</sup> /L)	158 – 424	254,86 ± 45,98	259,30 ± 58,67	263,00 ± 21,10	0,949
<b>Sedimentacija eritrocita</b> (mm/3.6 KS)	4 – 24	16,58 ± 13,68	8,09 ± 7,58	9,25 ± 4,99	0,230
<b>Kolesterol</b> (mmol/L)	< 5,00	4,94 ± 1,38	5,78 ± 1,14	5,64 ± 1,19	0,548
<b>Trigliceridi</b> (mmol/L)	< 1,70	1,90 ± 1,06	2,07 ± 0,71	1,20 ± 0,60	0,406
<b>HDL</b> (mmol/L)	>1,20	1,27 ± 0,25	1,22 ± 0,22	1,60 ± 0,51	0,156
<b>LDL</b> (mmol/L)	< 3,00	3,41 ± 0,52	3,81 ± 0,77	3,41 ± 0,91	0,342
<b>HDLc/kol</b>	> 20	23,58 ± 5,66	21,00 ± 2,24	29,33 ± 9,71	0,115
<b>Homocistein</b> (μmol/l)		11,53 ± 2,80*	11,45 ± 3,39†	8,25 ± 2,63	<b>0,002</b>
<b>Folna kiselina</b> (nmol/L)	7,0 – 64,0	13,01 ± 5,60	13,16 ± 6,67	18,95 ± 3,81	0,101
<b>Vitamin B12</b> (pmol/L)	138 – 652	324,27 ± 134,44	280,82 ± 72,10	393,75 ± 181,87	0,101
<b>Aktivnost fibrinogena</b> (g/L)	1,8-3,5	3,77 ± 0,72	3,11 ± 0,59‡	2,85 ± 0,47	<b>0,017</b>

*PV – skupina ispitanika oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije, PV + biološka – skupina ispitanika oboljelih od plak-psorijaze na biološkoj terapiji; Kontrole – skupina ispitanika zdravih, nesrodnih osoba. Razlike između skupina testirane su jednosmjernom analizom varijanci ili Kruskal – Wallisovim testom, a manje ili jednako 0,05 smatralo se statistički značajnim; \* PV u odnosu na kontrole, †PV + biološka th u odnosu na kontrole, ‡PV + biološka th u odnosu na PV*

## 5.2. Homocistein

Uočene su značajno više razine homocisteina u serumu pacijenata oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije i oboljelih od plak-psorijaze na biološkoj terapiji u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika (Kruskal – Wallis test; Dunnov post hoc test;  $p = 0,002$ ). Vrijednosti koncentracije homocisteina u serumu kontrolne skupine ispitanika bile su niže za 2 – 6  $\mu\text{mol/l}$  u odnosu na vrijednosti homocisteina kod pacijenata oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije te oboljelih od plak-psorijaze na biološkoj terapiji (Slika 1).

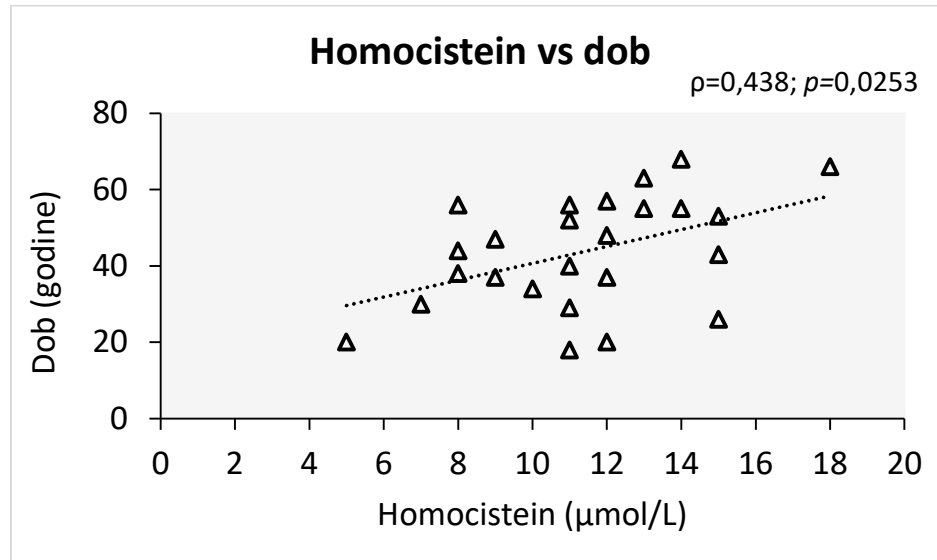


**Slika 1 – Vrijednosti homocisteina u serumu kontrolnih ispitanika te oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije (PV) ili na biološkoj terapiji (PV + biološka th)**

Vrijednosti su prikazane Box-plot (kutijastim) dijagramom s označenim medijanom, 1. i 3. kvartilom te najmanjim i najvećim vrijednostima. Razlike između skupina testirane su jednosmjernom analizom varijanci ili Kruskal – Wallisovim testom, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom. Razlike između grupa testirane su Dunnovim post hoc testom. \* PV u odnosu na kontrole, †PV + biološka th u odnosu na kontrole.



Uočena je značajnu pozitivna korelacija između koncentracije homocisteina u serumu i dobi (Pearsonov test korelacije,  $\rho = 0,438$ ,  $p = 0,0253$ ), što znači da rast koncentracije homocisteina korelira sa starosti pacijenta (Slika 2).

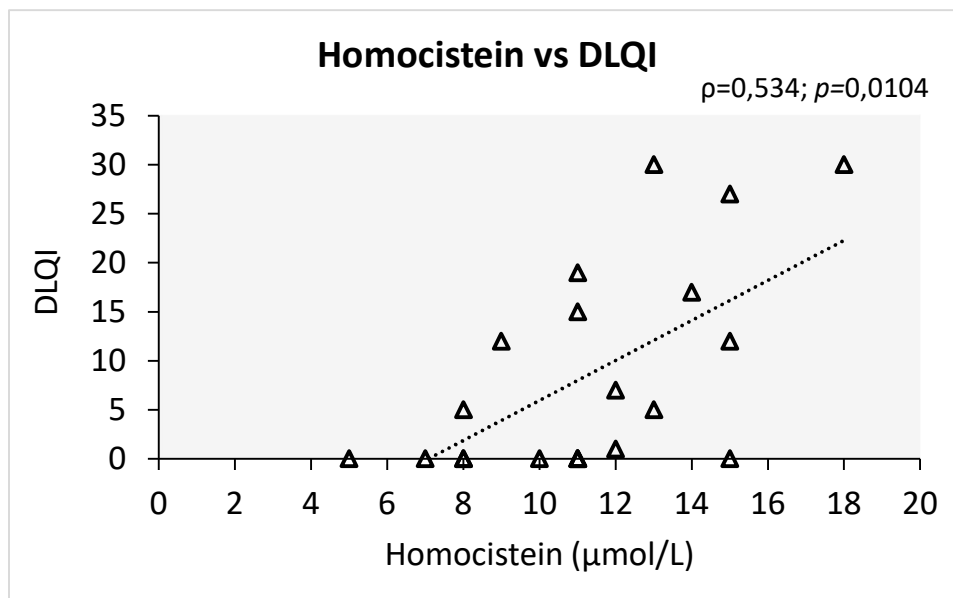


**Slika 2 – Korelacija koncentracije homocisteina u serumu i dobi ispitanika**

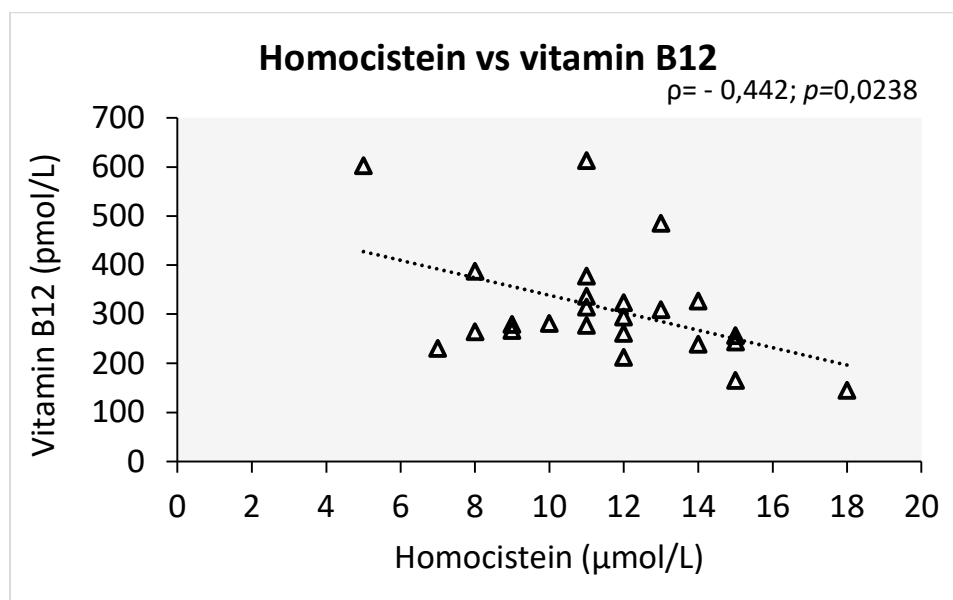
*Povezanost između zadanih varijabli testirana je Pearsonovim koeficijentom korelacije, a p vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom.*

Također uspoređujući rezultate DLQI ljestvice za određivanje kvalitete života s koncentracijama homocisteina u serumu uočili smo statistički značajnu pozitivnu povezanost tih dvaju parametara, tj. da ispitanici s višim koncentracijama homocisteina u serumu imaju veći rezultat ljestvice DLQI, odnosno nižu kvalitetu života (Pearsonov test korelacije  $\rho = 0,534$ ,  $p = 0,0104$ ; Slika 3).

Kod ispitanika je, također, primijećena statistički značajna negativna korelacija razine homocisteina i vitamina B12 (Pearsonov koeficijent korelacije;  $\rho = 0,442$ ,  $p = 0,02$ ); ispitanici s višim razinama homocisteina imaju niže razine vitamina B12 (Slika 4).



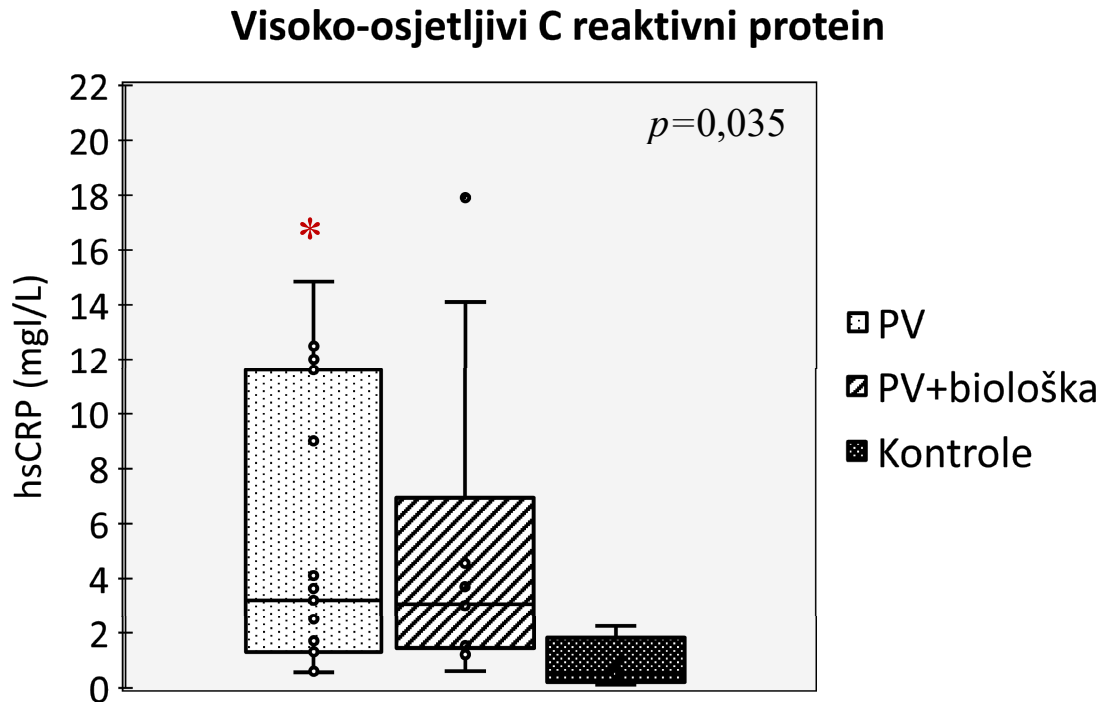
**Slika 3 – Korelacija koncentracije homocisteina u serumu i dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI od engl. *Dermatology Life Quality Index*) kod uključenih ispitanika**  
 Povezanost između zadanih varijabli testirana je Pearsonovim koeficijentom korelacije, a p vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom.



**Slika 4 – Korelacija koncentracije homocisteina i vitamina B12 u serumu ispitanika**  
 Povezanost između zadanih varijabli testirana je Pearsonovim koeficijentom korelacije, a p vrijednost manja ili jednaka 0,05 se smatrala statistički značajnom.

### 5.3. Visoko-osjetljivi CRP

Pacijenti oboljeli od vulgarne psorijaze imali su značajno više koncentracije visukoosjetljivog CRP-a (hsCRP, od engl. *high sensitive C-reactive protein*) u serumu u odnosu na ispitanike kontrolne skupine (jednosmjerna analiza varijanci;  $p = 0,035$ ; Slika 5), gdje razine hsCRP-a kod pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze bez sustavne terapije dosežu vrijednosti i do 6 puta veće od razina hsCRP-a ispitanika kontrolne skupine (Slika 5).

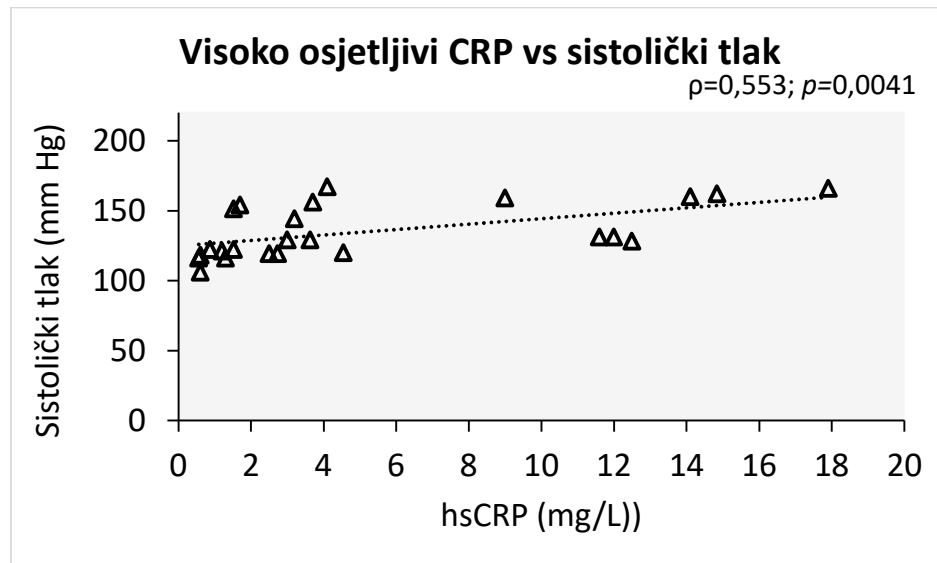


**Slika 5 – Vrijednosti visukoosjetljivog C-reaktivnog proteina u serumu kontrolnih ispitanika te oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije (PV) ili na biološkoj terapiji (PV + biološka th)**

Vrijednosti su prikazane Box-plot (kutijastim) dijagramom s označenim medijanom, 1. i 3. kvartilom te najmanjim i najvećim vrijednostima. Razlike između skupina testirane su jednosmjernom analizom varijanci ili Kruskal – Wallisovim testom, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajna. Razlike između grupa testirane su Dunnovim post hoc testom. \* PV u odnosu na kontrole

Uspoređujući razine visukoosjetljivog CRP-a s vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka uočili smo statistički značajnu pozitivnu korelaciju (Pearsonov koeficijent korelacije;  $\rho = 0,553$ ,

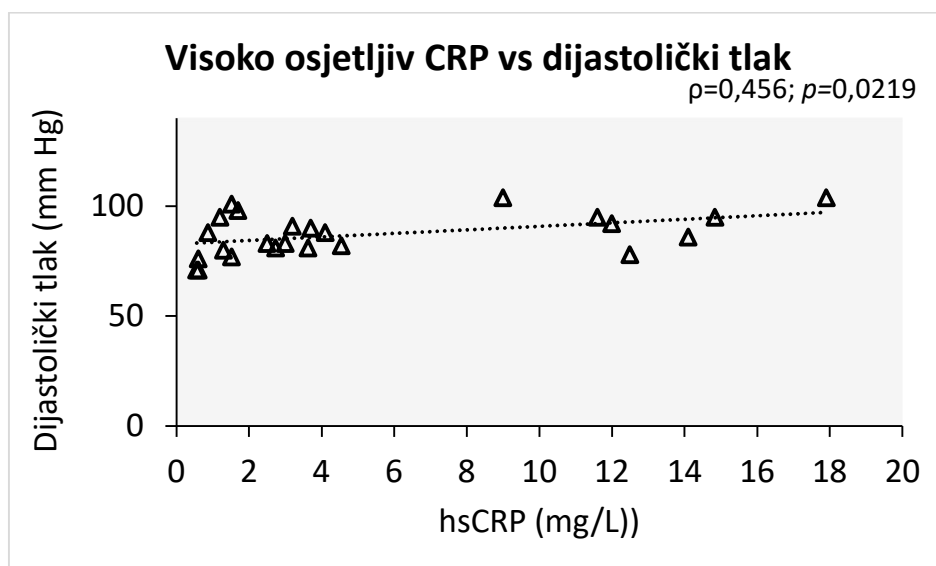
$p = 0,0041$ ), odnosno da povišenjem razine hsCRP-a raste sistolički krvni tlak (Slika 6). Također primjećujemo statistički značajnu korelaciju između vrijednosti hsCRP-a i dijastoličkog tlaka ispitanika, tj. porastom razine hsCRP-a dolazi do blagog povišenja dijastoličkog krvnog tlaka (Pearsonov koeficijent korelacije;  $\rho = 0,456$ ,  $p = 0,0219$ ; Slika 7).



**Slika 6 – Korelacija visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hsCRP od engl. *high-sensitive C-reactive protein*) i sistoličkog tlaka ispitanika**

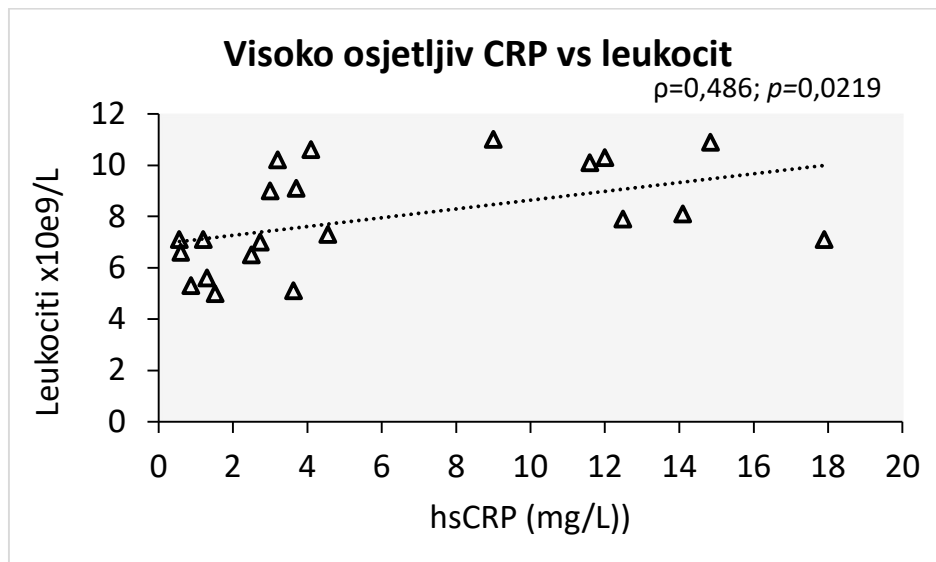
*Povezanost između zadanih varijabli testirana je Pearsonovim koeficijentom korelacije, a p vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom,  $\rho$  – Pearsonov koeficijent korelacije.*

Razine visokoosjetljivog CRP te razine leukocita u perifernoj krvi ispitanika pokazale su statistički značajnu pozitivnu korelaciju; porastom vrijednosti hsCRP-a sukladno dolazi porasta vrijednosti leukocita (Pearsonov koeficijent korelacije;  $\rho = 0,486$ ,  $p = 0,0219$ ; Slika 8).



**Slika 7 – Korelacija visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hsCRP od engl. *high-sensitive C-reactive protein*) i dijastoličkog tlaka ispitanika**

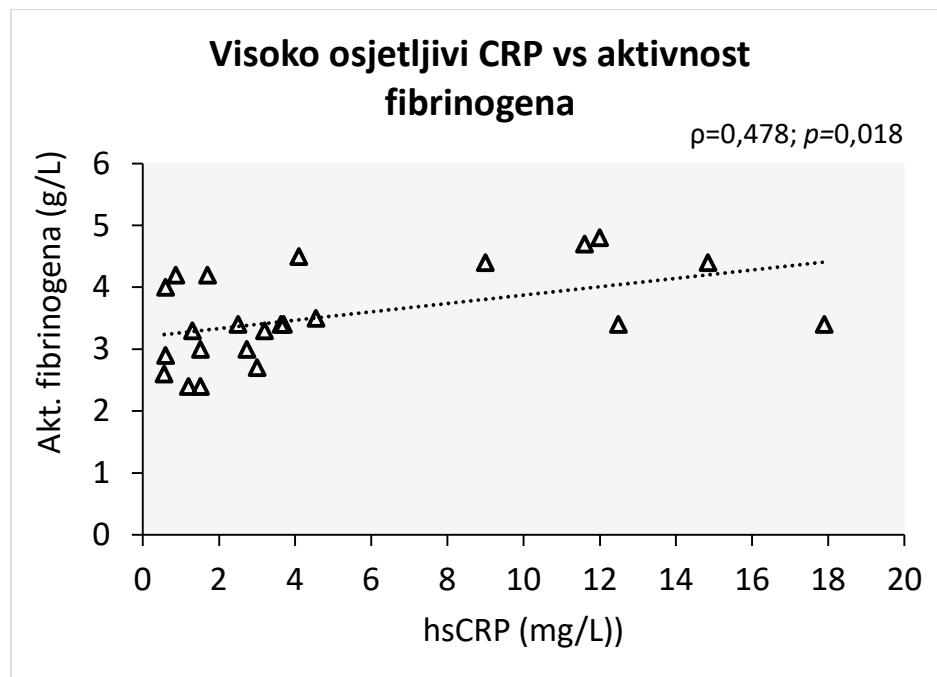
Povezanost između zadanih varijabli testirana je Pearsonovim koeficijentom korelacije, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom,  $\rho$  – Pearsonov koeficijent korelacije.



**Slika 8 – Korelacija visokoosjetljivog C reaktivnog proteina (hsCRP od engl. *high-sensitive C reactive protein*) i koncentracije leukocita u perifernoj krvi ispitanika**

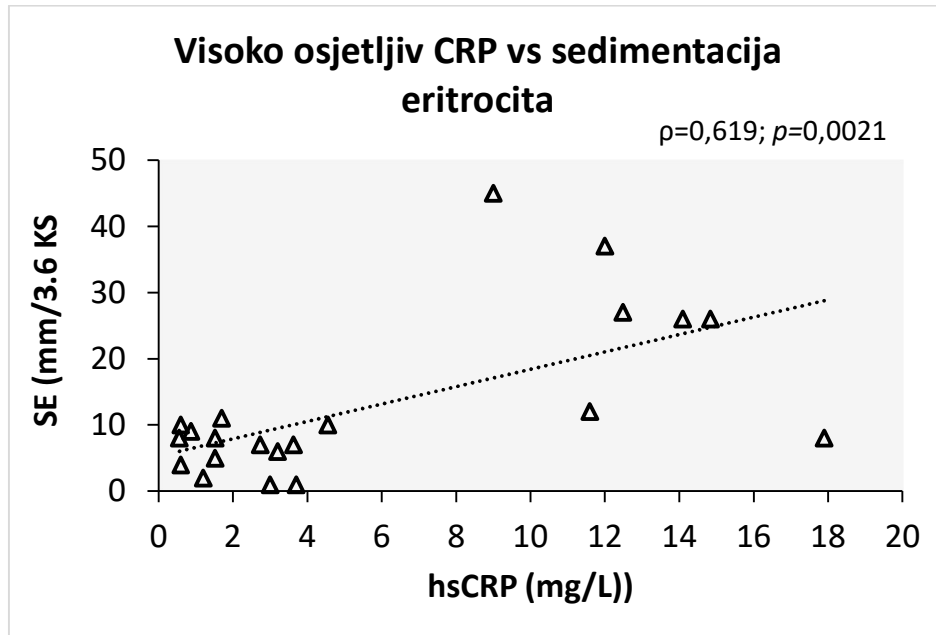
Povezanost između zadanih varijabli su testirane s Pearsonovim koeficijentom korelacije, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 se smatrala statistički značajna,  $\rho$  – Pearsonov koeficijent korelacije.

Aktivnost fibrinogena pokazala je statistički značajnu pozitivnu korelaciju s vrijednostima visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina, na način da povećanjem koncentracije hsCRP-a dolazi do povećane aktivnosti fibrinogena (Pearsonov koeficijent korelacije;  $\rho = 0,478$ ,  $p = 0,018$ ; Slika 9). Razine hsCRP-a te razine sedimentacije eritrocita pokazale su statistički značajnu pozitivnu korelaciju: porastom vrijednosti hsCRP-a dolazi do porasta sedimentacije eritrocita (Pearsonov koeficijent korelacije;  $\rho = 0,619$ ,  $p = 0,0021$ ; Slika 10).



**Slika 9 – Korelacija visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hsCRP od engl. *high-sensitive C-reactive protein*) i aktivnosti fibrinogena u plazmi ispitanika**

Povezanost između zadanih varijabli testirana je Pearsonovim koeficijentom korelacije, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom,  $\rho$  – Pearsonov koeficijent korelacije.

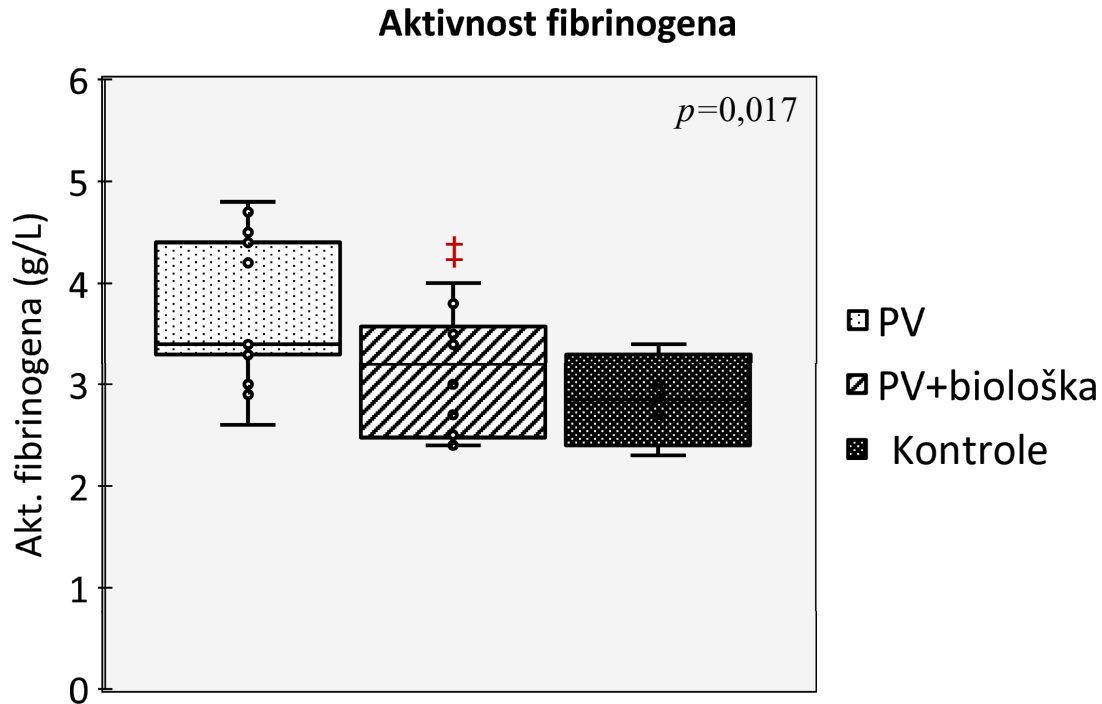


**Slika 10 – Korelacija visukoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hsCRP od engl. *high-sensitive C-reactive protein*) i sedimentacije eritrocita (SE) ispitanika**

Povezanost između zadanih varijabli testirana je s Pearsonovim koeficijentom korelacije, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom,  $\rho$  – Pearsonov koeficijent korelacije.

#### 5.4. Aktivnost fibrinogena

Uspoređujući aktivnost fibrinogena kod ispitanika s vulgarnom psorijazom bez sustavne terapije i aktivnost fibrinogena kod ispitanika s vulgarnom psorijazom na biološkoj terapiji uočili smo statistički značajne razlike (jednosmjerna analiza varijance;  $p = 0,017$ ; Slika 11). Aktivnost fibrinogena ispitanika s vulgarnom psorijazom bez sustavne terapije veća je u odnosu na ispitanike s vulgarnom psorijazom na biološkoj terapiji (jednosmjerna analiza varijance i Holm Sidak post hoc test;  $p = 0,017$ ; Slika 11).



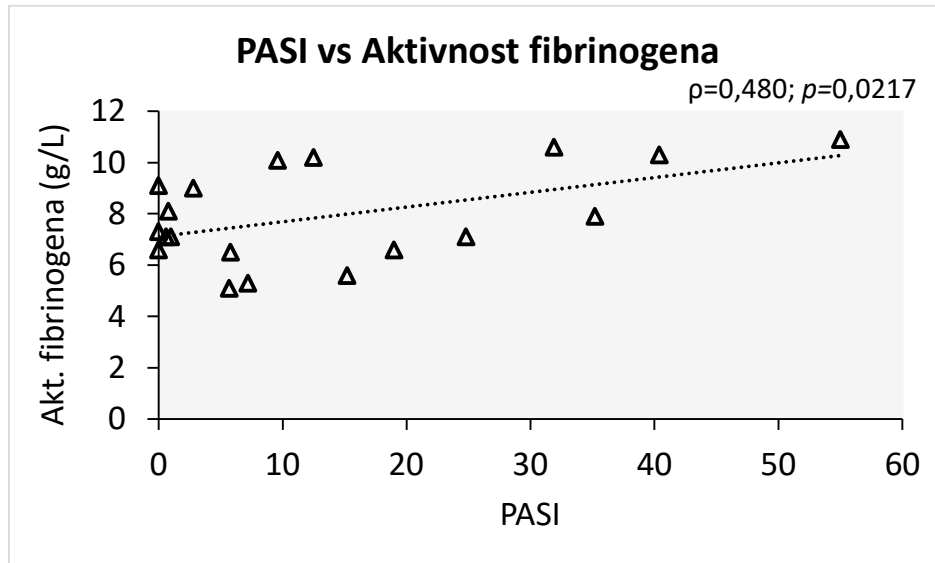
**Slika 11 – Aktivnost fibrinogena u plazmi kontrolnih ispitanika te oboljelih od plak-  
psorijaze bez sustavne terapije (PV) ili na biološkoj terapiji (PV + biološka th)**

Vrijednosti su prikazane Box-plot (kutijastim) dijagramom s označenim medijanom, 1. i 3. kvartilom te najmanjim i najvećim vrijednostima. Razlike između skupina testirane su jednosmjernom analizom varijanci ili Kruskal – Wallisovim testom, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom. Razlike između grupa testirane su Holm-Sidak post hoc testom. ‡PV + biološka th u odnosu na PV

Indeks proširenosti i težine psorijaze (PASI) pokazao je statistički značajnu pozitivnu povezanost s aktivnošću fibrinogena (Pearsonov koeficijent korelacije;  $\rho = 0,480$ ,  $p = 0,0217$ , Slika 12), ispitanici s većim PASI-rezultatom imaju povećanu aktivnost fibrinogena (Slika 12).

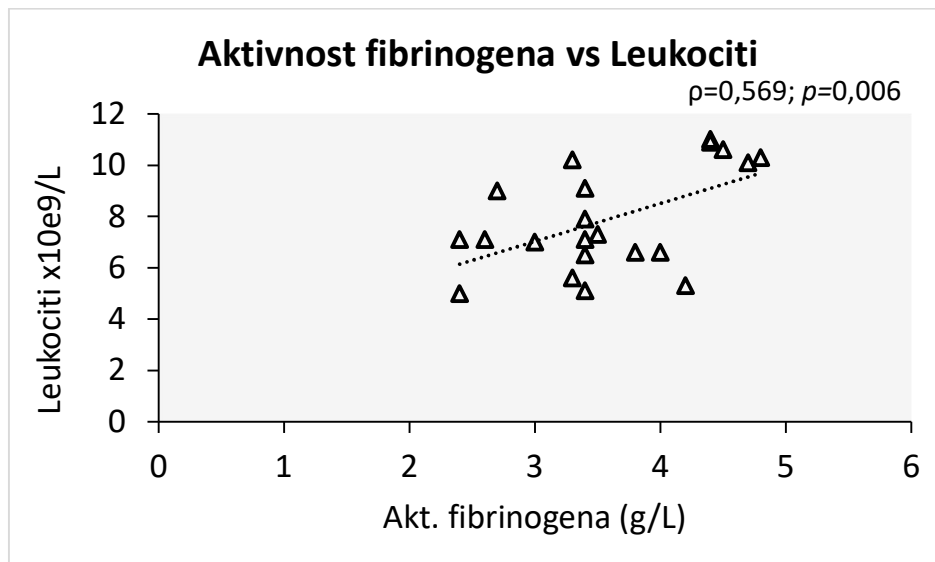
Povezanost aktivnosti fibrinogena i razine leukocita također se pokazala statistički značajnom (Pearsonov koeficijent korelacije;  $\rho = 0,569$ ,  $p = 0,006$ , Slika 14) te je povećana aktivnost fibrinogena udružena s povišenim vrijednostima leukocita (Slika 14).





**Slika 12 – Korelacija indeksa proširenosti i težine psorijaze (PASI od engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) s aktivnošću fibrinogena u plazmi ispitanika**

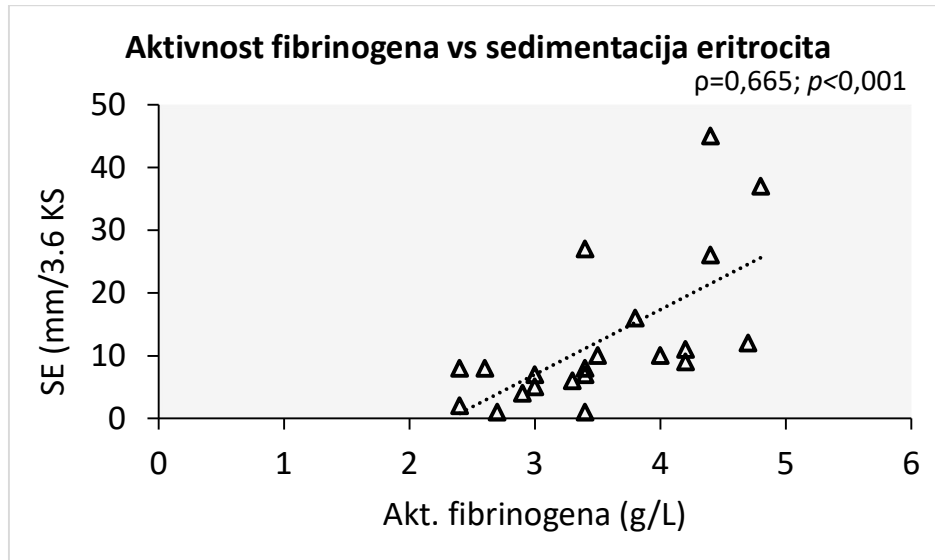
Povezanost između zadanih varijabli testirana je Pearsonovim koeficijentom korelacije, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom,  $\rho$  – Pearsonov koeficijent korelacije.



**Slika 14 – Korelacija aktivnosti fibrinogena i koncentracije leukocita u perifernoj krvi ispitanika**

Povezanost između zadanih varijabli testirana je Pearsonovim koeficijentom korelacije, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom,  $\rho$  – Pearsonov koeficijent korelacije.

Slična pozitivna povezanost također je uočena između aktivnosti fibrinogena i sedimentacije eritrocita (Pearsonov koeficijent korelacije;  $\rho = 0,665$ ,  $p < 0,001$ ), gdje je povišena vrijednost sedimentacije eritrocita udružena s povišenom aktivnosti fibrinogena (Slika 13).

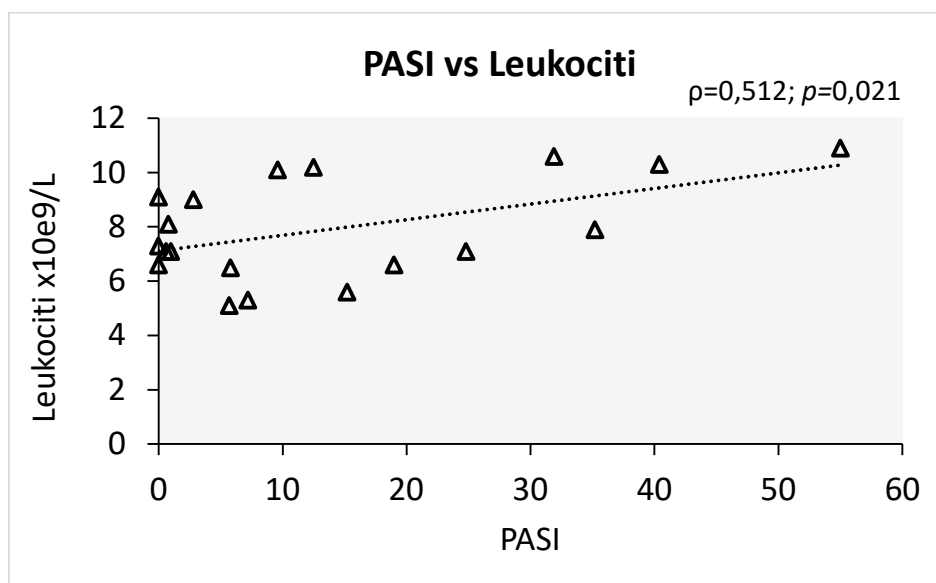


**Slika 14 – Korelacija aktivnosti fibrinogena i sedimentacije eritrocita ispitanika**

*Povezanost između zadanih varijabli su testirane s Pearsonovim koeficijentom korelacije, a p vrijednost manja ili jednaka 0,05 se smatrala statistički značajna,  $\rho$  – Pearsonov koeficijent korelacije.*

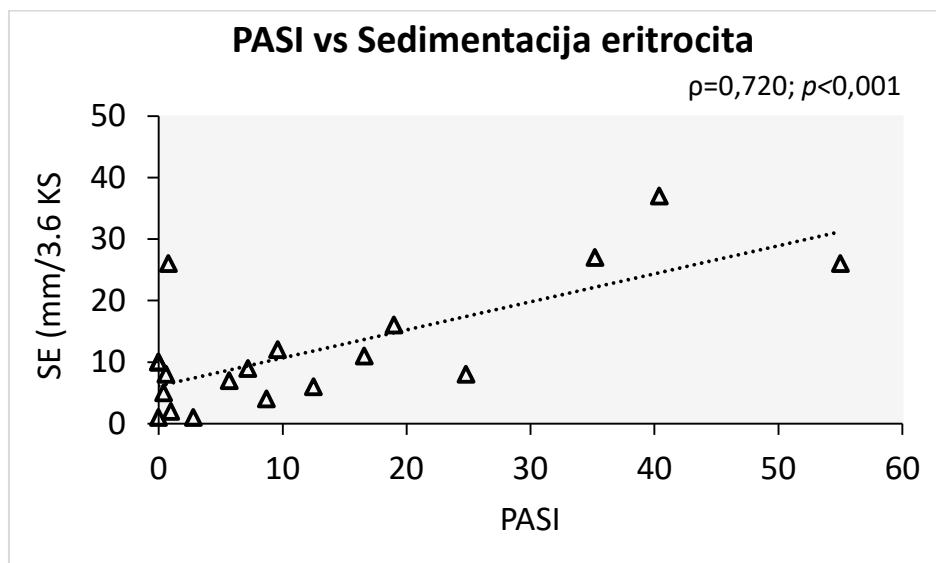
### 5.5. Povezanost težina i proširenosti bolesti s upalnim parametrima

Indeks proširenosti i težina psorijaze (PASI) pokazao je značajnu pozitivnu povezanost s koncentracijom leukocita u perifernoj krvi (Pearsonov koeficijent korelacije;  $\rho = 0,512$ ,  $p = 0,021$ , Slika 15), gdje su ispitanici s većim PASI-rezultatom imali veće vrijednosti leukocita u perifernoj krvi (Slika 15). Upalni parametar koji je također pokazao značajnu povezanost s PASI-indeksom jest sedimentacija eritrocita (Pearsonov koeficijent korelacije;  $\rho = 0,720$ ,  $p < 0,001$ ; Slika 16); ispitanici s većim vrijednostima PASI-indeksa imaju veće vrijednosti sedimentacije eritrocita (Slika 16).



**Slika 15 – Korelacija indeksa proširenosti i težine psorijaze (PASI od engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) s koncentracijom leukocita u perifernoj krvi ispitanika**

Povezanost između zadanih varijabli su testirana je Pearsonovim koeficijentom korelacije, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom,  $\rho$  – Pearsonov koeficijent korelacije.



**Slika 16 – Korelacija indeksa proširenosti i težine psorijaze (PASI od engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) sa sedimentacijom eritrocita**

Povezanost između zadanih varijabli su testirana je Pearsonovim koeficijentom korelacije, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom,  $\rho$  – Pearsonov koeficijent korelacije.

## 6. RASPRAVA

Psorijaza je bolest koja je rijetko opasna po život, međutim zbog svoje patohistološke, imunopatološke pozadine te psihološkog učinka ima, nepovoljno utječe na bolesnika. Bolesnici sa psorijazom nisu samo dermatološki pacijenti, dokazana je povezanost psorijaze s razvojem artritisa, depresije, upalnim bolestima crijeva te kardiovaskularnim bolestima. Svi navedeni komorbiditeti povezani su s kroničnim upalnim statusom psorijaze (39). Razvojem biološke terapije i njenom uporabom kod pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze liječenje je postalo iznimno uspješno jer većina pacijenata postiže čistu ili gotovo čistu kožu. Osim toga, uspješna kontrola upalnih promjena na koži reflektira se i u smanjenju kronične sustavne upale, pa se očekuje i značajan pozitivni učinak na razvoj komorbiditeta kod psorijatičara (40). Međutim, s obzirom na to da je iskustvo primjene biološke terapije kod pacijenata sa psorijazom relativno kratko, nije u potpunosti razjašnjen njezin učinak na razvoj kardiovaskularnih i ostalih komorbiditeta. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinak biološke terapije na razine upalnih parametara i kardiovaskularnih biomarkera (homocistein, aktivnost fibrinogena, hsCRP, kolesterol), odnosno na razvoj komorbiditeta te kvalitetu života pacijenata oboljelih od plak-psorijaze.

### 6.1. Karakteristike ispitanika uključenih u studiju

Istraživanje je provedeno na 36 ispitanika od kojih je 72 % muškaraca te 28 % žena. Srednja dob ispitanika svih triju skupina bila je 40 godina. Prema literaturi psorijaza nastaje prije ili nakon četrdesete godine života, s češćim razvojem bolesti u dobi između 16. i 22. godine, druga je najčešća dob razvoja između 57. i 60. godine (41). Sukladno literaturi i očekivanom terapijskom odgovoru na biološku terapiju, uočili smo značajno niže vrijednosti PASI i DLQI ljestvica u PV + biološka th skupini ispitanika u odnosu na PV skupinu, te su te vrijednosti bile usporedive s vrijednostima kontrolne skupine. Prema studiji provedenoj u Australiji na 124 ispitanika, vrijednosti DLQI ljestvice snizile su se kod pacijenata na biološkoj terapiji, osobito pri primjeni infliksimaba (42). Niže razine rezultata PASI ljestvice kod pacijenata na biološkoj terapiji, uspoređene su s rezultatima trogodišnje nizozemske studije u kojoj se pacijentima na biološkoj terapiji PASI rezultat poboljšao za 57 % nakon 24 tjedna terapije etanerceptom (43). Frieder i suradnici također su utvrdili veliki potencijal bioloških

lijekova za poboljšanje svakodnevne kvalitete života pacijenata oboljelih od psorijaze te boljeg kliničkog odgovora PASI rezultata u usporedbi s tradicionalnom sustavnom terapijom (44). Od biokemijskih parametara statistički značajna razlika primijećena je kod vrijednosti visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (Kruskal – Wallisov test;  $p = 0,035$ ; Tablica 2), gdje su razine hsCRP-a kod ispitanika PV skupine, odnosno pacijenata oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije te kod pacijenata oboljelih od plak-psorijaze na biološkoj terapiji povišene u odnosu na kontrolnu skupinu. Taj rezultat sličan je tajlandskom istraživanju gdje je skupina ispitanika s plak-psorijazom imala povišene razine hsCRP-a u odnosu na kontrolnu skupinu ( $p < 0,001$ ) (45).

U našoj studiji aktivnost fibrinogena bila je povišena u skupinama pacijenata oboljelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika, neovisno o vrsti terapije. U Grčkoj studiji iz 2011. godine također su pronađene blago povišene razine aktivnosti fibrinogena kod psorijatičara, što se dovodi u vez s hiperkoagulabilnošću i povećanom incidencijom trombotskih slučajeva kod oboljelih od plak-psorijaze (46). Nepostojanje razlika među skupinama kod ostalih biokemijskih parametara u skladu je s rezultatima istraživanja svjetskih studija (47).

## 6.2. Homocistein

Uspoređujući razine homocisteina između pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze te kontrolne skupine dobivena je statistički značajna razlika. Takav rezultat odgovara rezultatu meta-analize Tsai TY i suradnika u kojoj su pacijenti oboljeli od psorijaze imali znatno veće koncentracije homocisteina u serumu od ispitanika kontrolne skupine (48). Značajno veće razine homocisteina autori su pronašli u 18 od 24 studije te veću prevalenciju hiperhomocisteinemije u sedam studija.

Prema rezultatima našeg istraživanja, razine homocisteina povišene su kod pacijenata s višom životnom dobi. Taj rezultat odgovara rezultatu studije iz 2018. godine u kojoj su autori prikazali kako su razine homocisteina veće kod starijih pacijenata te da bi vrijednosti tog parametra trebale biti dobno prilagođene kako bi bile prikladnije kao neovisni prediktori smrti uzrokovane kardiovaskularnim bolestima (49).

Povišene razine homocisteina statistički značajno korelirale su s visokim rezultatima DLQI ljestvice, čije vrijednosti  $> 10$  označavaju stupanj bolesti koji zahtijeva sustavnu terapiju. Nije

pronađena konkretna literatura koja uspoređuje te dvije varijable, međutim prema studiji Giannonija i sur. povišene razine homocisteina koreliraju s razinom težine bolesti određenoj prema PASI ljestvici (50). Turska studija iz 2009. godine također pokazuje poveznicu između težine bolesti mjerene PASI ljestvicom i razina homocisteina (51). Iako u literaturi nisu pronađene konkretne povezanosti između razina homocisteina te rezultata DLQI ljestvice, u istraživanju Heredia i suradnika pokazana je snažna korelacija u rezultatima PASI i DLQI ljestvice (52).

Korelacija razine homocisteina s vitaminom B12 koja je dobivena u ovom istraživanju sukladna je rezultatima dobivenima u istraživanju Giannonija i sur., gdje uslijed sniženih vrijednosti vitamina B12 dolazi do povišenih razina homocisteina. Snižene razine vitamina B12 kao i folne kiseline kod pacijenata sa psorijazom objašnjavaju se povećanom potrebom za vitaminima od strane psorijatično promijenjenih proliferirajućih keratinocita (50).

### **6.3. Visokoosjetljivi C-reaktivni protein**

Visokoosjetljivi C-reaktivni protein u ovom je istraživanju značajno povišen kod pacijenata oboljelih od plak-psorijaze u odnosu na kontrole. Takav rezultat istraživanja sukladan je talijanskom istraživanju gdje su pacijenti s aktivnom plak-psorijazom također imali povišene vrijednosti hsCRP-a u odnosu na kontrole te navode kako njihovi rezultati odgovaraju prethodnim istraživanjima (53).

Rezultati naše studije pokazali su pozitivnu korelaciju povišene razine hsCRP-a s povišenim sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom, iako u literaturi nisu pronađeni konkretni podaci utjecaja vrijednosti hsCRP-a na krvni tlak oboljelih. Određene studije pokazale su povezanost povišenih vrijednosti tog parametra i promjena na endotelu krvnih žila. Također, hsCRP služi kao prediktor ranog starenja krvnih žila (54).

Statistički značajna pozitivna korelacija razine hsCRP-a i leukocita u perifernoj krvi uočena je u našoj studiji. U skladu s rezultatima istraživanja provedenog u Turskoj na 138 ispitanika sa psorijazom, u ovom istraživanju također je uočena pozitivna korelacija razine bijelih krvnih stanica i hsCRP-a u perifernoj krvi (55). Coimbra i suradnici utvrdili su da razine CRP-a pozitivno koreliraju s PASI rezultatom, ukupnim brojem leukocita, neutrofila i produktima njihove aktivacije (56).

U provedenom istraživanju pokazali smo statistički značajnu korelaciju između aktivnosti fibrinogena s vrijednostima hsCRP-a, međutim u literaturi nisu pronađeni takvi podatci. Studija Kanelleasa i suradnika pokazala je kako navedeni parametri na sličan način reflektiraju težinu bolesti s obzirom na rezultat PASI ljestvice (46).

Posljednja pozitivna korelacija hsCRP-a dobivena našom studijom jest sa sedimentacijom eritrocita. Oba parametra, s aktivnosti fibrinogena, mogu se koristiti kao pokazatelji ozbiljnosti bolesti kao i pokazatelji učinkovitosti biološke terapije (46). Međutim, u literaturi nije pronađena precizna korelacija tih dvaju parametara kod pacijenata oboljelih od psorijaze. Ipak studije su pokazale kako su vrijednosti hsCRP-a povišene kod pacijenata sa psorijazom kao i kod pacijenta sa psorijatičnim artritismom, dok su vrijednosti sedimentacije eritrocita znatno više kod pacijenata sa psorijatičnim artritismom (36, 59, 60).

#### **6.4. Aktivnost fibrinogena**

Aktivnost fibrinogena ispitanika s vulgarnom psorijazom bez sustavne terapije veća je u odnosu na ispitanike s vulgarnom psorijazom na biološkoj terapiji i kontrolnu skupinu u ovom istraživanju. Takav rezultat nije u skladu s pronađenom literaturom, naime u istraživanju Gisondia i suradnika vrijednosti fibrinogena bile su jednake kod pacijenata sa psorijazom i kontrolne skupine (53). Međutim studija iz 2004. godine pokazuje rezultate sukladne rezultatu ovog istraživanja, tj. povećane vrijednosti aktivnosti fibrinogena u plazmi kod pacijenata oboljelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu skupinu (57).

Prema ovom istraživanju postoji statistički značajna pozitivna povezanost indeksa proširenosti i težine psorijaze (PASI) s aktivnosti fibrinogena. Istovjetne rezultate iznosi i studija iz 2011. godine u kojoj je također prikazna pozitivna korelacija tih dvaju parametara (46).

Također, u ovom istraživanju uočili smo statistički značajnu pozitivnu povezanost između aktivnosti fibrinogena s razinama leukocita u perifernoj krvi, međutim nisu pronađene studije koje su u skladu s tim rezultatom. Ipak istraživanje provedeno na 79 ispitanika pokazalo je pozitivnu povezanost između aktivnosti fibrinogena te plazmatske polimorfonuklearne leukocitne elastaze, međutim samo u aktivnoj fazi bolesti. Polimorfonuklearni leukociti su koji su aktivirani u perifernoj krvi bolesnika oboljelih od psorijaze (58).

Nadalje, naše istraživanje pokazalo je značajnu povezanost aktivnosti fibrinogena i sedimentacije eritrocita, a literatura sa sličnim rezultatima nije pronađena.

#### **6.5. Povezanost težine i proširenosti bolesti s upalnim parametrima**

PASI metoda široko je korištena metoda za određivanje težine bolesti na temelju opsega psorijatičnih lezija te pridruženog eritema, induracije i ljuskanja kože. U Grčkoj studiji iz 2011. godine pokazali su značajnu korelaciju PASI rezultata s dvama upalnim parametrima; hsCRP-om te aktivnosti fibrinogena (46). Našom studijom uočili smo značajnu povezanost indeksa proširenosti i težine psorijaze s koncentracijom leukocita u perifernoj krvi. Korejska je studija, međutim, prikazala pozitivnu korelaciju PASI rezultata s omjerom neutrofila naspram limfocita. Taj se rezultat može uzeti kao rezultat sukladan našem istraživanju (59). Posljednji upalni parametar koji je u ovoj studiji pokazao značajnu korelaciju s PASI indeksom jest sedimentacija eritrocita. Taj rezultat nije u skladu s rezultatima studije provedene na 60 pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze gdje porast vrijednosti sedimentacije eritrocita nije pokazao značajnu korelaciju s PASI rezultatom, međutim ova studija je pokazala povišene vrijednosti sedimentacija eritrocita kod pacijenata sa psorijazom u odnosu na kontrole (47).



## 7. ZAKLJUČCI

Na temelju dobivenih rezultata u provedenom istraživanju mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Razine visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina više su kod pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika, neovisno o uključenoj sustavnoj (biološkoj) terapiji.
- Pacijenti oboljeli od vulgarne psorijaze bez sustavne terapije i pacijenti oboljeli od vulgarne psorijaze na biološkoj terapiji imaju značajno više razine homocisteina u serumu u odnosu na kontrolnu skupinu.
- Aktivnost fibrinogena značajno je manja u skupini pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze koji primaju biološku terapiju u odnosu na psorijatičare bez sustavne terapije.
- Vrijednosti indeksa proširenosti i težine psorijaze (PASI, engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) značajno su više kod pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze bez sustavne terapije u odnosu na pacijente oboljele od psorijaze na biološkoj terapiji, kod kojih su zabilježene vrijednosti kao kod kontrolnih ispitanika, što govori u prilog iznimno dobrog terapijskog učinka biološke terapije u liječenju umjereno teške do teške vulgarne psorijaze.
- Indeks proširenosti i težine psorijaze (PASI, engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) pokazao je pozitivnu korelaciju s koncentracijom leukocita u perifernoj krvi ispitanika, sedimentacijom eritrocita te s aktivnošću fibrinogena u plazmi ispitanika.
- Unatoč iznimno dobrom terapijskom odgovoru bioloških lijekova na upalne promjene na koži (objektivizirano nižim vrijednostima PASI i DLQI), kod pacijenata iz skupine psorijatičara na biološkoj terapiji i dalje uočavamo više vrijednosti homocisteina i hsCRP-a, što upućuje na povećani rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti.
- Pozitivni učinak biološke terapije kod pacijenata s vulgarnom psorijazom uočen je u slučaju aktivnosti fibrinogena, koja je kod njih snižena i sugerira smanjenu hiperkoagulabilnost u odnosu na psorijatičare koji se ne liječe sustavnom terapijom.

## 8. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Odrediti razine homocisteina i visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hsCRP) kod (1) pacijenata bez sustavne terapije (PV), (2) pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze na biološkoj terapiji (PV + biološka th) te zdravih ispitanika (kontrola). Procijenjena je težina kliničke slike oboljelih od psorijaze te njezin odnos sa serumskim razinama homocisteina, hsCRP-a, antropometrijskim parametrima, hematološkim i biokemijskim mjerama.

**USTROJ STUDIJE:** istraživanje parova.

**ISPITANICI I METODE:** Istraživanje je provedeno na 36 pacijenata liječenih u Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC-a Osijek. Klinička procjena aktivnosti bolesti učinjena je pomoću indeksa težine i ozbiljnosti bolesti (PASI). Nakon toga prikupljena je venska krv za određivanje biokemijskih i hematoloških parametara te učinjena antropometrijska mjerenja.

**REZULTATI:** Razine hsCRP-a više su kod psorijatičara u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika, neovisno o uključenoj sustavnoj terapiji te pozitivno koreliraju sa sistoličkim i dijastoličkim tlakovima, sedimentacijom eritrocita i brojem leukocita u perifernoj krvi. Razine homocisteina bile su značajno više u PV i PV + biološka th skupinama ispitanika u odnosu na kontrolu. Uočili smo pozitivnu korelaciju koncentracije homocisteina s dobi, a negativnu s koncentracijom vitamina B12. Aktivnost fibrinogena bila je značajno manja u PV + biološka th skupini u odnosu na ispitanike u PV skupini uz pozitivnu povezanost s upalnim parametrima.

**ZAKLJUČAK:** Unatoč iznimno dobrom terapijskom učinku bioloških lijekova na upalne promjene u koži, u PV + biološka th skupini ispitanika i dalje uočavamo više vrijednosti homocisteina i hsCRP-a, što upućuje na održan povećani rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Nasuprot tome aktivnost fibrinogena kod njih snižena je i sugerira smanjenu hiperkoagulabilnost u odnosu na psorijatičare bez sustavne terapije.

*Ključne riječi: psorijaza, homocistein, hsCRP, aktivnost fibrinogena*

**9.SUMMARY****EFFECT OF BIOLOGIC THERAPY ON THE VALUES OF HOMOCYSTEIN AND HIGH - SENSITIVITY C REACTIVE PROTEIN IN THE SERUM OF PATIENTS WITH VULGAR PSORIASIS**

**OBJECTIVES:** The aim of this study was to determine the levels of homocysteine and high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) in (1) patients vulgaris without systemic therapy (PV), (2) patients with psoriasis on biological therapy (PV + biological th) and healthy subjects (controls). The severity of the clinical features of psoriasis patients and its relationship with serum homocysteine levels, hsCRP, anthropometric parameters, hematological and biochemical levels were assessed.

**STUDY DESIGN:** case-control study

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The study was conducted on 36 patients treated at the Department of Dermatology and Venereology, University Hospital Center Osijek. Clinical assessment of disease activity was performed using the Psoriasis Area Severity Index (PASI). After that, venous blood was used to determine biochemical and hematological parameters and anthropometric measurements were performed.

**RESULTS:** hsCRP levels are higher in psoriatic patients compared to the control group of healthy subjects, regardless of the systemic therapy involved, and are positively correlated with systolic and diastolic pressures, erythrocyte sedimentation rate, and peripheral blood leukocyte count. Homocysteine levels were significantly higher in the PV and PV + biological th groups of patients compared to controls. We observed a positive correlation of homocysteine concentration with age, and a negative correlation with vitamin B12 concentration. Fibrinogen activity was significantly lower in the PV + biological th group compared to the PV group, with a positive correlation with inflammatory parameters.

**CONCLUSION:** Despite the extremely positive therapeutic effect of biological drugs on inflammatory changes in the skin, in the PV + biological th group we still observe higher values of homocysteine and hsCRP, which indicates a sustained increased risk of developing cardiovascular disease. In contrast, fibrinogen activity was reduced and suggested reduced hypercoagulability compared to psoriatic patients without systemic therapy.

*Key words: psoriasis, homocysteine, hsCRP, fibrinogen activity*

**10. LITERATURA**

1. Basta –Juzbašić A. i suradnici Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. Ljubenic, M, Lazarevic, V, Golubovic, M, Binic I. Integrative Approach to Psoriasis Vulgaris. *Holistic Nursing Practice*, 2017., 1.
3. Griffiths C E ,Barker J N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007. 370(9583), 263–271.
4. Boehncke W H, Schön M P. Psoriasis. *The Lancet*. 2015. 386(9997), 983–994.
5. Rendon A , Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019. 23;20(6):1475.
6. Prinz J C. Autoimmune aspects of psoriasis: Heritability and autoantigens. *Autoimmunity Reviews*.2017. 16(9), 970–979.
7. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. 20(18), 4347.
8. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu RevImmunol* .2014. 32: 227–55. 2. Perera GK, DiMeglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu*
9. Kim J, Krueger J G. The Immuno pathogenesis of Psoriasis. *Dermatologic Clinics*. 2015. 33(1), 13–23.
10. Hawkes J E, Yan B Y, Chan T C, Krueger J G. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *The Journal of Immunology*.2018. 201(6), 1605–1613.
11. Georgescu S-R, Tampa M, Caruntu C, Sarbu M-I, Mitran C-I, Mitran M-I. Neagu, M. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. 20(3), 739.
12. Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*.2018. 54(1), 102–113.
13. Lu, J.; Ding, Y.; Yi, X.; Zheng, J. CD19+ B cell subsets in the peripheral blood and skin lesions of psoriasis patients and the ircorrelations with disease severity. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2016, 49, e5374.
14. Kaufman B P, Alexis A F. Psoriasis in Skin of Color: Insights into the Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment of Psoriasis in

- Non-White Racial/Ethnic Groups. *American Journal of Clinical Dermatology*.2017. 19(3), 405–423.
15. Feroze K. The Dermoscopic Auspitz Sign. *Indian Dermatol Online Journal*. 2018. 9(4):290-291.
16. Carvalho A V E, de Romiti R, Souza C, da S Paschoal R S, ... Milman L de M. . Psoriasis comorbidities: complications and benefits of immunobiological treatment. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2016. 91(6), 781–789.
17. Hu S, Lan C-C E. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*.2017;18(10), 2211.
18. Furue M, Tsuji G, Chiba T, Kadono T. Cardiovascular and Metabolic Diseases Comorbid with Psoriasis: Beyond the Skin. *Internal Medicine*. 2017;56(13),1613–1619.
19. Drvar D L, Vlahinić T, Maleš Ž, Turčić P, Čeović, R. A modern approach to the treatment of plaque psoriasis. *Acta Pharmaceutica*. 2019: 69(4), 511–523.
20. Rendon A, Schäke K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019: 23;20(6):1475.
21. Gisoni P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 16;18(11):2427
22. Hawkes J E, Chan T C, Krueger J G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.2017; 140(3), 645–653.
23. Kim H J, Lebwohl M G. Biologics and Psoriasis. *Dermatologic Clinics*.2018;07.004
24. Campanati A, Paolinelli M, Diotallevi F, Martina E, Molinelli E, Offidani A. Pharmacodynamics OF TNF  $\alpha$  inhibitors for the treatment of psoriasis .*Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; Nov;15(11):913-925.
25. Katzung B G. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
26. Ergen E N, Yusuf N. Inhibition of interleukin-12 and/or interleukin-23 for the treatment of psoriasis: What is the evidence for an effect on malignancy?. *Experimental Dermatology*. 2018; 27(7), 737–747.
27. Ganguly P, Alam S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015; 14: 6.

28. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999;354:407–13.
29. Baszczuk A, Kopczynski Z. Hyperhomocysteine miain patients with cardiovascular disease [Abstract]. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014;68:579.
30. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR mutations. *Circulation*. 2015;132:e6-9.
31. Wang W-M, Jin H-Z. Homocysteine: A Potential Common Route for Cardiovascular Risk and DNA Methylationin Psoriasis. *Chin Med J (Eng)*. 2017; 130(16): 1980–1986.
32. Murray R K, Bender D A, Botham K M, Kennelly PJ , Rodwell V W, Weil P A. Harperova ilustrirana biokemija. 28. Izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
33. Moutachakkir M, Lamrani Hanchi A, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Immuno analytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017 ;75(2):225-229.
34. Peisajovich A, Marnell L, Mold C, DuClos TW. C-reactive protein at the interface between innate immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol* 2008 ; 4 : 379-90.
35. Ridker PM. A Test inContext: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 16;67(6):712-723.
36. Santaniemi M, Ukkola O, Malo E, Bloigu R, Kesäniemi Y A. Metabolic syndrome in the prediction of cardiovascular events: the potential additive role of hsCRP and adiponectin. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013; 21(10), 1242–1248.
37. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 6. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
38. Ivanković D. i sur. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
39. de Oliveira MFSP, de Rocha B, de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015;90(1), 9–20.
40. Torii H, Terui T, Matsukawa M, i sur. Safety profiles and efficacy of infliximab therapy in Japanese patients with plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis, pustular psoriasis or psoriatic erythroderma: results from the prospective post-marketing surveillance. *J Dermatol*. 2016; 43:767-778.
41. Queiro R, Tejón P, Alonso S, Coto P. Age at diseaseonset: a keyfactor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology*. 2013; 53(7), 1178–

42. Norris D, Photiou L, Tacey M, Dolianitis C, Varigos G, Foley P, Baker C. (2017). Biologics and dermatology life quality index (DLQI) in the Australasian psoriasis population. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017;28(8), 731–736.
43. Driessen RJB, Boezeman JB, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *British Journal of Dermatology*. 2009;160(3), 670–675.
44. Frieder J, Kivelevitch D, Fiore CT, Saad S, Menter A. The impact of biological agents on health-related quality of life outcomes in patients with psoriasis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017;14(1),1–19.
45. Uaratanawong R, Uaratanawong S, Chunhasewee C, Chawvavanich P. High Sensitivity C-Reactive Protein Level and Psoriasis Severity in Thai Patients. *J Med AssocThai*. 2016 Sep;99(9):1039-45.
46. Kanelleas A i sur. The role of inflammatory markers in assessing disease severity and response to treatment in patients with psoriasis treated with etanercept. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011; 36(8), 845–850.
47. Moustafa1 YM, Elsaied1 MA, Abd-Elaaty2 EM, Elsayed1 RA. Evaluation of serum adenos in edeaminase and inflammatory markers in psoriatic patients 2019;64(3),207-212.
48. Tsai TY, Yen H, Huang YC. Serum homocysteine, folate, and vitamin B12 levels in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2018; 392-9.
49. Jud P, Hafner F, Verheyen N, Gary T, Meinitzer A, Brodmann M, i sur. Age-dependent effects of homocysteine and dimethylarginines on cardiovascular mortality in claudicant patients with lower extremity arterial disease. *Heartand Vessels*. 2018; 33(12):1453-1462.
50. Giannoni M, Consales V, Campanati A, Ganzetti G, Giuliodori K, Postacchini V, i sur. Homocysteine plasma levels in psoriasis patients: our experience and review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015; 29(9), 1781–1785.
51. Çakmak S, GülKılıç C, Gönül M, Soylu S, Kılıç A. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009; 23(3), 300–303.

52. Herédi E, Rencz F, Balogh O, Gulácsi L, Herszényi K, HollóP, i sur. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *The European Journal of Health Economics*. 2014; 15(S1), 111–119.
53. Gisondi P, Malerba M, Malara G, Guerra AP, Sala R, Radaeli A, i sur. C-Reactive Protein and Markers for Thrombophilic Patients with Chronic Plaque Psoriasis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2010; 23(4), 1195–1202.
54. Mozos I, Jianu D, Gug C, Stoian D. Links between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Pulse Wave Analysis in Middle-Aged Patients with Hypertension and High Normal Blood Pressure. *Disease Markers*. 2019; 1–9.
55. Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2013; 33(3), 223–227.
56. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, i sur. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:789–796.
57. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(5), 917–928.
58. Örem, A., Değer, O., Çimşit, G., & Bahadır, S. Plasma polymorphonuclear leukocyte elastase levels and its relation to disease activity in psoriasis. *Clinica Chimica Acta*. 1997; 264(1), 49–56.
59. Kim DS i sur. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *The Journal of Dermatology*. 2015; 43(3), 305–310.
60. Akdoğan, N., Dogan, S., & Atakan, N. (2019). Long-term effects of biologic therapies on peripheral blood eosinophils in patients with psoriasis: A 3-year single-centre study. *Journal of Dermatological Treatment*, 1–20.



## 11. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Morena Čorić

Adresa: Sjenjak 93, 31000 Osijek

Mobitel: +385912921048

e-mail: morena.coric@gmail.com

Datum rođenja: 03. lipnja 1995.

Mjesto rođenja: Osijek, Hrvatska

### OBRAZOVANJE

2016. – 2020. Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

2014. – 2016. Sveučilište u Novom Sadu, Medicinski fakultet

2010. – 2014. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

2002. – 2010. Osnovna škola Mladost, Osijek

### ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski, francuski (DELF B1), njemački (Goethe Zertifikat A2)

Rad na računalu: Windows, MS Office, Internet

Vozačka dozvola B kategorije

### AKTIVNOSTI

- Član organizacijskog odbora OSCON-a 2020. , pasivni sudionik
- Aktivni sudionik OSCON-a 2019., volonter
- Sudjelovanje na Simpoziju o inkluziji djece s mentalnim izazovima 2017.
- Aktivna članica sportske udruge studenata medicine SPORT MEFOS od 2016.  
Uspjesi: prvo mjesto na prvenstvu Sveučilišta J. J. Strossmayera za studentice 2019.,  
2018. te prvo mjesto na međunarodnom natjecanju HUMANIJADA 2018.