

# Vrijednosti homocisteina i visoko-osjetljivog C-reaktivnog proteina u serumu pacijenata obojelih od vulgarne psorijaze

---

**Martinović, Iva**

**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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:172885>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Iva Martinović**

**VRIJEDNOSTI HOMOCISTEINA I  
VISOKOOSJETLJIVOG C-  
REAKTIVNOG PROTEINA U SERUMU  
PACIJENATA OBOLJELIH OD  
VULGARNE PSORIJAZE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO  
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Iva Martinović**

**VRIJEDNOSTI HOMOCISTEINA I  
VISOKOOSJETLJIVOG C-  
REAKTIVNOG PROTEINA U SERUMU  
PACIJENATA OBOLJELIH OD  
VULGARNE PSORIJAZE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Rad je ostvaren na katedri za Fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Osijeku

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

Rad ima 39 listova, 3 tablice i 17 slika.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Psorijaza.....	1
1.2. Homocistein.....	2
1.3. Visokoosjetljivi C - reaktivni protein.....	4
1.4. Psorijaza i komorbiditeti.....	4
1.5. Homocistein i hsCRP – biomarkeri rizika KVB kod oboljelih od psorijaze.....	6
1.6. Fibrinogen.....	7
2. HIPOTEZA.....	8
3. CILJ.....	9
4. ISPITANICI I METODE.....	10
4.1. Ustroj studije.....	10
4.2. Ispitanici.....	10
4.3. Metode.....	11
4.4. Statističke metode.....	12
5. REZULTATI.....	13
5.2. Homocistein.....	15
5.3. Visokoosjetljivi CRP.....	19
5.4. Aktivnost fibrinogena.....	23
5.5. Povezanost težine i proširenosti bolesti s upalnim parametrima.....	27
6. RASPRAVA.....	30
7. ZAKLJUČAK.....	32
9. SUMMARY.....	34
10. LITERATURA.....	36
11. ŽIVOTOPIS.....	39

## POPIS SLIKA

Slika 1. Shematski prikaz psorijazom zahvaćene kože.....	3
Slika 2. Pojednostavljeni shematski prikaz metabolizma homocisteina.....	4
Slika 3. Prikaz psorijaze i komorbiditeta.....	6
Slika 4. Vrijednosti homocisteina u serumu kontrolnih ispitanika i oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije (PV).....	16
Slika 5. Korelacija koncentracije homocisteina u serumu i dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI od engl. <i>Dermatology Life Quality Index</i> ) kod uključenih ispitanika; pravac linearne regresije.....	18
Slika 6. Korelacija koncentracije homocisteina i vitamina B12 u serumu ispitanika; pravac linearne regresije.....	19
Slika 7. Vrijednosti visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina u serumu kontrolnih ispitanika te oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije (PV).....	20
Slika 8. Korelacija visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina (hsCRP od engl. <i>High-sensitive C-reactive protein</i> ) i koncentracije leukocita u perifernoj krvi ispitanika; pravac linearne regresije.....	21
Slika 9. Korelacija visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina (hsCRP od engl. <i>High-sensitive C-reactive protein</i> ) i aktivnosti fibrinogena u plazmi ispitanika; pravac linearne regresije.....	22
Slika 10. Korelacija visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina (hsCRP od engl. <i>High-sensitive C-reactive protein</i> ) i sedimentacije eritrocita (SE) ispitanika; pravac linearne regresije.....	23
Slika 11. Aktivnost fibrinogena u plazmi kontrolnih ispitanika te oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije (PV).....	24
Slika 12. Korelacija aktivnosti fibrinogena u plazmi ispitanika i srednjeg arterijskog tlaka (MAP od engl. <i>Mean Arterial Pressure</i> ); pravac linearne regresije.....	25
Slika 13. Korelacija aktivnosti fibrinogena i koncentracije leukocita u perifernoj krvi ispitanika; pravac linearne regresije.....	26
Slika 14. Korelacija aktivnosti fibrinogena i sedimentacije eritrocita ispitanika; pravac linearne regresije.....	27
Slika 15. Korelacija indeksa proširenosti i težine psorijaze (PASI od engl. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ) s koncentracijom leukocita u perifernoj krvi ispitanika; pravac linearne regresije.....	28

Slika 16. Korelacija indeksa proširenosti i težine psorijaze (PASI od engl. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ) sa sedimentacijom eritrocita; pravac linearne regresije.....	29
Slika 17. Korelacija indeksa proširenosti i težine psorijaze (PASI od engl. <i>Psoriasis Area Severity Index</i> ) sa razinom visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina (hsCRP od engl. <i>High-sensitive C-reactive Protein</i> ); pravac linearne regresije.....	30

## **POPIS TABLICA**

Tablica 1. Značajke ispitanika uključenih u studiju.....	16
Tablica 2. Biokemijski parametri.....	17
Tablica 3. Korelacija dobi ispitanika s antropometrijskim i upalnim parametrima.....	19



# 1. UVOD

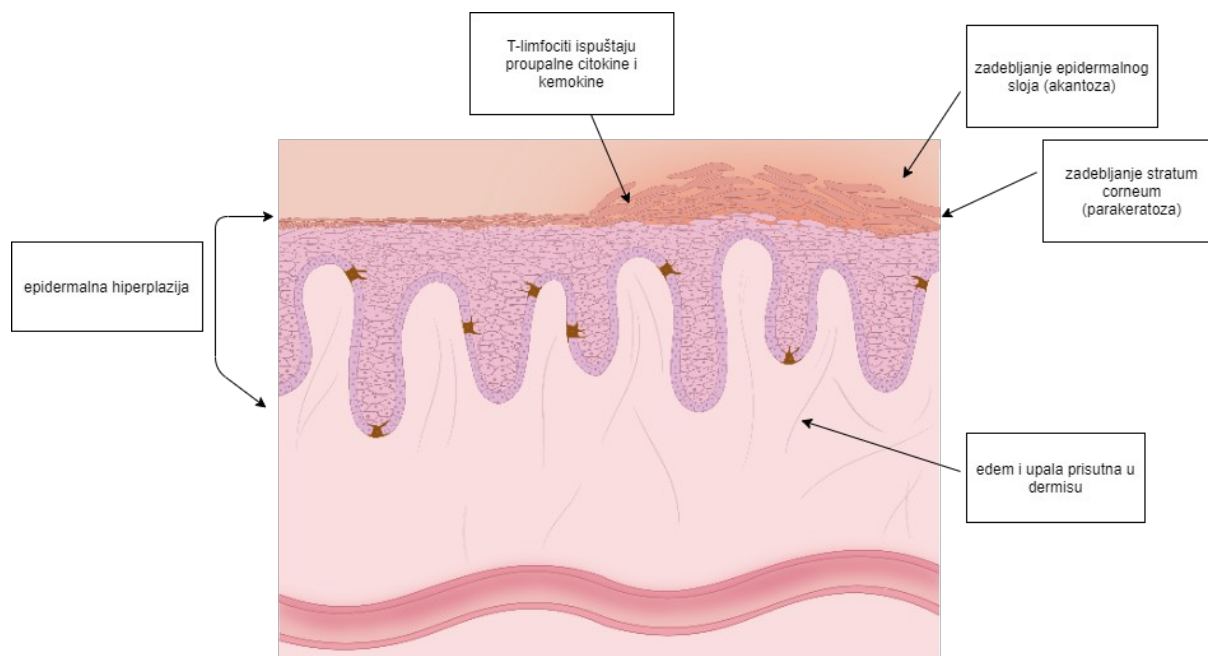
## 1.1. Psorijaza

Psorijaza je česta kronična kožna bolest koja zahvaća otprilike 2 % ukupne svjetske populacije. Postoji više oblika ove bolesti, najčešći klinički oblik je vulgarna psorijaza koja zahvaća 85 - 90 % svih oboljelih (1). Psorijaza se dijeli na tip 1, koji se javlja prije četrdesete godine života i uglavnom je povezana s pozitivnom obiteljskom anamnezom i alelom HLA - Cw6; te tip 2 koji se javlja nakon četrdesete godine života (4). Etiologija bolesti još uvijek nije potpuno razjašnjena. Psorijaza se ranije smatrala primarno bolešću epidermalnih stanica, a danas sve više znanstvenih dokaza upućuje na važnost imunološkog sustava i njegove deregulacije u pojavi i razvoju vulgarne psorijaze. Međutim, još uvijek nije u potpunosti razjašnjeno radi li se o poremećaju autoimunog podrijetla te kakva je uloga genetske podloge i okolišnih čimbenika na pojavu, razvoj i tijek bolesti te individualni odgovor na pojedine modalitete liječenja. Dokazano je da osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom imaju veću incidenciju bolesti što također ukazuje na genetsku podlogu za razvoj psorijaze. U tom smislu je kod oboljelih identificirana regija osjetljivosti za psorijazu 1 - PSORS1 (od engl. *Psoriasis Susceptibility 1*), u sklopu kompleksa gena za tkivnu podudarnost (MHC od engl. *Major Histocompatibility Complex*) na kromosomu 6 (1). Osim genetske osnove, smatra se da i epigenetika ima značajnu ulogu u nastanku bolesti, odnosno brojni epigenetički čimbenici kao što su lijekovi, infekcije, pušenje i stres (5).

Psorijaza je upalna bolest koja se očituje dobro ograničenim, eritematoznim papulama i plakovima prekrivenim srebrnastim ljuskama (2). U nekim slučajevima plakovi mogu zahvaćati veliki dio kože, a predilekcijska mjesta za razvoj psorijatičnih lezija su vlasište, trup, laktovi i koljena (2, 3). Bolest može imati mnogo varijacija u morfologiji psorijatičnih lezija, distribuciji te u samoj težini kliničke slike (4), a nastaje kao posljedica hiperproliferativnog epidermisa gdje dolazi do nekontrolirane proliferacije keratinocita i disfunkcionalne diferencijacije (Slika 1). Histološki je vidljiva epidermalna hiperplazija i upalni infiltrat koji se sastoji od dendritičkih stanica, makrofaga, T - limfocita, neutrofila

## Uvod

(1, 3), a pomoću molekularnih tehnika mogu se identificirati i odrediti razine raznih proupalnih citokina (čimbenik nekroze tumora (TNF -  $\alpha$  od engl. *Tumor Necrosis Factor Alpha*), interferon  $\gamma$ , interleukini). Osim toga, dio proupalnih citokina poput IL - 6, IL - 8 i IL - 12 se prelijeva u krv te ostvaruje sistemske učinke na ostale organske sustave.



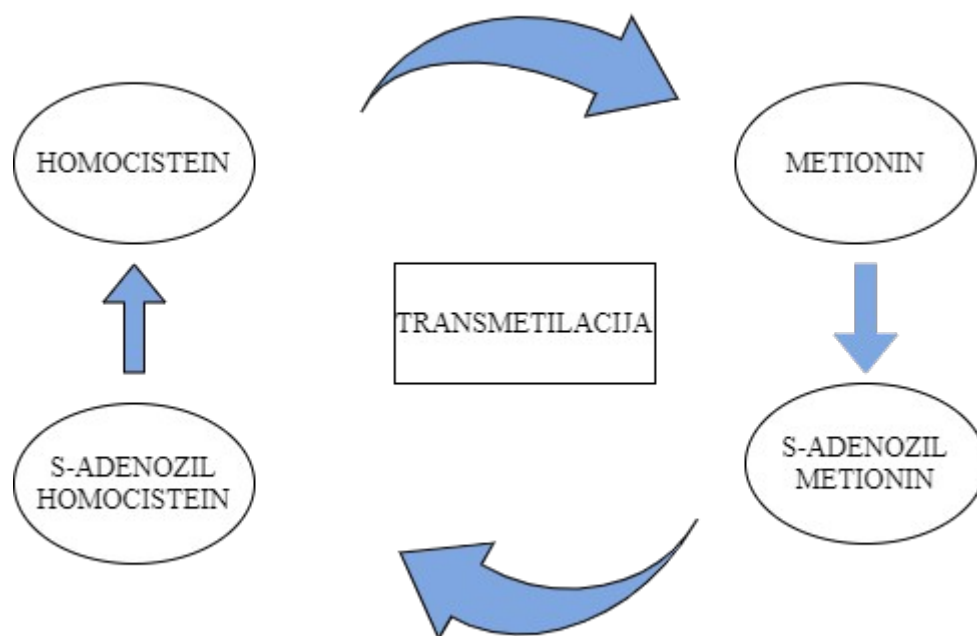
**Slika 1. Shematski prikaz psorijazom zahvaćene kože**

(autorsko djelo izv. prof. dr. sc Martine Mihalj, dr.med. i Maje Kožul, dr. med., objavljeno uz dozvolu autorica)

## 1.2. Homocistein

Homocistein je aminokiselina koja sadrži sulfhidril i nastaje katabolizmom metionina (Slika 2) te je bitan za normalnu biosintezu metionina i cisteina. Homocistein je u plazmi prisutan u četiri oblika: a) vezan za proteine plazme (albumin), b) u obliku dimernog homocisteina, c) s drugim tiolima te kao d) slobodni tiol. Koncentracija homocisteina u plazmi zdravih pojedinaca jest između 5 i 15  $\mu\text{mol/L}$  (6). Ukoliko je ukupna koncentracija iznad 15  $\mu\text{mol/L}$ , tada govorimo o hiperhomocisteinemiji. Hiperhomocisteinemija može nastati kao posljedica

genskog defekta (mutacija nekog od enzima potrebnih za sintezu homocisteina) ili zbog patogeneze uzrokovane okolišnim ili genetskim faktorima, što je češće slučaj. Hiperhomocisteinemija povećava oksidativni stres i utječe na stvaranje ROS - a (reaktivnih kisikovih spojeva) koji potiču oksidaciju lipida i skladištenje kolesterola (7). Neki od mehanizama u podlozi oksidativnog stresa uključuju supresiju  $Na^{+}/K^{+}$  - ATP - aze, superoksid - dismutaze i glutation - peroksidaze (6, 7). Osim na metabolizam lipida, djeluje i proupalno potičući izražaj čimbenika nekroze tumora (TNF -  $\alpha$  od engl. *Tumor Necrosis Factor Alpha*). Homocistein utječe na endotelnu disfunkciju i jedan je od faktora rizika za nastanak ateroskleroze (9). Brojna istraživanja, kako na ljudima, tako i na životinjskim modelima, pokazala su da je hiperhomocisteinemija značajan i neovisan čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Poremećaj endotela (endotelna disfunkcija) najraniji je pokazatelj ateroskleroze i vaskularnih bolesti. Mehanizmi kojima hiperhomocisteinemija dovodi do poremećaja endotelne disfunkcije uključuju inhibiciju dušikovog oksida, regulaciju prostanoida, inhibiciju hiperpolarizirajućih čimbenika porijeklom iz endotela, aktivaciju tip 1 receptora za angiotenzin II, indukciju endotelina - 1 i oksidativni stres (7 - 9).



**Slika 2. Pojednostavljeni shematski prikaz metabolizma homocisteina**

(autor slike je autorica rada)

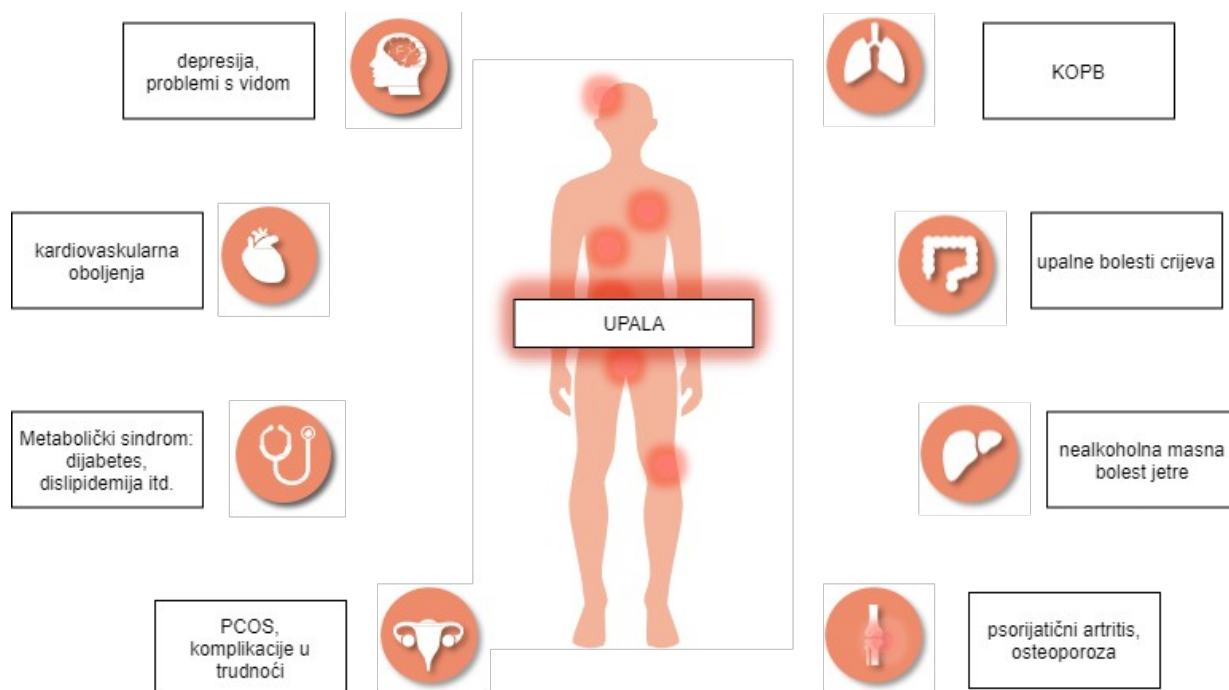
### 1.3. Visokoosjetljivi C - reaktivni protein

Visokoosjetljivi C - reaktivni protein (HsCRP od engl. *High-sensitive C-reactive Protein*) je jedan od glavnih biomarkera sistemske upale i reaktant upalne faze. C - reaktivni protein je pentamer iz porodice pentraksina koji se sintetizira primarno u jetri, ali i u glatkim mišićnim stanicama, adipocitima i makrofazima (10). Njegova koncentracija raste kada dolazi do infekcije, upale ili ozljede, kod stanja kao što su reumatoidni artritis i kardiovaskularne bolesti. Vrijednosti CRP - a se mogu povećati i do 1000 puta u usporedbi sa zdravim pojedincima, ali mu se isto tako nakon prolaska takvih stanja razine u krvi brzo smanjuju. CRP se veže na Fc receptore na površini leukocita što dovodi do stvaranja proupalnih citokina čime se pojačava upalni odgovor. Osim što je marker, CRP je i regulator upale, djeluje na apoptozu, fagocitozu, oslobađanje dušikovog oksida i na proizvodnju citokina poput TNF -  $\alpha$  i IL - 6 (10). Visokoosjetljivi CRP se odnosi na vrstu laboratorijskog testa koji se koristi za detekciju CRP - a, a koji ima smanjen prag detekcije koncentracije C - reaktivnog proteina čime se mogu izmjeriti i vrlo male plazmatske koncentracije (11). Standardni testovi mjere koncentraciju CRP - a  $> 3$  mg/L, dok hsCRP mjeri i do 0,3 mg/L. Općenito testovi visoke osjetljivosti kvantificiraju male koncentracije analita te tako, u slučaju CRP - a, u stanjima sistemske upale hsCRP služi kao jedan od glavnih prognostičkih parametara za rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti (12). Dosadašnje znanstvene spoznaje upućuju na to da su povišene vrijednosti CRP - a usko povezane s povećanim rizikom od razvoja ateroskleroze i infarkta miokarda. Također, istraživanja su pokazala da oboljeli od psorijaze imaju povišene vrijednosti CRP - a, razmjerno s težinom bolesti i sustavnom upalom, što je također povezano s povećanom incidencijom kardiovaskularnih bolesti kod oboljelih od psorijaze (10, 11).

### 1.4. Psorijaza i komorbiditeti

Ranije smatrana primarno kao bolest kože i zglobova, danas se zna da psorijaza nije ograničena samo na djelovanje na koži, nego osim karakterističnih lezija i sistemske upale djeluje i na druge dijelove organizma. Utvrđeno je da psorijaza ima mnogo komorbiditeta i uzrokuje pojavnost mnogih drugih bolesti kao što su dijabetes, infarkt miokarda, moždani

udar, reumatoidni artritis, metabolički sindrom, bubrežno zatajenje i druge (Slika 3) (13). Štoviše, psorijaza se danas smatra neovisnim faktorom rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja (5, 14). Odnosno, oboljeli od psorijaze imaju veću incidenciju infarkta miokarda i drugih srčanih oboljenja. Pacijenti s težom kliničkom slikom koja je najčešće povezana s tipom 1 psorijaze (prije četrdesete godine života i mogućom genskom podlogom nastanka bolesti) imaju povećan rizik od razvoja gore navedenih komorbiditeta, što se objašnjava prelijevanjem proupalnih citokina u sistemsku cirkulaciju te posljedičnim učincima na udaljena tkiva i endotel krvnih žila (15). Međutim, postoje i istraživanja koja ne nalaze povećan rizik za kardiovaskularne bolesti kod oboljelih od psorijaze (3, 16), što se objašnjava kratkotrajnim praćenjem pacijenata (3 - 5 godina), kao i nekorištenjem objektivnih mjera za težinu kliničke slike (PASI).



**Slika 3. Prikaz psorijaze i komorbiditeta**

(slika je prilagođena prema referenci 28 izv. prof. dr. sc. Martine Mihalj, dr. med., objavljeno uz dozvolu autorice)

## 1.5. Homocistein i hsCRP – biomarkeri rizika KVB kod oboljelih od psorijaze

Neki od najznačajnijih biomarkera endotelne disfunkcije koja posljedično dovodi do ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti jesu homocistein i hsCRP (visokoosjetljivi C - reaktivni protein). Povišene koncentracije homocisteina u serumu tj. hiperhomocisteinemija mogu dovesti do povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti kod pacijenata oboljelih od psorijaze (9, 17). Meta-analiza 24 studije je pokazala da oboljeli od psorijaze imaju povećane koncentracije homocisteina u serumu u usporedbi sa zdravim pojedincima (17). Homocistein se katabolizira u metionin uz pomoć kofaktora vitamina B12 i folne kiseline. U psorijazi dolazi po prekomjerne proliferacije keratinocita gdje se folna kiselina koristi za metilaciju DNA, kao i smanjene apsorpcije folata zbog upalnih promjena na crijevnoj sluznici što u konačnici rezultira smanjenom koncentracijom folne kiseline i nemogućnošću kataboliziranja homocisteina te posljedično raste njegova koncentracija u serumu pacijenata (18, 19). Točna povezanost homocisteina i njegovog utjecaja na aktivnost i težinu kliničke slike psorijaze nije još uvijek razjašnjena (9, 20). Još jedna moguća poveznica između homocisteina i psorijaze nalazi se u epigenetičkim promjenama humanog leukocitnog antigena (HLA) - DRB1 i MHC (od engl. *Major Histocompatibility Complex*) II proteina. Ekspresija (HLA) - DRB1 može biti promijenjena nepravilnom metilacijom gena, gdje antigen - prezentirajuće stanice ne mogu predstaviti antigen T - limfocitima, što je zabilježeno i u psorijatičara, a pokazuje da nepravilna metilacija može utjecati na patogenezu psorijaze. Sam homocistein također je bitan za pravilnu metilaciju DNA, a visoka koncentracija homocisteina u krvi dovodi do hipometilacije DNA (21).

Patološki i upalni procesi koji su prisutni u psorijazi utječu na promjene u razini homocisteina i CRP - a. Zbog upalne prirode bolesti dolazi do pojačanog stvaranja proupalnih citokina kao što su IL - 2, IL - 6, IL - 12, IL - 17, TNF -  $\alpha$  i dr. TNF -  $\alpha$  inducira djelovanje IL - 6 koji stimulira jetru na proizvodnju CRP - a, čime se vidi utjecaj psorijaze i proupalnih citokina na razine CRP - a u krvi pacijenata (22). Plazmatski poluvijek CRP - a je konstantno uvjetovan zdravljem i bolesti, odnosno njegove razine u krvi se mijenjaju u ovisnosti o stanju organizma. Određujući koncentraciju CRP - a u krvi i brzinu njegove sinteze dobivamo uvid u intenzitet patološkog procesa (11). U brojnim istraživanjima je pronađena mogućnost

korištenja CRP - a kao markera u praćenju aktivnosti psorijaze, procjeni težine bolesti te razvoju kardiovaskularnih bolesti (22).

### 1.6. Fibrinogen

Humani fibrinogen je glikoprotein koji se sintetizira u hepatocitima iz 3 homologna polipeptidna lanca koja su kodirana genima FGA (od engl. *Fibrinogen Alpha-Chain Gene*), FGB (od engl. *Fibrinogen Beta-Chain Gene*) i FGG (od engl. *Fibrinogen Gamma-Chain Gene*) na kromosomu 4 (23). Prilikom vaskularne ozljede koagulacijskom kaskadom iz fibrinogena uz pomoć trombina nastaje fibrin koji se veže na aktivirane trombocite kako bi omogućio agregaciju trombocita i hemostazu, čime dolazi do stvaranja fibrinskog ugruška. Za vrijeme oporavka tkiva, fibrin služi i za migraciju stanica koje pomažu u stvaranju epitela, vaskularizaciji i taloženju kolagena (25). Osim u koagulacijskoj kaskadi, fibrinogen ima važnu ulogu i u staničnoj signalizaciji, zacjeljivanju rana, upali, infekciji i dr. Normalna koncentracija fibrinogena u organizmu jest od 2 do 4 g/L, dok mu je poluvijek 3 do 5 dana (26). I fibrin i fibrinogen su važni za kontrolu krvarenja u organizmu, kako hemostaze i tromboze, tako i fibrinolize (24). Ova ravnoteža između koagulacije i fibrinolize, odnosno stvaranja i razgradnje ugrušaka je od velike važnosti te poremećena ravnoteža dovodi do raznih patoloških stanja (23). Snižene koncentracije fibrinogena nalazimo kod jetrenih bolesti, akutne hemoragije i kongenitalnih afibrinogenemija. Povišene koncentracije su prisutne kod trudnoće, tumora, akutnih ili kroničnih upalnih stanja (25, 26). Stanje kronično povišenog fibrinogena u krvi smatra se rizičnim faktorom za tromboemboliju (26), tako da nam i aktivnost fibrinogena kod pacijenata pomaže odrediti faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. Trombotički proces, kao i kronična upala danas se smatraju glavnim faktorima za stvaranje plakova i stenozе koja kasnije dovodi do kardiovaskularnih bolesti. Fibrinogen, koji je reaktant akutne faze, povećava viskoznost krvi i potiče nastanak i progresiju stvaranja plakova koji dovode do ateroskleroze. Time je fibrinogen mogući prediktor oboljenja od kardiovaskularnih bolesti (27).

## 2. HIPOTEZA

Pacijenti s vulgarnom psorijazom imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti što se očituje u značajno višim serumskim razinama homocisteina i visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina (hsCRP) u odnosu na zdrave ispitanike. Vrijednosti homocisteina i hsCRP koreliraju s težinom kliničke slike vulgarne psorijaze.



### 3. CILJ

Ciljevi istraživanja su (1) odrediti razine homocisteina i visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina kod pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze te zdravih ispitanika, (2) procijeniti težinu kliničke slike oboljelih od vulgarne psorijaze te njezin odnos sa serumskim razinama homocisteina i visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Ova studija je ustrojena kao studija slučajeva i kontrola. Studija je pregledana i odobrena od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek (br.: R2 12487 / 2019). Studija je provedena u skladu s Helsinškom deklaracijom, a svi sudionici potpisali su pismeni informirani pristanak prije uključjenja u studiju.

### 4.2. Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćeno 14 oboljelih i 10 zdravih punoljetnih, nesrodnih, po dobi i spolu usklađenih ispitanika odgovarajući veličinom uzorka reprezentativnim studijama iz dostupne literature. Probir zdravih kontrola i oboljelih ispitanika proveo se nasumičnim redosljedom pregleda u okviru standardne dijagnostičke obrade na Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC Osijek. Tijekom prikupljanja i izolacije biološkog materijala, analize i interpretacije rezultata koristili su se kodirani identifikacijski brojevi ispitanika. Skupinu oboljelih ispitanika činile su osobe kojima je klinički i histološki potvrđena dijagnoza vulgarne psorijaze, a isključeni su pojedinci na sustavnoj imunomodulatornoj, citostatskoj, fotokemoterapiji (psoralen, UVA zračenje) ili fototerapiji (uskospektralno UVB zračenje), s pridruženim autoimunim, malignim i infektivnim oboljenjima ili dokumentiranom epizodom alergijske reakcije unutar 6 tjedana prije dijagnostičke obrade. Kontrolnu skupinu činile su zdrave, nesrodne, odrasle osobe, po dobi i spolu prilagođene skupini oboljelih, koje su odabrane tijekom redovite dermatološke skrbi benignih, neinfektivnih ili upalnih promjena na koži, bez sustavne medikametoze ili fototerapije, povijesti alergijskih, malignih ili autoimunih oboljenja.

### 4.3. Metode

U ovom istraživanju provodilo se uzorkovanje krvi u sklopu rutinske obrade pacijenata te prikupljanje kliničkih i demografskih podataka ispitanika. Inicijalno je pribavljen informirani pristanak, zabilježeni osnovni identifikacijski i demografski podaci (dob, spol, trajanje bolesti, paritet) te antropometrijska mjerenja (tjelesna visina i masa, indeks tjelesne mase (BMI)) ispitanika. Također, ispitala se obiteljska pojavnost vulgarne psorijaze i alergijskih oboljenja, drugih komorbiditeta te su zabilježeni trenutni lijekovi u primjeni. Težina bolesti odredila se pomoću skale PASI (od engl. *Psoriasis Area Severity Index*) i DLQI (od engl. *Dermatology Life Quality Index*). Uzorkovanje krvi bilo je provedeno na Zavodu za dermatologiju i venerologiju koje je potom bilo proslijeđeno u rutinski laboratorij Kliničkog bolničkog centra Osijek. 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. Uzorci namijenjeni za analizu razine homocisteina odmah su stavljeni 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.

### 4.4. Statističke metode

Kategoričke varijable prikazane su apsolutnim frekvencijama i proporcijama, a numeričke varijable aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Normalnost distribucije podataka procijenila se Shapiro-Wilk testom. Za omjerne varijable koje slijede normalnu razdiobu i homogene varijance, statistička značajnost razlike među neovisnim skupinama testirala se Studentovim t - testom; u ostalim slučajevima, korišten je neparametrijski Mann - Whitney test. Razlike u kategoričkim varijablama između ispitivanih skupina analizirale su se Fisherovim egzaktnim testom. Povezanost kontinuiranih varijabli bila je procijenjena Pearsonovim koeficijentom korelacije (r). Dvostrani  $p < 0,05$  predstavlja prag značajnosti. Svi testovi učinjeni su primjenom računalnog programa SigmaPlot (ver. 11, Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA).

## 5. REZULTATI

U PV skupini ispitanika oboljelih od psorijaze dokazana je statistički značajna povezanost u porastu pulsa u usporedbi sa zdravim kontrolama ( $p = 0,025$ ), kao i u vrijednostima PASI (od engl. *Psoriasis Area Severity Index*) te DLQI (od engl. *Dermatology Life Quality Index*) ( $p < 0,001$ ) (Tablica 1), dok su ostale značajke ispitanika također navedene u Tablici 1.

**Tablica 1. Značajke ispitanika uključenih u studiju**

Obilježje (mj. jedinica)	Ref. Vrijednost	Kontrole (N = 10)	PV (N = 14)	P
<b>Dob</b> (godine)	-	35,6 ± 18,5	44,4 ± 15,3	0,217
<b>Spol</b>	Muško	6	10	0,343
	Žensko	4	4	
<b>Indeks tjelesne mase</b> (kg/m <sup>2</sup> )		26,7 ± 5,78	29,2 ± 6,89	0,354
<b>Omjer struk / bokovi</b>		0,89 ± 0,17	0,93 ± 0,11	0,252
<b>Sistolički tlak</b> (mmHg)		128,6 ± 27,8	131,7 ± 18,4	0,168
<b>Dijastolički tlak</b> (mmHg)		82,6 ± 17,5	85,1 ± 8,65	0,642
<b>Srednji arterijski tlak</b> (mmHg)		97,9 ± 20,4	100,7 ± 11,1	0,676
<b>Puls</b> (/min)		73,4 ± 6,98	84,4 ± 13,1	<b>0,025</b>
<b>Pušenje</b>	Pušači			0,228
	Nepušači			
<b>PASI*</b>	-	0,00 ± 0,00	20,7 ± 15,6	<b>&lt; 0,001</b>
<b>DLQI*</b>	-	0,00 ± 0,00	12,5 ± 9,62	<b>&lt; 0,001</b>

Vrijednosti su izražene kao aritmetička sredina ± standardna devijacija. PV – skupina ispitanika oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije, Kontrole – skupina ispitanika zdravih, nesrodnih osoba. Razlike između skupina testirane su studentovim t testom ili u slučaju neravnomjerne distribucije podataka, Mann – Whitney testom.  $p \leq 0,05$  se smatralo statistički značajnom razlikom. \*PASI – od engl. *Psoriasis Area Severity Index*, indeks proširenosti i težine psorijaze; \*DLQI – od engl. *Dermatology Life Quality Index*, dermatološki indeks kvalitete života

Biokemijski parametri koji su pokazali statistički značajnu povezanost su visokoosjetljivi C - reaktivni protein ( $p = 0,002$ ), homocistein ( $p = 0,004$ ), aktivnost fibrinogena ( $p = 0,006$ ), eritrociti ( $p = 0,010$ ), hemoglobin ( $p = 0,012$ ) i folna kiselina ( $p = 0,020$ ). Ostali biokemijski parametri i njihove značajke su također navedene u Tablici 2.

Tablica 2. Biokemijski parametri

Parametar (mj. jedinica)	Ref. Vrijednost	Kontrole (N = 10)	PV (N = 14)	P
<b>Visokoosjetljivi C - reaktivni protein</b> (mg/L)	< 5,0	0,85 ± 0,88	5,15 ± 5,14	<b>0,002</b>
<b>Leukociti</b> (x 10 <sup>9</sup> /L)	3,4 – 9,7	6,25 ± 1,11	8,05 ± 2,24	0,097
<b>Eritrociti</b> (x 10 <sup>12</sup> /L)	3,86 – 5,08	4,61 ± 0,50	5,36 ± 0,78	<b>0,010</b>
<b>Hemoglobin</b> (g/L)	119 – 157	136,9 ± 17	154,5 ± 9,63	<b>0,012</b>
<b>Trombociti</b> (x 10 <sup>9</sup> /L)	158 – 424	263,1 ± 19,2	252,2 ± 46,7	0,543
<b>Sedimentacija</b>				
<b>eritrocita</b> (mm/3.6 KS)	4 – 24	9,25 ± 4,27	14 ± 10,9	0,589
<b>Kolesterol</b> (mmol/L)	< 5,00	5,64 ± 1,00	4,94 ± 1,38	0,606
<b>Trigliceridi</b> (mmol/L)	< 1,70	1,20 ± 0,54	1,90 ± 1,06	0,156
<b>HDL*</b> (mmol/L)	> 1,20	1,59 ± 0,46	1,27 ± 0,25	0,205
<b>LDL*</b> (mmol/L)	< 3,00	3,41 ± 0,81	3,41 ± 0,52	0,743
<b>Homocistein</b> (µmol/L)	5 – 15	8,14 ± 1,71	11,4 ± 2,82	<b>0,004</b>
<b>Vitamin B12</b> (pmol/L)	138 – 652	393,8 ± 167,4	330,4 ± 137,4	0,918
<b>Aktivnost fibrinogena</b> (g/L)	1,8 – 3,5	2,85 ± 0,43	3,72 ± 0,72	<b>0,006</b>

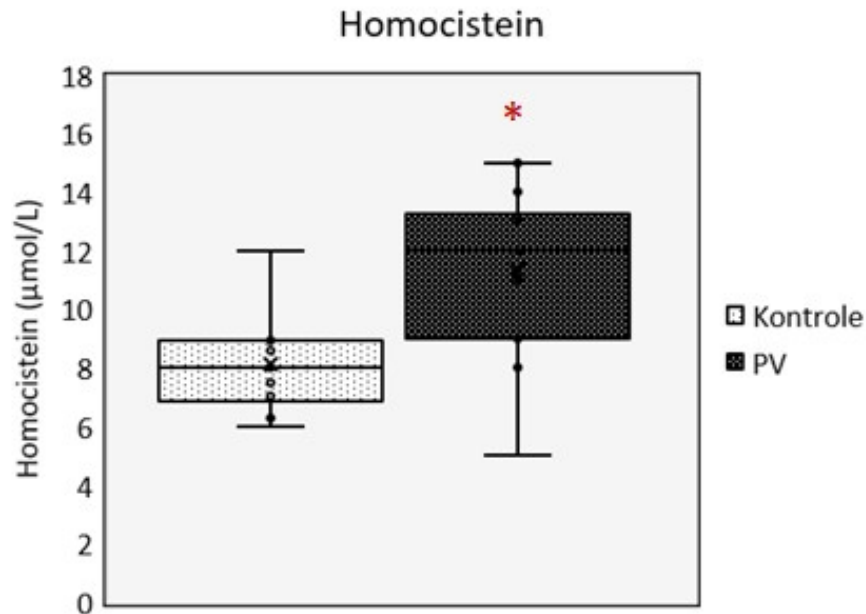
Vrijednosti su izražene kao aritmetička sredina ± standardna devijacija. PV – skupina ispitanika oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije; kontrole – skupina ispitanika zdravih, nesrodnih osoba. Razlike između skupina testirane su studentovim t testom ili u slučaju neravnomjerne distribucije podataka, Mann – Whitney testom. p ≤ 0,05 se smatralo statistički značajnom razlikom. \*HDL – od engl. *High-density Lipoprotein*, lipoprotein visoke gustoće; \*LDL – od engl. *Low-density Lipoprotein*, lipoprotein niske gustoće

## 5.2. Homocistein

Uočene su značajno više razine homocisteina u serumu pacijenata oboljelih od PV u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika (Mann - Whitney test; p = 0,004; Tablica 2, Slika 4). Primijećena je i značajna pozitivna korelacija između koncentracije homocisteina u serumu i dobi (Pearsonov koeficijent korelacije; r = 0,462, p = 0,047), što znači da rast koncentracije

## Rezultati

homocisteina korelira sa starošću pacijenta (Tablica 3). Isto je primijećeno i kod aktivnosti fibrinogena (Pearsonov koeficijent koleracije,  $r = 0,459$ ,  $p = 0,048$ ), što znači da aktivnost fibrinogena korelira sa starošću pacijenta (Tablica 3).



**Slika 4. Vrijednosti homocisteina u serumu kontrolnih ispitanika i oboljelih od plak-  
psorijaze bez sustavne terapije (PV)**

*Vrijednosti su prikazane Box-plot (kutijastim) dijagramom s označenim medijanom, 1. i 3. kvartilom te najmanjim i najvećim vrijednostima. Razlike između skupina testirane su studentovim t testom ili, u slučaju neravnomjerne distribucije podataka, Mann – Whitney testom, a p vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom (\*).*

Tablica 3. Korelacija dobi ispitanika s antropometrijskim i upalnim parametrima

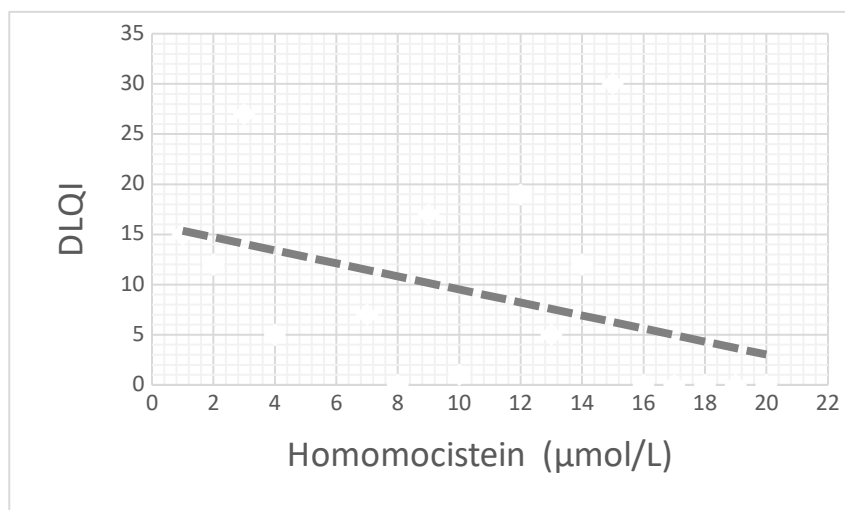
	ITM* (kg/m <sup>2</sup> )	Omjer struka i bokova	SBP* (mmHg)	DBP* (mmHg)	MAP* (mmHg)	hsCRP* (mg/L)	Eritrociti (x 10 <sup>12</sup> /L)	Hemoglobin (g/L)	Homocistein (μmol/L)	Aktivnost fibrinogena (g/L)
<b>Dob</b> (godine)	<b>r</b> 0,420	0,826	0,709	0,603	0,684	0,410	0,473	0,562	0,462	0,459
	<b>p</b> 0,065	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,001</b>	0,081	<b>0,047</b>	<b>0,015</b>	<b>0,047</b>	<b>0,048</b>
	<b>N</b> 19	19	19	19	19	19	19	19	19	19

Povezanost između parametara je izražena Pearsonovim koeficijentom korelacije (r).  $p \leq 0,05$  se smatralo statistički značajnom razlikom.  
 \*ITM- indeks tjelesne mase; \*hsCRP – visokoosjetljivi C - reaktivni protein; \*SBP – od engl. *Systolic Blood Pressure*, sistolički krvni tlak; \*DBP – od engl. *Diastolic Blood Pressure*, dijastolički krvni tlak; \*MAP – od engl. *Mean Arterial Pressure*, srednji krvni tlak



## Rezultati

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 koeficijent korelacije;  $r = 0,596$ ,  $p = 0,0316$ ; Slika 5).

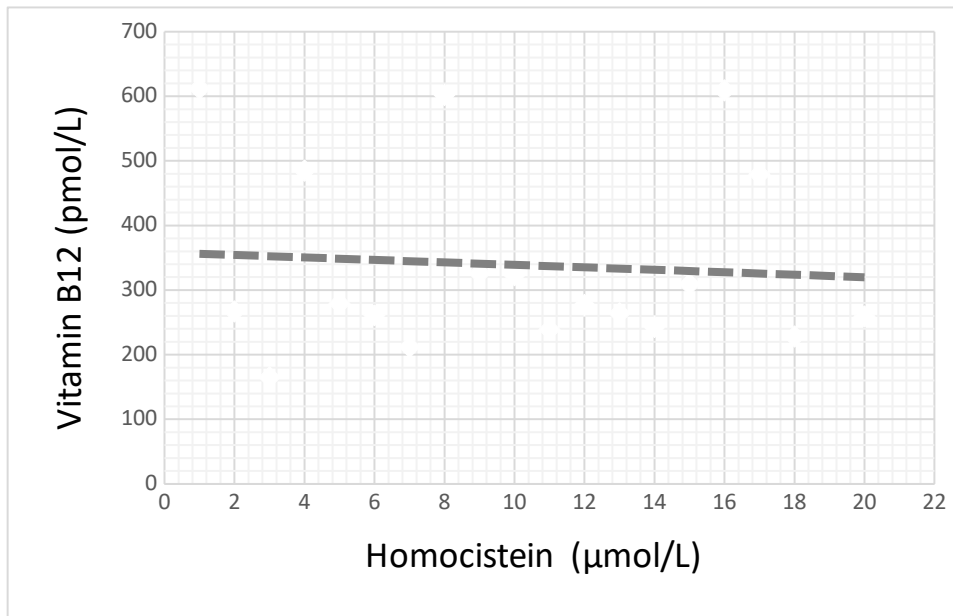


**Slika 5. Korelacija koncentracije homocisteina u serumu i dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI od engl. *Dermatology Life Quality Index*) kod uključenih ispitanika; pravac linearne regresije**

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

## Rezultati

Kod ispitanika je također primijećena statistički značajna negativna korelacija razine homocisteina i vitamina B12 (Pearsonov koeficijent korelacije;  $r = -0,550$ ,  $p = 0,014$ ); ispitanici s višim razinama homocisteina imaju niže razine vitamina B12 (Slika 6).



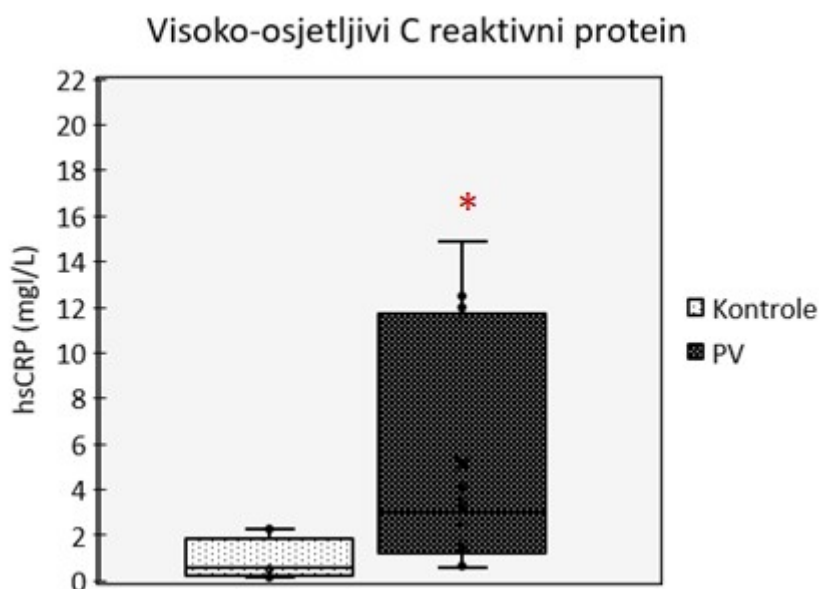
**Slika 6. Korelacija koncentracije homocisteina i vitamina B12 u serumu ispitanika; pravac linearne regresije**

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

### 5.3. Visokoosjetljivi CRP

Pacijenti oboljeli od vulgarne psorijaze imali su značajno više koncentracije visokoosjetljivog CRP - a (hsCRP, od engl. *High-sensitive C-reactive protein*) u serumu u odnosu na ispitanike kontrolne skupine te je dokazana statistički značajna korelacija (Mann - Whitney test;  $p = 0,002$ ; Tablica 2, Slika 7), gdje razine CRP - a kod pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze dosežu vrijednosti i do 5 puta veće od razina hsCRP - a ispitanika kontrolne skupine.

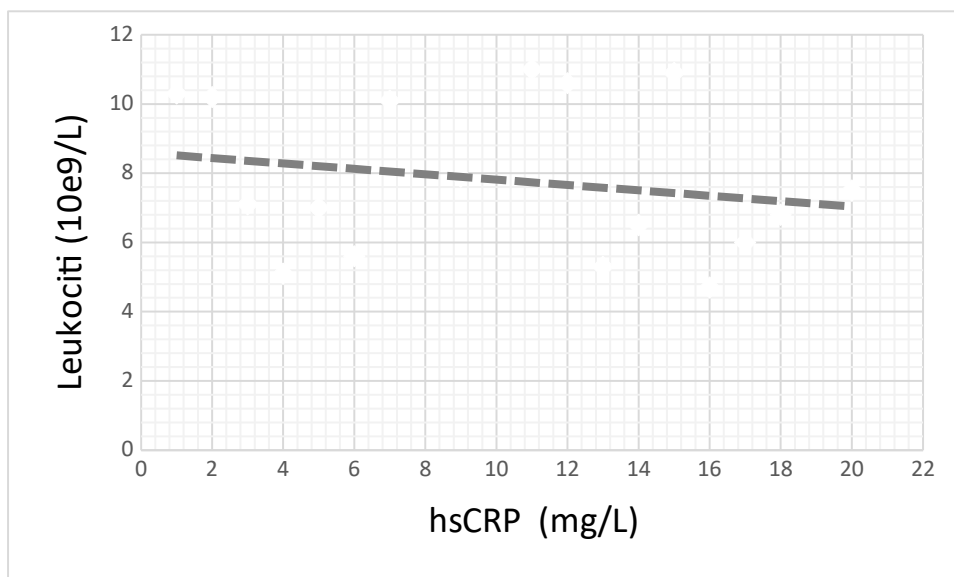
Razine visokoosjetljivog CRP - a te razine leukocita u perifernoj krvi ispitanika pokazale su statistički značajnu pozitivnu korelaciju; porastom vrijednosti hsCRP - a sukladno dolazi do porasta vrijednosti leukocita (Pearsonov koeficijent korelacije;  $r = -0,712$ ,  $p = 0,001$ ; Slika 8).



**Slika 7. Vrijednosti visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina u serumu kontrolnih ispitanika te oboljelih od plak-psorijaze bez sustavne terapije (PV)**

Vrijednosti su prikazane Box-plot (kutijastim) dijagramom s označenim medijanom, 1. i 3. kvartilom te najmanjim i najvećim vrijednostima. Razlike između skupina testirane su studentovim  $t$  testom ili, u slučaju neravnomjerne distribucije podataka, Mann – Whitney testom, a  $p$  vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom (\*).

## Rezultati

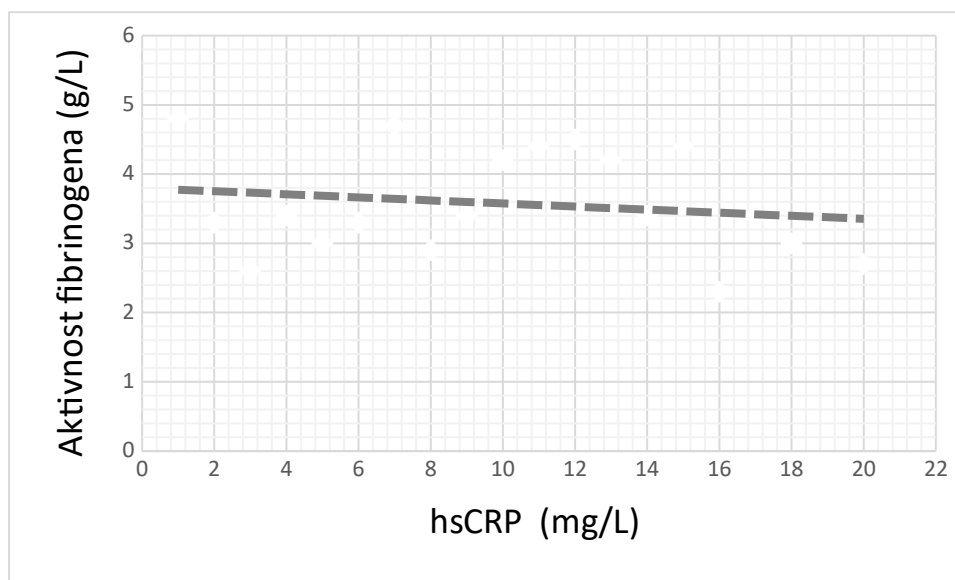


**Slika 8. Korelacija visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina (hsCRP od engl. *High-sensitive C-reactive protein*) i koncentracije leukocita u perifernoj krvi ispitanika; pravac linearne regresije**

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

## Rezultati

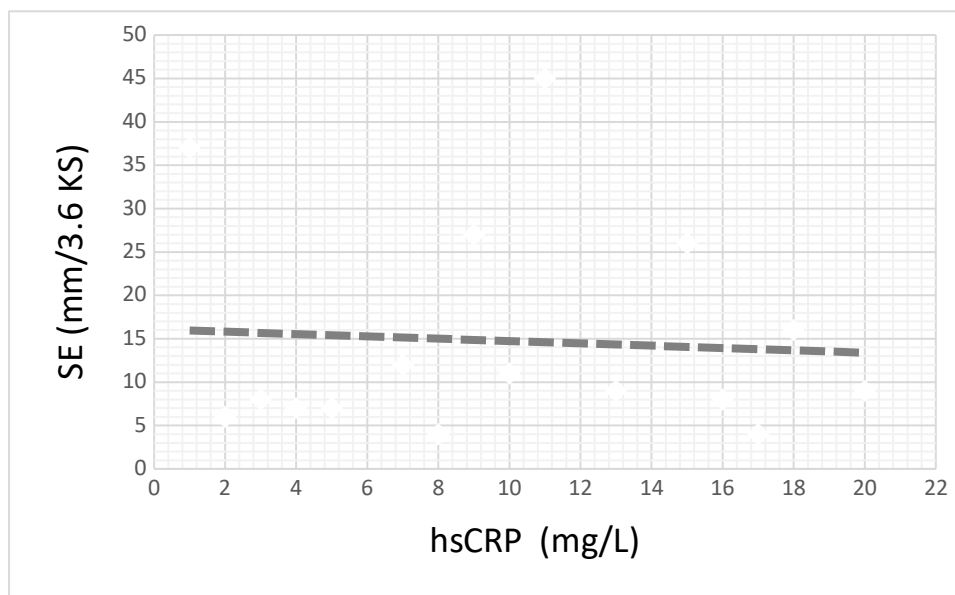
Aktivnost fibrinogena pokazala je statistički značajnu pozitivnu korelaciju s vrijednostima visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina, na način da povećanjem koncentracije hsCRP - a dolazi do povećane aktivnosti fibrinogena (Pearsonov koeficijent korelacije;  $r = 0,658$ ,  $p = 0,002$ ; Slika 9). Razine hsCRP - a te razine sedimentacije eritrocita pokazale su statistički značajnu pozitivnu korelaciju; porastom vrijednosti hsCRP - a dolazi do porasta sedimentacije eritrocita (Pearsonov koeficijent korelacije;  $r = 0,744$ ,  $p < 0,001$ ; Slika 10).



**Slika 9. Korelacija visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina (hsCRP od engl. *High-sensitive C-reactive protein*) i aktivnosti fibrinogena u plazmi ispitanika; pravac linearne regresije**

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

## Rezultati



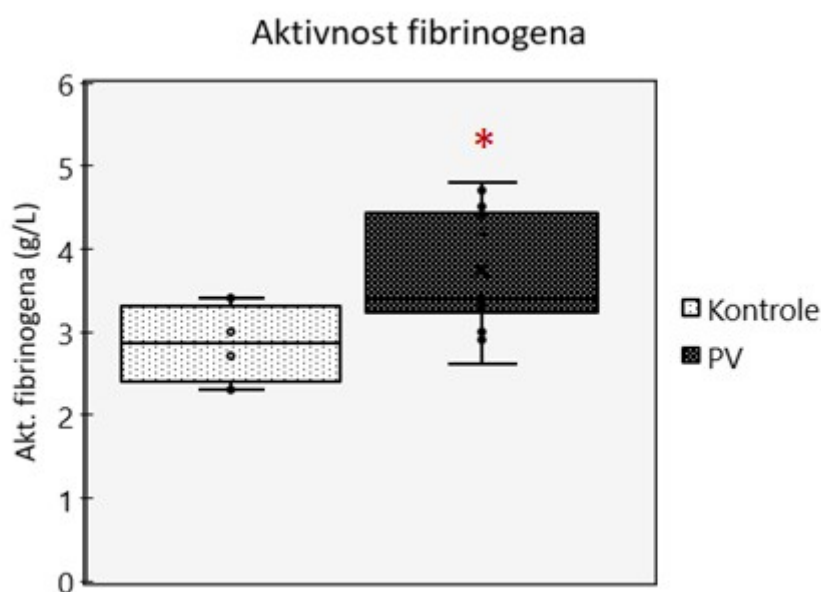
**Slika 10. Korelacija visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina (hsCRP od engl. *High-sensitive C-reactive protein*) i sedimentacije eritrocita (SE) ispitanika; pravac linearne regresije**

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

#### 5.4. Aktivnost fibrinogena

Uspoređujući aktivnost fibrinogena kod ispitanika s vulgarnom psorijazom u odnosu na kontrolnu skupinu uočili smo statistički značajne razlike (t test za nezavisne uzorke;  $p = 0,006$ ; Tablica 2, Slika 11).

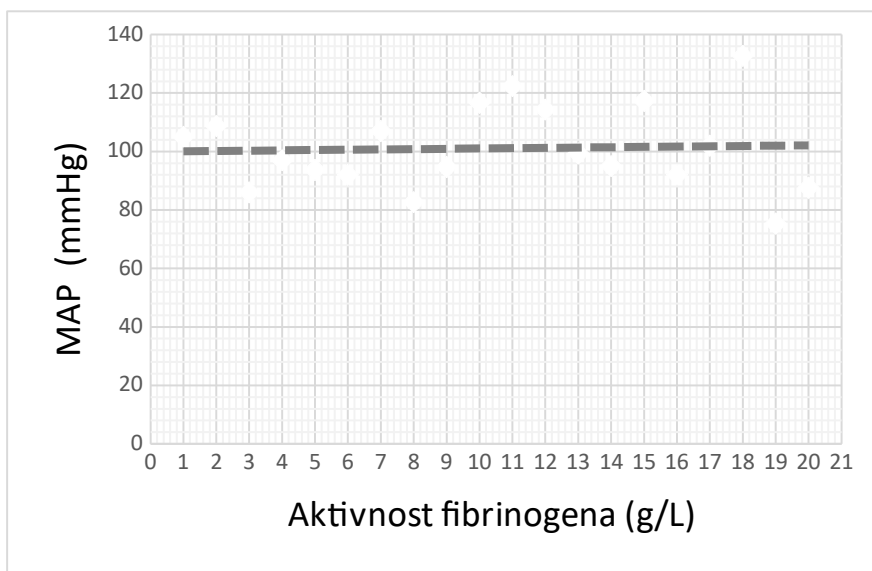
Povezanost aktivnosti fibrinogena i srednjeg arterijskog tlaka (MAP od engl. *Mean Arterial Pressure*) također se pokazala statistički značajnom (Pearsonov koeficijent korelacije;  $r = 0,556$ ,  $p = 0,013$ , Slika 12) te je povećana aktivnost fibrinogena udružena s povišenim vrijednostima leukocita (Pearsonov koeficijent korelacije;  $r = 0,679$ ,  $p = 0,003$ ; Slika 13).



**Slika 11. Aktivnost fibrinogena u plazmi kontrolnih ispitanika te oboljelih od plak-  
psorijaze bez sustavne terapije (PV)**

Vrijednosti su prikazane Box-plot (kutijastim) dijagramom s označenim medijanom, 1. i 3. kvartilom te najmanjim i najvećim vrijednostima. Razlike između skupina testirane su studentovim t testom ili, u slučaju neravnomjerne distribucije podataka, Mann – Whitney testom, a p vrijednost manja ili jednaka 0,05 smatrala se statistički značajnom (\*).

## Rezultati

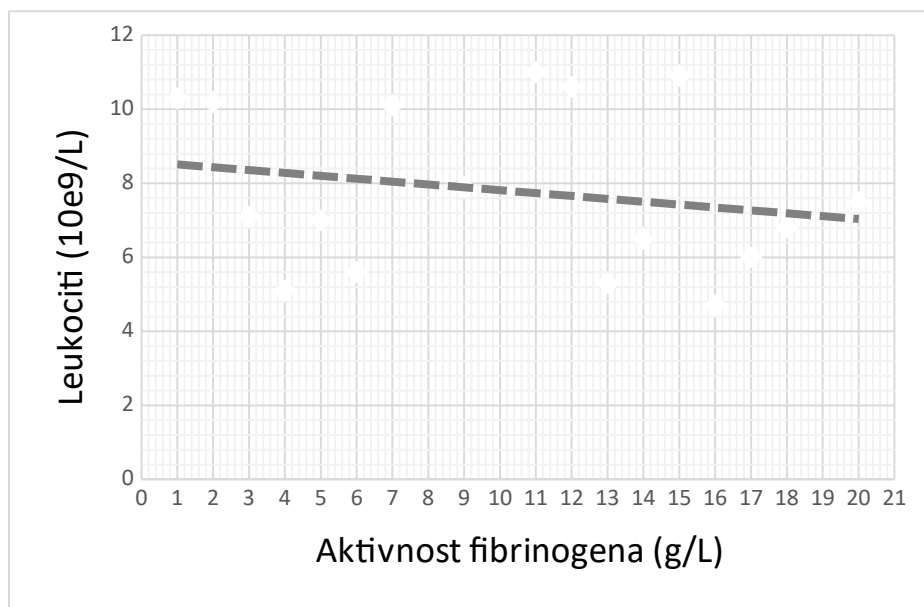


**Slika 12. Korelacija aktivnosti fibrinogena u plazmi ispitanika i srednjeg arterijskog tlaka (MAP od engl. *Mean Arterial Pressure*); pravac linearne regresije**

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



## Rezultati

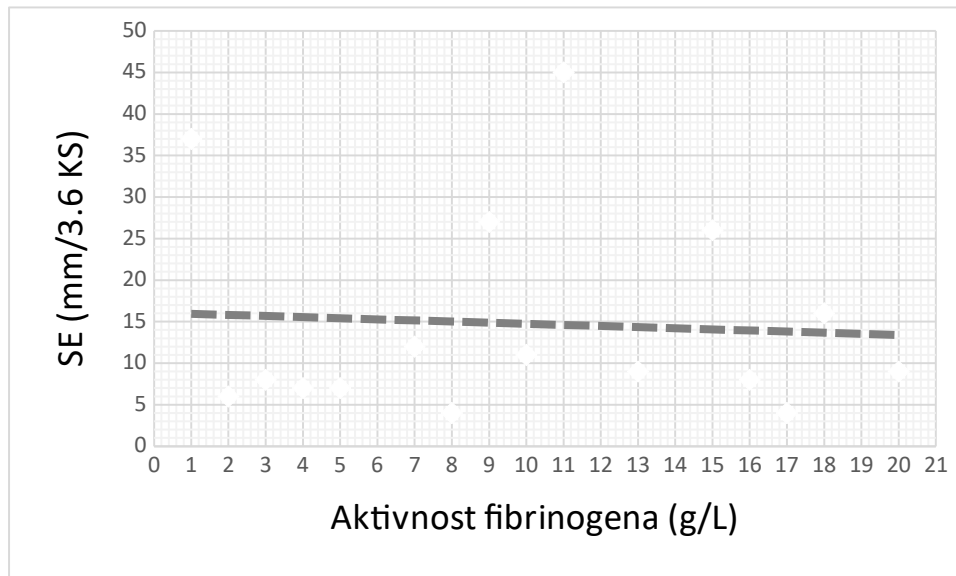


**Slika 13. Korelacija aktivnosti fibrinogena i koncentracije leukocita u perifernoj krvi ispitanika; pravac linearne regresije**

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

## Rezultati

Slična pozitivna povezanost također je uočena između aktivnosti fibrinogena i sedimentacije eritrocita (Pearsonov koeficijent korelacije;  $r = 0,590$ ,  $p = 0,016$ ), gdje je povišena vrijednost sedimentacije eritrocita udružena s povišenom aktivnosti fibrinogena (Slika 14).

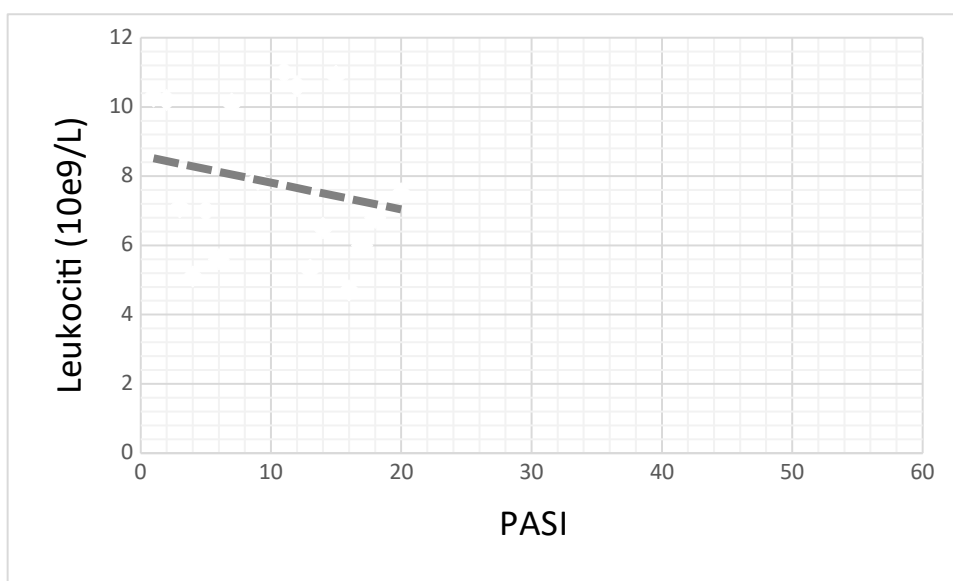


**Slika 14. Korelacija aktivnosti fibrinogena i sedimentacije eritrocita ispitanika; pravac linearne regresije**

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

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

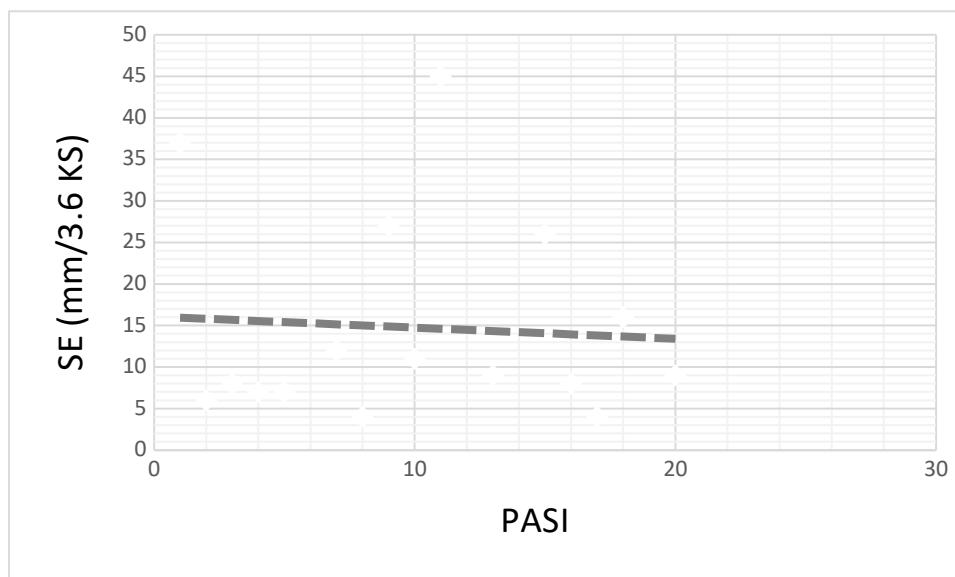
Indeks proširenosti i težine psorijaze (PASI) pokazao je značajnu pozitivnu povezanost s koncentracijom leukocita u perifernoj krvi (Pearsonov koeficijent korelacije;  $r = 0,609$ ,  $p = 0,035$ , Slika 15), gdje su ispitanici s većim PASI rezultatom imali veće vrijednosti leukocita u perifernoj krvi. Upalni parametar koji je također pokazao značajnu povezanost s PASI - indeksom jest sedimentacija eritrocita (Pearsonov koeficijent korelacije;  $r = 0,826$ ,  $p = 0,001$ ; 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; pravac linearne regresije**

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

## Rezultati

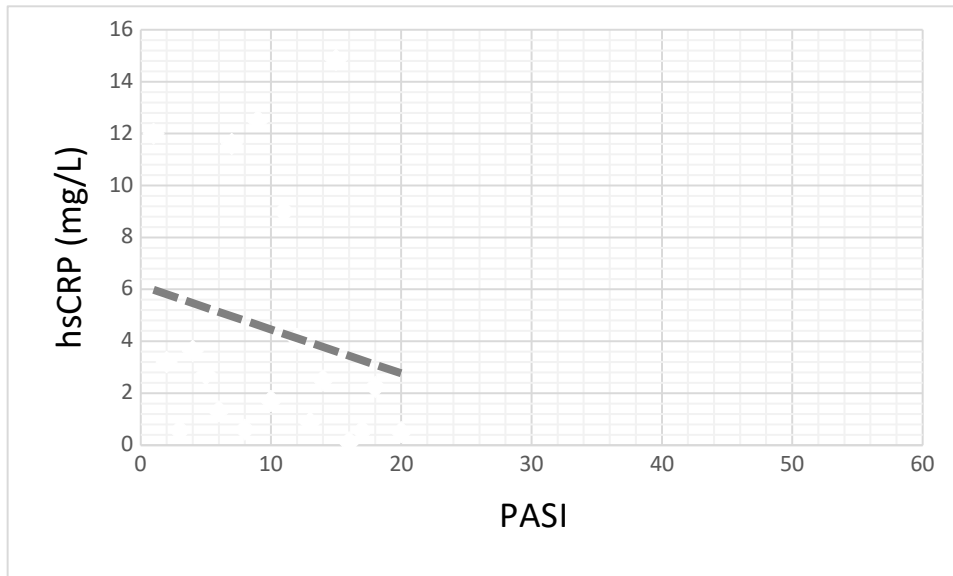


**Slika 16. Korelacija indeksa proširenosti i težine psorijaze (PASI od engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) sa sedimentacijom eritrocita; pravac linearne regresije**

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

## Rezultati

Razine visokoosjetljivog CRP - a te PASI - indeksa ispitanika pokazale su statistički značajnu pozitivnu korelaciju; porastom vrijednosti hsCRP - a sukladno je PASI - indeks veći, odnosno teža klinička slika (Pearsonov koeficijent korelacije;  $r = 0,724$ ,  $p = 0,003$ ; Slika 17).



**Slika 17. Korelacija indeksa proširenosti i težine psorijaze (PASI od engl. *Psoriasis Area Severity Index*) sa razinom visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina (hsCRP od engl. *High-sensitive C-reactive Protein*); pravac linearne regresije**

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

## 6. RASPRAVA

U našem istraživanju je razina homocisteina u serumu kod psorijatičara bila od 2 – 6  $\mu\text{mol/L}$  viša u odnosu na zdrave kontrole te je dobivena statistički značajna razlika koja dokazuje da je kod oboljelih od vulgarne psorijaze razina homocisteina u krvi viša u usporedbi sa zdravim kontrolama. Također je uspoređena razina homocisteina s dermatološkim indeksom kvalitete života (DLQI od engl. *Dermatology Life Quality Index*) koji pokazuje da osobe s povećanom koncentracijom homocisteina imaju smanjenu kvalitetu života te da dob i koncentracija homocisteina koreliraju, odnosno da starije osobe imaju veću koncentraciju homocisteina u krvi. Isto tako, oboljeli od vulgarne psorijaze imaju povećanu aktivnost fibrinogena, koji je zaslužan za stvaranje ugrušaka, kao i povećanu koncentraciju leukocita i povećanu sedimentaciju eritrocita, parametara koji su pokazatelji većeg kardiovaskularnog rizika i posljedično mogućim kardiovaskularnim oboljenjima.

Osim homocisteina kao potencijalnog faktora rizika za kardiovaskularne bolesti, C - reaktivni protein je također marker upale i mogući prediktor kardiovaskularnih oboljenja (10). Dokazana je povezanost povećane koncentracije CRP - a u krvi s aktivacijom neutrofila i razvojem kardiovaskularnih oboljenja, čime CRP može biti biomarker težine bolesti i kardiovaskularnog rizika za oboljele od psorijaze. Vadakayil AR i sur. su dokazali povećane vrijednosti CRP - a kod psorijatičara u usporedbi sa zdravim kontrolama. Daljnjom usporedbom je ustanovljeno da su pacijenti s blažom kliničkom slikom imali niže koncentracije CRP - a u krvi, za razliku od pacijenata s težom kliničkom slikom, odnosno većim PASI zbrojem. Ovi rezultati pogoduju činjenici da je psorijaza upalna bolest, a razina upale se pojačava s pogoršanjem bolesti. Stoga se CRP može koristiti kao jedan od markera praćenja psorijaze i kao pokazatelj upalnog stanja i posljedično kardiovaskularnih oboljenja (11). Slične rezultate su dobili i Rocha - Pereira P. i sur. u istraživanju upalnih markera kod psorijatičara (29), kao i Mallbris L. i sur. (30). Od 28 studija uključenih u istraživanje Beygi S. i sur. njih 24 je dokazalo statistički značajnu razliku u vrijednosti CRP - a kod psorijatičara u usporedbi sa zdravim kontrolama. Također, 12 od 16 studija su pronašle povezanost između vrijednosti CRP - a i težine bolesti, što je vrijedilo za umjerenu ili tešku kliničku sliku, dok

## Rasprava

kod blage kliničke slike nema dovoljno dokaza za ovu povezanost (31). Vrijednosti homocisteina u našem istraživanju su bile značajno povišene (čak do 6 puta) u odnosu na zdrave kontrole te je dokazana statistički značajna razlika ( $p = 0,002$ ). Uspoređujući razine hcCRP - a s ostalim parametrima upale kao što su aktivacija fibrinogena i leukocita te sedimentacija eritrocita, dobivena je statistički značajna pozitivna korelacija. Ovi rezultati ukazuju na značajnost razine hsCRP - a u krvi i njegovu povezanost s ostalim parametrima upale koji su rizik za kardiovaskularne bolesti i mogu dovesti do kardiovaskularnih oboljenja.

Indeks proširenosti i težine psorijaze (PASI) je pokazao statistički značajnu pozitivnu korelaciju s upalnim parametrima kao što su aktivacija leukocita, fibrinogen, sedimentacija eritrocita te visokoosjetljivi CRP, što dokazuje da je težina kliničke slike bolesti usko povezana s upalnim parametrima. Odnosno, što je zbroj PASI - indeksa veći, veće su i koncentracije upalnih parametara u krvi, a samim time i težina kliničke slike.

Naše istraživanje je potvrdilo povišene razine homocisteina, hsCRP - a i aktivnosti fibrinogena kod oboljelih od vulgarne psorijaze, proporcionalno s težinom bolesti (PASI, DLQI) i razinom sistemske upale. Praćenje ovih parametara daje mogućnost praćenja tijeka bolesti, odgovora na terapiju te provođenje mjera s ciljem prevencije razvoja kardiovaskularnih bolesti.

## 7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata 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.
- Koncentracija homocisteina u plazmi svih oboljelih od vulgarne psorijaze bile su unutar normalnih referentnih vrijednosti, međutim prosječna vrijednost razine homocisteina u oboljelih od psorijaze značajno je viša u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika te pozitivno korelira s upalnim parametrima i kvalitetom života oboljelih.
- Aktivnost fibrinogena je značajno viša u plazmi oboljelih od vulgarne psorijaze te značajno korelira s arterijskim tlakovima i upalnim parametrima (sedimentacija eritrocita i brojem leukocita u krvi).
- Indeks proširenosti i težine psorijaze (PASI, od engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) pokazao je pozitivnu korelaciju s brojem leukocita u perifernoj krvi ispitanika, sedimentacijom eritrocita te koncentracijom visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina u serumu, što ukazuje na to da adekvatno liječenje i tijek bolesti značajno utječu na razinu rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.
- Povišene vrijednosti homocisteina u serumu te povećana aktivnost fibrinogena u plazmi oboljelih od vulgarne psorijaze upućuje na povećani rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti.
- Rezultati ovog istraživanja upućuju na potrebu za ranom primarnom prevencijom kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata s vulgarnom psorijazom.



## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Odrediti razine homocisteina i visokoosjetljivog C - reaktivnog proteina (hsCRP - a) kod pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze te zdravih ispitanika, procijeniti težinu kliničke slike oboljelih od vulgarne psorijaze te njezin odnos sa serumskim razinama homocisteina, hsCRP - a, antropometrijskim, hematološkim i biokemijskim mjerama.

**Nacrt studije:** studija slučajeva i kontrola

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je bilo uključeno 24 punoljetnih, nesrodnih, po dobi i spolu usklađenih ispitanika, od čega 14 s dijagnozom vulgarne psorijaze (PV) te 10 zdravih kontrola. Ispitanicima su u uzorku venske krvi određene koncentracije homocisteina i hsCRP - a te drugi hematološki i biokemijski parametri, a težina kliničke slike psorijaze je procijenjena pomoću PASI (od engl. *Psoriasis Area Severity Index*) i DLQI (od engl. *Dermatology Life Quality Index*) upitnika.

**Rezultati:** Pacijenti oboljeli od vulgarne psorijaze imali su značajno više razine homocisteina u odnosu na zdrave kontrole te je uočena pozitivna povezanost homocisteina s dobi i DLQI, a negativna s vitaminom B12. Aktivnost fibrinogena, kao i razine hsCRP – a su bile više u PV skupini ispitanika, srazmjerno s ostalim upalnim parametrima i težinom kliničke slike (PASI).

**Zaključak:** Razine homocisteina, hsCRP - a i aktivnost fibrinogena značajno su povišene kod oboljelih od PV u odnosu na zdrave kontrole, koreliraju s upalnim parametrima (sedimentacija eritrocita, broj leukocita). PASI indeks pozitivno korelira s razinama upalnih parametara i hsCRP – om. Homocistein, hsCRP, PASI indeks i prateći upalni parametri imaju potencijal kao biomarkeri za praćenje težine bolesti i rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja.

**Ključne riječi:** psorijaza, homocistein, hsCRP, komorbiditeti, kardiovaskularni rizik

## 9. SUMMARY

### **Serum levels of homocysteine and high-sensitive C-reactive protein in patients suffering from vulgar psoriasis**

**Objectives:** To determine levels of homocysteine and high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) in patients suffering from *psoriasis vulgaris* and in healthy controls, as well as assess the severity of clinical manifestations of *psoriasis vulgaris* and its relationship with serum homocysteine levels, hsCRP, anthropometric, hematological and biochemical measurements.

**Study design:** Case-control study

**Participants and Methods:** This study included 24 adult, unrelated, by sex and age matched participants, from whom 14 were psoriasis patients and 10 healthy controls. The participants had homocysteine and high-sensitive C-reactive protein concentration and other hematological and biochemical parameters determined in a venous blood sample, and the severity of disease was assessed by PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) and DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) questionnaires.

**Results:** Patients with *psoriasis vulgaris* had significantly higher homocysteine levels compared to healthy controls. A positive association of homocysteine with age and DLQI was observed, and a negative association with vitamin B12. Fibrinogen activity, hsCRP levels were also higher in PV group and positively correlated to other inflammatory parameters and disease severity (PASI).

**Conclusion:** Homocysteine and hsCRP levels, as well as fibrinogen activity were significantly elevated in patients with PV compared to healthy controls and positively correlated with inflammatory parameters (erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count). The PASI index positively correlates with levels of inflammatory parameters and hsCRP.

## Summary

Homocysteine, hsCRP, PASI index and accompanying inflammatory parameters have the potential as biomarkers for monitoring disease severity and risk for developing cardiovascular disease.

**Key words:** psoriasis, homocysteine, hsCRP, comorbidities, cardiovascular risk

## 10. LITERATURA

1. Nestle, F. O., Kaplan, D. H., Barker, J. (2009). Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 361(5), 496–509.
2. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Psorijaza i bolesti praćene ljuskanjem. Dostupno na adresi:  
<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/dermatologija/psorijaza-i-bolesti-pracene-ljukanjem/psorijaza>. Datum pristupa: 15.07.2020.
3. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar; 20(6): 1475.
4. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64:18-23.
5. Frischknecht L, Vecellio M, Selmi C. The role of epigenetics and immunological imbalance in the etiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19886505.
6. Filip N, Iancu CE. *Non-Proteinogenic Amino Acids*. 1. izd. London. IntechOpen;2018.
7. Aronow WS. *Inflammatory Heart Diseases*. U: Tai MLS, Ong KG, Toh TH, Hussain H, Mahidin A, Yeow E. *Atherosclerosis at Extracranial Carotid Vessels and Serum Homocysteine*. London: IntechOpen;2019.
8. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015;14:6. Published 2015 Jan 10.
9. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis [published correction appears in *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):410]. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1165-1169.
10. Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, Pais P. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res*. 2015;142(3):261-268.

## Literatura

11. Vadakayil AR, Dandekeri S, Kambil SM, Ali NM. Role of C-reactive protein as a marker of disease severity and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(5):322-325.
12. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, i sur. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease A Resolute Belief or an Elusive Link?. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):397-408.
13. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1173-1179.
14. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, i sur. The Risk of Stroke in Patients with Psoriasis. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2009;2411-2418.
15. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735–1741.
16. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, et al. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol.* 2015;135(9):2189-2197.
17. Tsai TY, Yen H, Huang YC. Serum homocysteine, folate and vitamin B<sub>12</sub> levels in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2019;180(2):382-389.
18. Abedini R, Goodarzi A, Saeidi V, Hosseini SH, Jadidnuri A, Salehi Taleghani M i sur. Serum homocysteine level, vitamin B12 levels, and erythrocyte folate in psoriasis: A case-control study. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5:171-174
19. McDonald I, Connolly M, Tobin AM. A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *J Nutr Metab.* 2012;2012:965385.
20. Tobin AM, Hughes R, Hand EB, Leong T, Graham IM, Kirby B. Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(1):19-23.
21. Zong W, Ge Y, Han Y, Yang X, Li Q, Chen M. Hypomethylation of HLA-DRB1 and its clinical significance in psoriasis. *Oncotarget.* 2017;8(7):12323-12332.
22. Farshchian M, Ansar A, Sobhan M, Hoseinpoor V. C-reactive protein serum level in patients with psoriasis before and after treatment with narrow-band ultraviolet B. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):580-583.

## Literatura

23. Neerman-Arbez M, Casini A. Clinical Consequences and Molecular Bases of Low Fibrinogen Levels. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):192. Published 2018 Jan 8.
24. Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(5):283-301.
25. Herrick, S., Blanc-Brude, O., Gray, A., & Laurent, G. (1999). Fibrinogen. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 31(7), 741–746.
26. Mayo Clinic Laboratories. Fibrinogen. Datum pristupa: 03.09.2020. Dostupno na stranici: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/40937>
27. Zhang Y, Zhu CG, Guo YL, et al. Higher fibrinogen level is independently linked with the presence and severity of new-onset coronary atherosclerosis among Han Chinese population. *PLoS One.* 2014;9(11):e113460. Published 2014 Nov 26. doi:10.1371/journal.pone.0113460
28. M. Mihalj, The potential of utilizing laser doppler flowmetry and serum levels of homocystein for the assessment of cardiovascular risk in psoriasis patients, PowerPoint Presentation
29. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004;150(5):917-928
30. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stähle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4):614-621.
31. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(6):700-711.

## 11. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci:

Ime i prezime: Iva Martinović

Datum rođenja: 16.11.1995.

Adresa: Josipa Jurja Strossmayera 96, 32272 Šiškovci

e-mail: [ivamartinovic161195@gmail.com](mailto:ivamartinovic161195@gmail.com)

### Obrazovanje:

2002.-2010.- Osnovna škola Matije Antuna Reljkovića Cerna

2010.-2014.- Gimnazija Matije Antuna Reljkovića Vinkovci

2014.-2017. - Preddiplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika  
na Medicinskom fakultetu u Osijeku

2017.-2020. - Diplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika na  
Medicinskom fakultetu u Osijeku