



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Марија В. Медовић

**Ефекти различитих терапијских модалитета  
на оксидациони статус пацијената са  
псоријазом**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024. године



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Marija V. Medović

**Efekti različitih terapijskih modaliteta na  
oksidacioni status pacijenata sa  
psorijazom**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024. godine



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Marija V. Medović

**The effects of different therapeutic  
modalities on the oxidative status of  
patients with psoriasis**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024.

## Идентификациона страница докторске дисертације

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Марија Медовић
Датум и место рођења: 06.01.1988. године, Ћуприја, Република Србија
Садашње запослење: Сарадник у настави за ужу научну област Дерматовенерологија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу Специјалиста дерматовенерологије у Центру за дерматовенерологију Универзитетског Клиничког центра Крагујевац
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: Ефекти различитих терапијских модалитета на оксидациони статус пацијената са псоријазом
Број страница: 135
Број слика: 32 графика, 27 табела, 30 слика
Број библиографских података: 185
Установа и место где је рад израђен: Центар за дерматовенерологију Универзитетског Клиничког центра у Крагујевцу и Центар изузетних вредности за изучавање редокс равнотеже у кардиоваскуларним и метаболичким поремећајима Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу
Научна област (УДК): Медицина
Ментори: др Весна Миличић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дерматовенерологија др Иван Срејовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-279 од 14.04.2021. године

## Identifikaciona stanica doktorske disertacije

<b>Autor</b>
Ime i prezime: Marija Medović
Datum i mesto rođenja: 06.01.1988. godine, Čuprija, Republika Srbija
Sadašnje zaposlenje: Saradnik u nastavi za užu naučnu oblast Dermatovenerologija Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu Specijalista dermatovenerologije u Centru za dermatovenerologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Kragujevac
<b>Doktorska disertacija</b>
Naslov: Efekti različitih terapijskih modaliteta na oksidacioni status pacijenata sa psorijazom
Broj stranica: 135
Broj slika: 32 grafika, 27 tabela, 30 slika
Broj bibliografskih podataka: 185
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Centar za dermatovenerologiju Univerzitetskog Kliničkog centra u Kragujevcu i Centar izuzetnih vrednosti za izučavanje redoks ravnoteže u kardiovaskularnim i metaboličkim poremećajima Fakulteta medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentori: dr Vesna Miličić, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Dermatovenerologija dr Ivan Srejšević, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Fiziologija
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: IV-03-279 od 14.04.2021. godine

### Identification page of doctoral dissertation

<b>Author</b>
Name and surname: Marija Medović
Date and place of birth: 06. 01.1988., Čuprija, Republic of Serbia
Current employment: Associate in teaching for the narrow scientific field of Dermatovenereology at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac; Specialist in dermatovenerology at the Center for Dermatovenerology of the University Clinical Center in Kragujevac
<b>Doctoral Dissertation</b>
Title: The effects of different therapeutic modalities on the oxidative status of patients with psoriasis
No. of pages: 135
No. of images: 32 charts, 27 tables, 30 pictures
No. of bibliographic data: 185
Institution and place where the work was done: Center for Dermatovenerology of the University Clinical Center in Kragujevac and Center of Excellence for the Study of Redox Balance in Cardiovascular and Metabolic Disorders of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine
Mentors: Prof Vesna Miličić, MD, Ph.D., associate professor of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrow scientific field of Dermatovenereology Prof Ivan Srejšović, MD, Ph.D., associate professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrower scientific field of Physiology
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-279 dated April 14 <sup>th</sup> 2021.

## **ЗАХВАЛНИЦА**

*Захваљујем се пре свега менторима, проф. др Весни Миличић и проф. др Ивану Срејовићу на помоћи и подршци у изради докторске дисертације, велико хвала на несебичном дељењу знања и искуства, на стрпљењу и издвојеном времену. Велико хвала свим мојим драгим професорима и дивним колегама који су увек били ту, пре свега као пријатељи а онда и сарадници, који су ми помогли да закорачим у свет дерматовенерологије.*

*Велику захвалност дугујем катедри за физиологију, на челу са проф. др Владимиром Јаковљевићем, на несебичној подршци од почетка докторских студија која није изостала до краја израде дисертације, затим на пруженој шанси да од самог почетка докторских студија учествујем у раду Центра за функционална и претклиничка истраживања Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и на тај начин стекнем потребна знања и вештине за даља истраживања. Неизмерно сам захвална и на феноменалној сарадњи у лабораторијској обради узорака без чега не би ни било могуће спровести истраживање.*

*На крају, без њих све ово не би имало смисла, због пружене љубави, разумевања и инспирације, због толерисања периода нервозе и пружања огромне подршке у овм дугом процесу, велико хвала мојој породици, пре свега дивном супругу, Раши, који је увек био ту, нарочито у тежким тренуцима, ћеркама Искри и Калини, као и мојој мајци Катици и брату Дарку.*

*Марија Медовић*

## САЖЕТАК

**УВОД:** Псоријаза је једна од најзначајнијих здравствених проблема савремене дерматологије због учесталости и тежине придружених компликација. Метотрексат (*MTX*) је прва системска терапијска опција, али биолошки лекови постају све чешћи терапијски избор. Оксидациони стрес (ОС) представља важан етиолошки фактор у патогенези псоријазе, па је циљ студије процена ефекта различитих терапијских приступа - *MTX*, *Ustekinumab*-а (*UST*) (инхибитора *IL-12/IL-23*) и *Secukinumab*-а (*SEC*) (инхибитора *IL-17A*) на биомаркере ОС код пацијената са псоријазом.

**МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ:** Студија је обухватила 78 пацијената са псоријазом, подељених у групу лечену *MTX* (23 пацијента), *UST* (27 пацијената) и *SEC* (28 пацијената) и 15 здравих контрола. Биомаркери ОС - (*TBARS*), нитрити ( $NO_2^-$ ), супероксид анјон радикал ( $O_2^-$ ) и водоник пероксид ( $H_2O_2$ ) и елементи антиоксидационог одбрамбеног система (супероксид дисмутаза - *SOD*), каталаза - *CAT*) и глутатион - *GSH*) одређивани су спектрофотометријски из крви пре почетка терапије, у 16., 28. и 52. недељи.

**РЕЗУЛТАТИ:**  $O_2^-$  и *SOD* су показали најистакнутије промене у поређењу пацијената са псоријазом и контроле. Све терапијске опције су изазвале смањење  $O_2^-$ , биолошки лекови су индуковали повећање активности *SOD*, док је *MTX* индуковао смањење. Активност *CAT* је значајно нижа код пацијената са псоријазом у поређењу са контролом и *MTX* је изазвао даљи пад активности *CAT*. Биолошки лекови су побољшали ниво *GSH*, *UST* значајно у 52. недељи, док је *MTX* изазвао значајно смањење *GSH*. Све примењене терапијске опције изазвале су значајно клиничко побољшање мерењем помоћу стандардних упитника.

**ЗАКЉУЧАК:** ОС игра једну од кључних улога у патофизиологији псоријазе. Биолошки лекови имају израженије антиоксидационо дејство у односу на *MTX*, што се најјасније види у вредностима  $O_2^-$  и *SOD*.

**КЉУЧНЕ РЕЧИ:** псоријаза, оксидациони стрес, биолошки лекови, метотрексат, *Ustekinumab*, *Secukinumab*



## SAŽETAK

**UVOD:** Psorijaza je jedna od najznačajnijih zdravstvenih problema savremene dermatologije zbog učestalosti i težine pridruženih komplikacija. Metotreksat (MTX) je prva sistemska terapijska opcija, ali biološki lekovi postaju sve češći terapijski izbor. Oksidacioni stres (OS) predstavlja važan etiološki faktor u patogenezi psorijaze, pa je cilj studije procena efekta različitih terapijskih pristupa - MTX, Ustekinumab-a (UST) (inhibitora IL-12/IL-23) i Secukinumab-a (SEC) (inhibitora IL-17A) na biomarkere OS kod pacijenata sa psorijazom.

**MATERIJAL I METODE:** Studija je obuhvatila 78 pacijenata sa psorijazom, podeljenih u grupu lečenu MTH (23 pacijenta), UST (27 pacijenata) i SEC (28 pacijenata) i 15 zdravih kontrola. Biomarkeri OS - (TBARS), nitriti (NO<sub>2</sub>-), superoksid anjon radikal (O<sub>2</sub>-) i vodonik peroksid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) i elementi antioksidacionog odbrambenog sistema (superoksid dismutaza - SOD), katalaza - CAT) i glutation - GSH) određivani su spektrofotometrijski iz krvi pre početka terapije, u 16., 28. i 52. nedelji.

**REZULTATI:** O<sub>2</sub>- i SOD su pokazali najistaknutije promene u poređenju pacijenata sa psorijazom i kontrole. Sve terapijske opcije su izazvale smanjenje O<sub>2</sub>-, biološki lekovi su indukovali povećanje aktivnosti SOD, dok je MTH indukovao smanjenje. Aktivnost SAT je značajno niža kod pacijenata sa psorijazom u poređenju sa kontrolom i MTH je izazvao dalji pad aktivnosti SAT. Biološki lekovi su poboljšali nivo GSH, UST značajno u 52. nedelji, dok je MTX izazvao značajno smanjenje GSH. Sve primenjene terapijske opcije izazvale su značajno kliničko poboljšanje merenjem pomoću standardnih upitnika.

**ZAKLJUČAK:** OS igra jednu od ključnih uloga u patofiziologiji psorijaze. Biološki lekovi imaju izraženije antioksidaciono dejstvo u odnosu na MTH, što se najjasnije vidi u vrednostima O<sub>2</sub>- i SOD.

**KLJUČNE REČI:** psorijaza, oksidacioni stres, biološki lekovi, metotreksat, Ustekinumab, Secukinumab

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Psoriasis is one of the most significant health issues of dermatology due to frequency and severity of associated complications. Methotrexate (MTX) is the first therapeutic option, but biologic drugs are becoming an increasingly common therapeutic choice. Oxidative stress (OS) is an important etiological factor in pathogenesis of psoriasis, so the aim of the study is to evaluate the effect of different therapeutic approaches, MTX, Ustekinumab (UST) (IL-12/IL-23 inhibitor) and Secukinumab (SEC) (inhibitor IL-17A) on OS biomarkers in psoriatic patients.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 78 patients with psoriasis, divided into groups treated with MTX (23), UST (27) and SEC (28) and 15 healthy controls. OS biomarkers (lipid peroxidation index (TBARS), nitrites ( $\text{NO}_2^-$ ), superoxide radical ( $\text{O}_2^-$ ) and hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )) and the antioxidant defense system (superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione (GSH)) were determined spectrophotometrically from blood before the start of therapy, in the 16<sup>th</sup>, 28<sup>th</sup> and 52<sup>nd</sup> week.

**RESULTS:**  $\text{O}_2^-$  and SOD showed the most prominent changes compared to controls. All drugs caused a decrease in  $\text{O}_2^-$ , biological drugs induced an increase in SOD activity, while MTX induced its decrease. CAT was significantly lower in patients with psoriasis compared to controls and MTX caused a further decrease in CAT activity. Biologic therapy improved the level of GSH, while MTX caused a decrease in GSH. All applied therapeutic options induced significant clinical improvement measured by the standard questionnaires.

**CONCLUSION:** OS plays one of the key roles in the pathophysiology of psoriasis. Biological drugs have a more pronounced antioxidant effect compared to MTX, which is most clearly seen in the values of the  $\text{O}_2^-$  and SOD.

**KEY WORDS:** psoriasis, oxidative stress, biological therapy, Methotrexat, Ustekinumab, Secukinumab

## САДРЖАЈ

### I

УВОД .....	1
<b>1. УВОД .....</b>	<b>2</b>
1.1. Основни појмови о псоријази.....	2
1.2. Историјски подаци о псоријази.....	2
1.3. Епидемиологија псоријазе.....	3
1.4. Предиспозиција и наслеђивање псоријазе .....	3
1.5. Провоцирајући фактори за настанак псоријазе .....	4
1.6. Клиничка презентација псоријазе.....	4
1.7. Патохистолошке карактеристике псоријазе .....	11
1.8. Лабораторијска дијагностика псоријазе.....	11
1.9. Карактеристични клинички феномени псоријазе .....	12
1.10. Дијагноза и диференцијална дијагноза псоријазе .....	13
1.11. Упитници који се користе код псоријазних пацијената .....	14
1.11.1. Упитници за процену тежине псоријазе .....	14
1.11.2. Упитник за процену придружености псоријазног артритиса .....	14
1.11.3. Упитници за процену квалитета живота пацијената са псоријазом.....	14
1.11.4. Упитник за процену псоријазе нокатних плоча .....	15
1.12. Коморбидитети удружени са псоријазом .....	16
1.13. Псоријазни артритис .....	16
1.14. Аутоимуна природа и патогенеза псоријазе .....	19
1.15. Терапија псоријазе .....	22
1.15.1. Локална терапија псоријазе.....	22
1.15.2. Стандардна системска терапија .....	25
1.15.3. Физикална терапија.....	30
1.16. Примена биолошке терапије у лечењу псоријазе.....	31
1.17. <i>Secukinumab</i> и <i>Ustekinumab</i> у лечењу псоријазе – досадашња искуства.....	34
1.18. Слободни радикали и редокс равнотежа.....	36
1.18.1. Слободни радикали .....	36
1.18.2. Неки од реактивних врста кисеоника (ROS) и азота (RNS).....	36
1.18.3. Липидна пероксидација .....	38
1.18.4. Механизми антиоксидационе заштите.....	39
1.19. Улога оксидационог стреса у патогенези псоријазе .....	42
1.20. Ефекти биолошких лекова на оксидациони стрес .....	45
1.20.1. Ефекти инхибитора IL-12/IL-23 на оксидациони стрес.....	45
1.20.2. Ефекти инхибитора IL-17A на оксидациони стрес .....	45

1.20.3. Ефекти имуномодулаторне терапије на оксидациони стрес .....	45
<b>II</b>	
<b>ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА .....</b>	<b>47</b>
<b>2.ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ.....</b>	<b>48</b>
2.1. Циљеви студије.....	48
2.1.1. <i>Општи циљеви студије.....</i>	48
2.1.2. <i>Специфични задаци студије.....</i>	48
2.2. Хипотезе студије .....	49
<b>III</b>	
<b>МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....</b>	<b>50</b>
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....</b>	<b>51</b>
3.1. Врста студије .....	51
3.2. Популација која се испитује.....	51
3.3. Узорковање пацијената.....	52
3.3.1. <i>Критеријуми за укључивање испитаника.....</i>	52
3.3.2. <i>Критеријуми за искључивање испитаника.....</i>	52
3.4. Варијабле које се мере у студији .....	53
3.5. Припрема узорака за одређивање параметара оксидационог стреса и антиоксидационе заштите.....	54
3.5.1. Одређивање параметара оксидационог стреса .....	54
3.5.1.1. Одређивање концентрације супероксид анион радикала ( $O_2^-$ ) .....	54
3.6. Снага студије и величина узорка .....	59
3.7. Статистичка обрада података.....	59
<b>IV</b>	
<b>РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>60</b>
<b>4. РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>61</b>
4.1. Социодемографске и клиничке карактеристике испитаника .....	61
4.2. Клинички исход лечења псоријазе различитим терапијским модалитетима и патохистолошки налаз.....	65
4.2.1. Клинички исход лечења различитим терапијским модалитетима .....	65
4.2.2. Патохистолошки налаз пре и након 52. недеље терапије.....	69
4.2.2.1. Патохистолошки налаз код пацијената пре терапије и након 52. недеље примене <i>Ustekinumaba</i> .....	69
4.2.2.2. Патохистолошки налаз код пацијената пре терапије и након 52. недеље примене <i>Secukinumaba</i> .....	70
4.2.2.3. Патохистолошки налаз код пацијената пре терапије и након 52. недеље примене МТХ.....	71
4.2.2.4. Патохистолошки налаз .....	72

4.2.3. Утицај лечења различитим терапијским модалитетима према испитиваним скоровима код пацијената са псоријазом ( <i>PASI, BSA, EARP, DLQI</i> ) .....	73
4.3. Вредности супероксид радикала ( $O_2^-$ ) у испитиваним групама и промене током примене терапије .....	76
4.4. Активност супероксид дисмутазе ( <i>SOD</i> ) у испитиваним групама и промене током примене терапије .....	78
4.5. Вредности водоник пероксида ( $H_2O_2$ ) у испитиваним групама и промене током примене терапије .....	80
4.6. Активност каталазе ( <i>CAT</i> ) у испитиваним групама и промене током примене терапије .....	82
4.7. Вредности индекса липидне пероксидације ( <i>TBARS</i> ) у испитиваним групама и промене током примене терапије .....	84
4.8. Вредности нитрита ( $NO_2^-$ ) у испитиваним групама и промене током примене терапије .....	86
4.9. Вредности редукованог глутатиона ( <i>GSH</i> ) у испитиваним групама и промене током примене терапије .....	88
4.10. Утицај социодемографских и клиничких карактеристика на параметре редокс баланса у испитиваним групама .....	91
<b>V</b>	
<b>ДИСКУСИЈА</b> .....	102
<b>5. ДИСКУСИЈА</b> .....	103
5.1. Социодемографске и клиничке карактеристике испитаника .....	103
5.2. Исход лечења псоријазе различитим терапијским процедурама .....	105
5.3. Вредности параметара оксидационог стреса и антиоксидационе заштите у испитиваним групама .....	107
5.4. Утицај социодемографских и клиничких карактеристика на параметре редокс баланса у испитиваним групама .....	110
<b>VI</b>	
<b>ЗАКЉУЧЦИ</b> .....	112
<b>6. ЗАКЉУЧЦИ</b> .....	113
<b>VII</b>	114
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	114
<b>7. ЛИТЕРАТУРА</b> .....	115
<b>СКРАЋЕНИЦЕ</b> .....	125
ПРИЛОГ 1 .....	128
ПРИЛОГ 2 .....	129
ПРИЛОГ 3 .....	130
ПРИЛОГ 4 .....	131
ПРИЛОГ 5 .....	132

# I УВОД

## 1. УВОД

### 1.1. Основни појмови о псоријази

Псоријаза се описује као честа, рекурентна, хронична, неизлечива и незаразна инфламаторна болест коже, са мултисистемским испољавањем и према Светској здравственој организацији чини један од најважнијих глобалних здравствених проблема у популацији одраслих [1, 2]. Једна је од најтежих неинфективних стања, због компликација које се развијају током болести и захваћености више органских система [3]. Често је удружена са метаболичким синдромом, коронарном болешћу и депресијом, а псоријазни артритис се издваја као посебан ентитет, који има 10-25% оболелих [4, 5].

Показано је да у развоју псоријазе важну улогу има гентска предиспозиција, као и различити фактори средине [1, 2, 6, 7]. Клиничке варијанте псоријазе су бројне, а трајање и ток болести непредвидљиви. Промене на кожи настају као последица нарушавања имунске хомеостазе епидермалних кератиноцита и урођеног и стеченог имунског одговора [7, 8]. Манифестују се у виду еритематозних папула и плакова са беличастом седефастом уобичајено неадхерентном сквамом, али се могу видети и пустуле, као и еритродермија. Најчешће локализације су поглавина, лактови, колена, шаке, стопала, труп и нокти [9].

### 1.2. Историјски подаци о псоријази

Кожни поремећаји помињу се још у египатским папирусима, али међу постојећим описима ни један не одговара псоријази. Име обољења потиче од грчке речи *psora* што значи свраб, чешање, а у српском народу је позната као „љускавица”. Хипократ (460–377 п.н.е.) је описао суве, љускаве еруптивне промене на кожи под насловом „*lopoi*”, али сматра се да су овде убрајани псоријаза и лепра [10, 11]. Многи оболели од псоријазе су погрешно дијагностиковани као лепрозни и имали су исти нехумани третман - били су изоловани од свих и црква их је званично прогласила мртвима, а 1313. године француски краљ Филип IV је чак наредио да се спале на ломачи [10–12]. Тек у 19. веку псоријаза је препозната као клинички ентитет различит од лепре. *Robert Willan* (1809) први је дао тачан опис псоријазе, а неколико десетина година касније бечки дерматолог *Ferdinand von Hebra* (1841) је дефинитивно раздвојио клиничке карактеристике псоријазе и лепре [10–12]. *Heinrich Koebner* је 1879. описао појаву псоријазних плакова на клинички неизмењеној кожи након повреде коже, који је служио као метод разликовања псоријазе од секундарног сифилиса [10–13].

Један од најстаријих третмана у лечењу псоријазе свакако је излагање сунчевој светлости. Током друге половине 19. века, у терапију су уведени катран,  $\beta$ -нафтол и интрамускуларне ињекције сумпора [13]. У првој половини 20. века уводи се вештачко ултравиолетно (УВ) зрачење, салицилна киселина, ињекције екстракта коре надбубрежне жлезде, изазивање грознице, дијете без масти и арсен. Међутим због неделотворности и бројних нежељених ефеката, током друге половине 20. века већина ових третмана су напуштени, са изузетком салицилне киселине, катрана и УВ зрачења, док је фототерапија наставила даљи развој [13, 15]. Уведене су нове терапијске методе, које укључују локалне кортикостероиде, *Methotrexat*, *Ciklosporin*, системске и локалне ретиноиде, аналоге витамина *D*<sub>3</sub>, и од скоро као најмодернији вид терапије биолошки лекови који су све бројнији и са различитим механизмом деловања [13, 16].

### 1.3. Епидемиологија псоријазе

Псоријаза се јавља у целом свету. Преваленција се у зависности од испитиване популације креће од 0,51 до 11,43%, али се највећем броју радова наводи број од 1-3%, колико износи и у нашој земљи [17, 18]. У Европи је псоријаза најчешћа у Данској, Фарским острвима и Немачкој (2,9, 2,8 и 2,5%) [19]. Преваленција у САД и Канади је нешто већа и креће се око 4,5%. Годишња инциденција је 60 пацијената на 100000 људи [17-19]. Болест се јавља подједнако код оба пола, али се код жена развија нешто раније. Може почети у било ком узрасту, мада је појава првих манифестација у раном детињству и одмаклој старости врло ретка [1, 17-19]. У литератури се наводе два пика јављања: први од 15. до 30. године и други од 50. до 60. године. Код 75% пацијената, почетак је пре четрдесете године живота. Приближно две трећине оболелих има блажу клиничку слику, док једна трећина има тежу клиничку слику која је изузетно компликована за лечење и постизање ремисије [1, 9, 17-19]. Око 80% оболелих има промене на ноктима, док се преваленција псоријазног артритиса креће од 5 до 30% [20, 21]. Код већине пацијената кожно промене се јављају доста пре клинички манифестних промена на зглобовима. Само 10 до 15% пацијената наводи да је прва манифестација била псоријазни артритис [21].

### 1.4. Предиспозиција и наслеђивање псоријазе

Сва епидемиолошка и имуногенетска испитивања потврђују да је предиспозиција за псоријазу наследна. Код једнојајчаних близанаца болест се испољава у 90% случајева, док је код двојајчаних тај проценат мањи и креће се око 30-40%. У појединим етничким групама, око 90% болесника има барем једног првостепеног или другостепеног рођака оболелог од псоријазе. Вероватноћа да дете оболи, ако један од родитеља има псоријазу је 25%, али уколико су оба родитеља оболела тај проценат је значајно већи и износи 60-70% [7, 22]. Студије показују да је испољавање болести у адолесцентској доби или код млађих особа повезана са наследним факторима и одређеним *HLA* (енгл. *human leukocyte antigen*) маркерима. Ток болести код ових пацијената је непредвидив и има тенденцију генерализације. Са друге стране, када је прво испољавање болести у старијој животној доби (након 60 година), показује малу или никакву повезаност са наследним факторима, ниску инциденцију одређених *HLA* маркера и јавља се спорадично [7, 23]. Постојање *HLA-Cw6* антигена повећава ризик од настанка псоријазе, повезано је са ранијим испољавањем болести и позитивном породичном анамнезом, али наводе се и други антигени, од чега су најбитнији *HLA-B13*, *HLA-B17*, *HLA-B27* и *HLA-Cw2* [23, 24].

Иако постоји јасна предиспозиција, генетска трансмисија је непотпуно објашњена, јер наслеђивање није стриктно аутозомно-доминантно. Ова чињеница наводи на закључак да постоји полигенски или мултифакторски начин наслеђивања, због утицаја фактора средине на начин наслеђивања [7, 22-24]. Појава псоријазе код пацијената који немају позитивну породичну анамнезу наводи на закључак да спорадични случајеви могу бити резултат комбиновања независних, одвојених гена. Досадашњим испитивањем је идентификовано око 60 генских локуса који могу бити укључени у развој псоријазе [23, 24].



## 1.5. Провоцирајући фактори за настанак псоријазе

У настанку псоријазе посебну улогу има интеракција гена и фактора спољашње средине. Многи фактори околине могу да утичу на почетак или погоршање болести код генетски предиспонираних особа, међутим, за многе недостају јасни научни докази [7, 22-25]. Фактори окидања или покретања болести, могу бити спољни (који директно делују на кожу) или/и системски.

*Коебнер*-ов феномен подразумева развој псоријазних лезија повредом коже (механичка траума, хемијске супстанце, ожиљци од огреботина, тетоваже, опекотине од сунца, морбилиформне ерупције услед употребе лекова или вирусни егзантеми), постоји код приближно 25% пацијената са псоријазом. Наведена чињеница упућује на закључак да је псоријаза системска болест која се може покренути локално у кожи. Промене на кожи развијају се од 2 до 6 недеља након трауме [26].

Од системских фактора, инфекције као индуктори псоријазе описују се код 45% пацијената. У испољавању или погоршању болести нарочито су значајне бактеријске инфекције, где се као најчешћи узрочник наводе стрептококне инфекције (посебно фарингитис, док мању учесталост имају зубни апсцеси, перианални целулитис и импетиго). Сматра се да стрептококне инфекције узрокују активацију *T* лимфоцита и испољавање псоријазе у гутатној форми. Овај вид настајања псоријазе је карактеристичан за децу и адолесценте. Ређе, инфекције респираторног, гастроинтестиналног или генитоуринарног тракта могу буду окидач за појаву болести. Пацијенти са синдромом стечене имунодефицијенције (*AIDS*) испољавају тежу клиничку слику са тенденцијом ка генерализацији [7, 22].

Многи лекови могу да изазову настајање или погоршање псоријазе, а као најчешћи се наводе нестероидни антиинфламаторни лекови, антималарици, бета-адренергички блокатори, соли литијума, интерферон и инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима. Од ендокриних фактора хипокалцемија се наводи као покретач болести. Хормонске промене су значајне и код трудница када могу да узрокују побољшање или погоршање болести, уз могућ развој пустулозне псоријазе [7, 22]. Психички стрес се врло често наводи као покретач овог обољења, а има и значајну улогу у погоршању већ постојећих промена [27]. Алкохол и пушење утичу на погоршање клиничке слике псоријазе, док је гојазност изгледа последица саме болести [7, 22].

## 1.6. Клиничка презентација псоријазе

Ток болести је најчешће хроничан (мада су могући и акутан и субакутан ток). Оболели од псоријазе често имају свраб, који може бити интензиван и онеспособљавајући и предлаже се да се пруритус уврсти у процену интензитета псоријазе. Промене на кожи могу бити праћене и болом, пуцањем, крварењем и љуштењем коже. Такође, промене на ноктима су врло често присутне (80%) [1, 2, 9].

Најкарактеристичнији клинички налаз оболелих од псоријазе су еритематозне, јасно дефинисане, симетричне, папуле и плакови које се најчешће налазе на коленима, лактовима, поглавини и трупцу, прекривене сребрнкастом сквамом. Овај опис одговара хроничној плак псоријази, која је најчешћа варијанта вулгарне псоријазе [1, 9].

Псоријатичне лезије у већини случајева су веома карактеристичне, и за постављање дијагнозе лезија има три главна обележја:

1. добро ограничене лезије, јасних ивица, различитог облика и димензија, могу бити појединачне или међусобно конфлуирају;

2. лезија је тамно црвене боје - за разлику од других кожных промена које могу диференцијално-дијагностички личити на псоријазу (екцем, атопијски или себороични

дерматитис), што је од посебне дијагностичке важности код промена локализованих на косматом делу главе, длановима и табанима.

3. неадхерентна сребрнаста сквама различите количине прекрива површину псоријазне лезије. Скваме могу бити и жуте, боје воска или наранџастосмеђе. Различите промене на кожи у било ком тренутку, могу коегзистирати код истог оболелог, али све лезије имају исте важне карактеристике: еритем, задебљање и скваму [1, 9, 28].

Због разноврсности клиничких манифестација постоје бројне клиничке класификације које узимају у обзир локализацију и изглед лезија, присуство пустаула, ток болести, итд. Уколико псоријатичне промене захватају готово целу површину тела, облик болести се назива „еритродермијска псоријаза”, могу да постоје бројне, мале, дисеминоване папуле и плакови, када се назива „гутатна псоријаза”, а уколико постоје пустауле „пустаулозна псоријаза”. Спектар различитих кожних манифестација може представљати дијагностички проблем, јер су и величина и дистрибуција промена такође јако варијабилна [1, 2, 9, 28].

На основу величине промена које су изражене у клиничкој слици разликујемо *psoriasis punctata* (промене пречника 2-3 mm), *psoriasis guttata* (0,5-1 cm), *psoriasis nummularis* (3-4 cm), *psoriasis en plaques* (величине неколико сантиметара), *psoriasis geographica* (плакови који се сливају тако да клиничка слика подсећа на географску карту) [9].

*Psoriasis vulgaris* (хронична, стационарна псоријаза) представља најчешћи клинички облик, са свим горе описаним карактеристикама, може перзистирати месецима и годинама и захватати различит проценат коже. Предилекциона места су лактови, колена, поглавина, лумбална регија и предео око пупка. Промене захватају гениталије код 30% пацијената. Плакови могу постојати месецима чак и годинама на истим местима. Иако је ток болести хроничан, јављају се периоди потпуне ремисије (ремисија дужа од 5 година или више описује се код око 5% пацијената) [1, 28] (Слике број 1 и 2).



(Слике1 и 2. Плак псоријаза - из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац)

*Psoriasis guttata (eruptiva)* је форма која се испољава малим еритематозним папулама, овалног или кружног облика, прекривених сквамом. Највише се виђа код деце или млађих особа у току или после стрептококних инфекција горњих респираторних путева, инфлуенце или морбила. 80% пацијената наводи претходну инфекцију, док се код више од половине пацијената налази повишени антистрептолизински титар.

Прогноза ове форме је одлична код деце, имајући у виду спонтану ремисију током неколико недеља или месеци. Код одраслих, лезије могу постати хроничне [1, 28, 29] (Слика број 3).



(Слика 3. Гутатна псоријаза - из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац)

*Erythrodermic psoriasis* је једна од најтежих и животну угрожавајућих форми болести, представља генерализовану форму која захвата кожу целог тела (преко 90%). Она се развија код 1-2% оболелих од псоријазе. Карактерише је генерализовани еритем, едем и сквама, са постепеним или акутним почетком [1, 30] (Слике број 4 и 5).



(Слике 4 и 5. Еритродермијска форма псоријазе- из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац)



**Пустулозне форме псоријазе** - миграција неутрофила у епидерм узрокује формирање микроапсцеса у облику пустула које су примарно стерилне (*Munro*-ови микроапсцеси) [1, 9]. Разликујемо више клиничких форми пустулозне псоријазе.

- *Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch)* је тешка, и често фатална форма псоријазе. Најчешће настаје изненада, формирањем пустула на кожи трупа и екстремитета, лице је обично поштеђено, али је развој еритродермије врло чест. Тригер фактори могу да буду: трудноћа, брзо смањење доза кортикостероида (или друге системске терапије), хипокалцемија, инфекције, лекови и локални иританси. Опште стање болесника је поремећено, јавља се повишена температура, грозница и малаксалост, док се са развојем болести јављају тешке компликације [1, 9, 31] (Слика број 6).



(Слика 6. Пустулозна форма псоријазе – из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац)

- *Impetigo herpetiformis* (генерализована пустулозна псоријаза трудница) је редак облик пустулозе у трудноћи, који је удружен са хипопаратиреоидизмом и хипокалцемијом. У основи клиничке слике је највероватније акутни или субакутни облик генерализоване пустулозне псоријазе. Ерупција обично почиње у ингвинуму или у другим прегибима. Прати је поремећај општег стања уз делиријум и могућу смрт [32].

- *Psoriasis pustulosa regionalis (localisata)* - појава стерилних пустула само на одређеним регионима тела

1. *Psoriasis pustulosa palmoplantaris* – релативно често обољење које се локализује на длановима и табанима и карактерише се еритемосквामозним плаковима на којима се налазе стерилне пустуле. Ова форма псоријазе показује велику резистенцију на терапију. Пустулоза дланова и табана су један од ентитета који се најчешће повезују са стерилним инфламаторним лезијама костију [33] (Слике 7 и 8).



(Слике 7 и 8. Псоријаза дланова - из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац)

2. *Pustular bacterid* – сматра се акутном формом палмоплантарне псоријазе. Одликује је акутна ерупција стерилних пустаула на шакама и стопалима [33].

3. *Acrodermatitis continua (acrodermatitis continua Hallopeau, acropustulosis, pustular acrodermatitis, acrodermatitis perstans)* је ретка хронична инфламаторна форма, која се чешће виђа код деце него одраслих и карактерише се ерупцијом стерилних пустаула на дисталним крајевима прстију шака и стопала. Пустуле се најчешће прво развијају на палцу, споро се шире и имају тенденцију да остану локализоване на једном или више прстију више месеци или година. Пустуле могу да се развију и на језику, букалној слузокожи и езофагусу [34]. Уколико промене захвате нокатну плочу временом постаје потпуно разорена, врх прста постаје ушиљен, са губитком јагодице прста и промене наликују склеродермији. На костима се јављају остеолитне промене на дисталним фалангама [35].



## Посебне локализације за настанак псоријазе

- *Psoriasis capillitia et faciei* - псоријаза косматог дела главе, најчешће на граници косматог дела главе и чела или потиљка, у облику јасно ограничених еритемосквамозних плоча са мање или више израженом десквамацијом, која се тешко разликује од себороичног дерматитиса [1] (Слике 9 и 10).



(Слике 9 и 10. Псоријазне промене у капилицитијуму - из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац)

- *Psoriasis retroauricularis* - еритемосквамозне плоче иза ушних шкољки [1] (Слике број 11 и 12).



(Слике 11 и 12. Псоријазне промене ретроаурикуларно - из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац)

- *Psoriasis palmaris et plantaris* – јасно ограничена хиперкератоза на длановима и табанима, са болним фисурама у наборима коже између прстију и променама на ноктима (које су значајне за разликовање од екцема и гљивичног обољења) [1, 33, 35].

- *Psoriasis penis et vulve* – псоријатичне промене се развијају на кожи пениса или спољашњој страни препуцијума, или на унутрашњој страни препуцијума и глансу код мушкараца, као и великим уснама и перинеуму жена [37].

- *Psoriasis oris* – псоријатичне лезије развијају се на уснама. Захватање слузокоже усне дупље је до данас контраверзно. Код генерализоване пустулозне псоријазе на

слузокожи језика и усне дупље виде се циркумскрипти беличастосиви плакови лучног облика, који понекад показују и пустулизацију [31].

- *Psoriasis conjunctivae* – врло ретка манифестација са одликама блефаритиса [1, 9].

- *Psoriasis unguium* – захватање нокатних плоча јавља се код 10-78% свих пацијената са псоријазом. Ови пацијенти имају често развијају псоријатични артритис. Псоријатичне промене ноктију могу бити једини знак псоријазе који претходи развоју псоријатичних промена коже [20] (Слике број 13 и 14).



(Слике 13 и 14. Псоријаза нокатних плоча - из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац)

- *Psoriasis inversa* (флексурална псоријаза) захвата кожу интертригинозних предела (врат, аксиле, субмамарна, перианална и ингвинална регија). Због локализације и знојења еритем је више изражен што је клинички потребно одвојити од бактеријског или гљивичног интертригинозног дерматитиса [1, 29, 36] (Слика 15).



(Слика 15. Инверзна псоријаза - из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац)

## 1.7. Патохистолошке карактеристике псоријазе

Три основне патохистолошке карактеристике псоријазе су:

1. Висока митотска активност кератиноцита у спинозном слоју, која доводи до хиперперплазије епидерма.

2. Неправилна диференцијација таквих кератиноцита, која доводи до паракератозе.

3. Патолошка миграција леукоцита, претежно неутрофила, у епидерм из проширених крвних судова едематозних папила доводи до стварања *Munro*-ових апсцеса, а код претеране инфламације и до стварања пустула. Због прекомерне пролиферације кератиноцита, у њима су присутне ћелијске компоненте попут митохондрија, Голџијевог апарата и ендоплазматског ретикулума, које се не налазе у процесу нормалног орожавања, па они показују слабу међућелијску повезаност [1, 8].

Типичне патохистолошке промене, код стабилне псоријазе, виде се и у епидерму и дерму. У односу на нормални епидерм, број митоза много је већи у псоријазном епидерму, па је епидерм 4-5 пута дебљи од нормалног, а понекад је изражен и интерцелуларни едем. Изражен је поремећај кератинизације у облику хиперкератозе са паракератозом, која се манифестује корнеоцитима са и без једра. Накупине неутрофилних леукоцита, који су мигрирали из папила дерма праве *Munro*-ове апсцесе. Број микроапсцеса у раним променама много је већи него у старијим. У дерму се уочавају танке, издужене папиле са едематозном папиларном стромом, као и хронична периваскуларна ћелијска инфилтрација, која се састоји од лимфоцита и хистиоцита, као и ретких полиморфонуклеара [1, 8, 28].

И пустулозни облици обољења показују сличну патохистолошку слику, само је код пустулозних облика инфламацијска компонента јаче изражена. Карактеристична промена за све врсте пустулозне псоријазе је спонгиформна пустула (*Kogoj* пустула), која се ствара у горњим деловима спинозног слоја као последица миграције неутрофила у едематозне кератиноците. Ова миграција најпре доводи до дезинтергације цитоплазме и једра, али не и ћелијске мембране који дају слику сунђера тј. спонгиозе. Повећавањем пустуле долази до кидања зидова ћелије и формирања унилокусне шупљине. Остале промене су карактеристичне и за плак псоријазу [1, 38, 39].

## 1.8. Лабораторијска дијагностика псоријазе

Не постоји типичан лабораторијски налаз карактеристичан за псоријазу, али поједини могу бити у корелацији са тежином обољења. Код оболелих од псоријазе углавном је присутна умерена анемија код хроничних обољења, а последица је поремећаја метаболизма гвожђа и фолата. Код 30-50% оболелих од псоријазе ниво мокраћне киселине у серуму умерено је повишен. Губитак протеина преко оштећене коже и негативан биланс азота одражавају се на ниво албумина у серуму, што је у корелацији са тежином псоријазног обољења. Маркери инфламације, Ц-реактивни протеин и алфа 2 макроглобулина, су углавном лако повишени. Вредности имуноглобулина су обично нормалне. Интересантан је податак да је анализом бактериолошких култура материјала са псоријазних лезија, идентификовано више од два пута већи број бактерија него на нормалној кожи, најчешће *Staphylococcus aureus* [1, 9, 36].



## 1.9. Карактеристични клинички феномени псоријазе

Ради постављања тачне дијагнозе псоријазе на лезијама на кожи значајни су дијагностички феномени који омогућавају разликовање од осталих дерматоза.

- *Koebner*-ов феномен означава појаву псоријатичних лезија на здравој кожи након механичке трауме или иритације коже. Ову промену могу изазвати и неспецифичне спољне трауме (абразија или вакцинација, излагање УВ зрацима). Сматра се да постоји наслеђена генотипска способност кератиноцита да на разне надражаје реагују пролиферацијом. Ове промене виде се на кожи 7-14 дана након трауме [1, 26].

- Обрнут *Koebner*-ов феномен означава ефекат трауме на постојећу псоријазну лезију, који се манифестује њеном регресијом и дужом ремисијом на месту дејства трауме. Да би се изазвале поменуте *Koebner*-ове реакције потребно је да интензитет трауме буде довољно велики да поред оштећења епидерма изазове и оштећење дерма. Запажено је да се *Koebner*-ов феномен не јавља на месту скоро излечене лезије, због чега се сматра да постоје локални инхибиторни фактори. Овде важи појава „све или ништа“, што значи да се реакција на трауму јавља на свим деловима коже подједнако или се уопште не јавља, па се пацијенти деле на *Koebner*-позитивне и негативне [1, 9, 26].

- Феномен стеаринске свеће изводи се када се парче седефасте наслаге са псоријазне промене одвоји и протрља кроз прсте, чиме се ствара осећај мрвљења стеаринске свеће. Овај феномен је последица слабе међусобне повезаности ћелија рожастог слоја [1, 9, 39].

- Феномен капи свеће изводи се шпатулом, киретирањем скваме на површини лезија. При киретирању ваздух продире између слојева скваме, сквама постаје бела и непрозрачна, чиме подсећа на кап воска која је провидна али када падне на тканину и осуши се, постаје бела. [1, 8, 9, 39].

- Феномен последње опне, даљим киретирањем када се одвоји седефаста наслага опажа се глатка сјајна ружичаста опна која изгледа као да је влажна (представљена је последњим слојем кератиноцита који прекрива врхове папила). Овај феномен се добија због могућности одвајања целог паракератотичног епидерма. У основи је чињеница да се многи кератиноцити у прва два до три реда спинозног слоја, налазе у митози, а да њихову активност не прати у истој мери и синтеза тонофибрила и кератохијалина, па је због тога могуће њихово лако одвајање [1, 8, 9, 39].

- Феномен крваве росе (*Auspitz*-ов феномен) је видљив уколико се након уклањања хиперкератотичних наслага, даљом киретажом покушамо да уклонимо и последњу опну, када се на површини јавља тачкасто крварење. Крварење настаје због хистолошки изражене папиломатозе у псоријатичним лезијама. Гретањем се оштећују врхови папила и њихови проширени крвни судови, који дају слику тачкастог крварења [1, 39].

## 1.10. Дијагноза и диференцијална дијагноза псоријазе

Када постоје типичне клиничке лезије дијагнозу псоријазе није тешко поставити детаљним клиничким прегледом, нарочито када се користе поменути дијагностички феномени. Тешкоће се јављају ако се болест манифестује атипичним облицима, на атипичним локализацијама, или уколико постоји удруженост са другим дерматозама. У оваквим случајевима потребно је урадити биопсију промена на кожи [1, 8, 9, 26].

Диференцијално дијагностички када су лезије локализоване на трупцу, долазе у обзир себороични дерматитис, тинеа, псоријазиформни или нумуларни екцеми, као и кожне промене код сифилиса. Уколико се ради о интертригинозним регијама потребно је искључити гљивична обољења и контактни дерматитис. Код палмоплантарних лезија треба размишљати о хиперкератотичним облицима екцема, *Morbus Paget* или *Morbus Bowen*, а код еритродермијске псоријазе у обзир долази кутани Т ћелијски лимфом, *Pityriasis rubra pilaris* и егзантеми узроковани лековима (Табела 1.) [1, 8, 26, 30-34, 40].

Табела 1. Диференцијална дијагноза различитих облика псоријазе

<b><i>PSORIASIS VULGARIS</i></b>	<b><i>PUSTULAR PSORIASIS</i></b>	<b><i>ERYTHRODERMIC PSORIASIS</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Eczema numulare</i></li> <li>- <i>Dermatitis contacta</i></li> <li>- <i>Intertrigo</i></li> <li>- <i>Lichen simplex chronicus</i></li> <li>- <i>Tinea</i></li> <li>- <i>Dermatitis seborrhoica</i></li> <li>- <i>Subacute cutaneous lupus erythematosus</i></li> <li>- <i>Morbus Bowen</i></li> <li>- <i>Morbus Paget</i></li> <li>- <i>Cutananeus T cell lymphoma</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Candidiasis</i></li> <li>- <i>Impetigo</i></li> <li>- <i>Folliculitis</i></li> <li>- <i>Pemphigus foliaceus</i></li> <li>- <i>Sneddon-Wilkinson disease</i></li> <li>- <i>Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Леком индукована еритродермија</li> <li>- <i>Pytirisias rubra pilaris</i></li> <li>- <i>Cutananeus T cell lymphoma</i></li> <li>- <i>Sezary syndrome</i></li> <li>- <i>Eczema</i></li> </ul>
		<b><i>GUTATTE PSORIASIS</i></b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Pytirisias rosea</i></li> <li>- <i>Pytirisias lichenoides chronica</i></li> <li>- <i>Lichen planus</i></li> <li>- <i>Secondary syphilis</i></li> <li>- Кожне реакције на лекове</li> </ul>

## 1.11. Упитници који се користе код псоријазних пацијената

### 1.11.1. Упитници за процену тежине псоријазе

Како би се проценила тежина псоријазе, направљени су бројни системи скоровања који омогућавају да се на што објективнији начин процени тежина болести, да се одреди права врста терапије и након тога процени ефекат терапије.

**Body surface area (BSA)** је аритметичка средина захваћене површине коже псоријатичним лезијама на основу претпоставке да глава (*H – head*) представља 10%, горњи екстремитет (*U – Upper extremity*) 20%, труп (*T - trunk*) 30%, а доњи екстремитет (*L – Lower extremity*) 40% укупне телесне површине. Формула за израчунавање *BSA* је:

$$BSA = 0,1 \times BSA (H) + 0,2 \times BSA (U) + 0,3 \times BSA (T) + 0,4 \times BSA (L).$$

Благим обликом псоријазе се сматра ако пацијент има  $BSA < 5\%$ , средње тешким између 5-10% и тешким ако је  $BSA > 10\%$  [41].

**Psoriasis Area Severity Index (PASI)** је индекс који се користи за изражавање тежине псоријазе. Комбинује тежину псоријазне лезије на основу три клиничка знака: еритема, индурације и десквамације, као и процента захваћености коже по регијама на телу. Клинички знаци псоријазне лезије се оцењују на скали од 0 (нема), 1 (незнатно), 2 (умерено), 3 (озбиљно) до 4 (врло тешко). За сваки део тела, бодови додељени за три знака озбиљности лезије се сумирају, а затим множе са бројем којим је арбитрарно процењена тежина болести за тај део тела као код *BSA* (0,1 за главу, 0,2 за руке, 0,3 за труп и 0,4 за ноге). Тај добијени број се множи са процентом површине захваћене псоријазом која се процењује у иста четири региона тела – глава и врат; руке; труп; и ноге. У сваком региону, процењена захваћена површина коже према палмарном методу (површина раширеног длана те особе носи 1%) изражена од 1-9% добија оцену 1, 10-29% оцену 2, 30-49% оцену 3, 50-69% оцену 4, 70-89% оцену 5 или 90-100% оцену 6. Укупни скор се одређује сабирањем свих добијених бројева за сваки регион тела [42].

Међутим, ранији ставови да се категоризација псоријазних пацијената врши на лаке, средње тешке и тешке на основу *PASI* скорa, сада је неприхватљива, већ се они класификују или као кандидати за локалну терапију са  $PASI \leq 10$ , или као кандидати за системску терапију, који испуњавају најмање један од следећих критеријума: *PASI* скор  $>10$ ; да болест захвата неке посебне локализације на телу (нокти, гениталије и/или капилицијум); или су доживели неуспех локалне терапије [42].

### 1.11.2. Упитник за процену придружености псоријазног артритиса

**Early Arthritis for Psoriatic patients (EARP)** је упитник који се састоји од 10 питања, и развијен је како би се олакшало постављање дијагнозе псоријатичног артритиса (*PsA*) и његово разликовање од других облика артритиса. Упитник је развијен кроз преглед типичних симптома и знакова уочених код пацијената са већ утврђеном дијагнозом *PsA*. Пацијенти одговарају са Да/Не на питања о могућим недавним епизодама отока зглобова (ситни зглобови ручја или стопала, лактови, колена), ентезитиса (посебно Ахилове тетиве), дактилитиса и јутарње укочености леђа и шака које су се јављале током последњих 12 месеци. Сваки позитиван одговор се бодује као један, а коначан резултат се израчунава сумирањем свих позитивних одговора [43].

### 1.11.3. Упитници за процену квалитета живота пацијената са псоријазом

**Dermatology Life Quality Index (DLQI)** је упитник који се састоји из десет питања и користи се за мерење утицаја кожне болести на квалитет живота оболеле особе.

Дизајниран је за људе старије од 16 година. Питања обухватају следеће теме: симптоми, стид, куповина и кућна нега, одећа, друштвене активности и слободно време, спорт, посао или учење, блиски односи, секс, лечење. Питања се односе на утицај кожне болести на живот пацијента током претходне недеље. Тумачење резултата: 0-1 = нема никаквог утицаја на живот пацијента, 2-5 = мали утицај на живот пацијента, 6-10 = умерен утицај на живот пацијента, 11-20 = веома велики утицај на живот пацијента, 21-30 = изузетно велики утицај на живот пацијента. Тежина болести се одређује помоћу скорова: блага псоријаза  $DLQI \leq 5$ , средње тешка (5-10) и тешка псоријаза  $DLQI > 10$  [44].

#### 1.11.4. Упитник за процену псоријазе нокатних плоча

**Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)** је систем бодовања који лекари користе за процену обима псоријазе нокатних плоча. Потребно је да се сваки нокат подели на квадранте замишљеном хоризонталном и уздужном линијом и сваки се оцењује засебно у зависности од тога који су клинички знаци или симптоми присутни [20].

Процена нокатног матрикса се врши на основу постојања удубљења, леуконихије, црвене мрље у луноли или трошности нокатне плоче. Ако не постоје промене на нокту добија оцену 0; оцену 1 ако су промене присутне у 1 квадранту нокта; оцену 2 у 2 квадранта нокта; оцену 3 у 3 квадранта нокта; и оцену 4 ако су присутне у 4 квадранта нокта. Процена нокатног кревета се врши на основу присуства било које од карактеристика типа онихолизе, *splinter* хеморагија, субунгвалних хиперкератоза, „капи уља“ (*salmonpatch*) по истом принципу бодовања, 0 ако нема ниједне промене до оцене 4 ако су промене присутне у сва 4 квадранта. Сваки нокат добија засебно резултат за нокатни матрикс и резултат за нокатни креветац, а њихов збир је коначан резултат за тај нокат и може да износи од 0 до 8. Након збира за све нокте добијамо укупан **NAPSI** скор, па укупан збир може бити од 0 до 80, ако се рачунају засебно руке и ноге или од 0 до 160 ако су укључени сви нокти и на рукама и на ногама [45]. (Слика 16)

	<p><b><u>Nail Psoriasis Severity index (NAPSI)</u></b></p> <p><b><u>Псоријаза нокатног матрикса -Скор= 0-4</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0= без промена</li> <li>- 1=промене на ¼ нокта</li> <li>- 2=промене на 2/4 нокта</li> <li>- 3=промене на ¾ нокта</li> <li>- 4=промене на 4/4 нокта</li> <li>-</li> </ul> <p><b><u>Псоријаза нокатног креветац -Скор= 0-4</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0= без промена</li> <li>- 1=промене на ¼ нокта</li> <li>- 2=промене на 2/4 нокта</li> <li>- 3=промене на ¾ нокта</li> <li>- 4=промене на 4/4 нокта</li> </ul> <p><b><u>Укупни скор= збир постигнутих скорова=(0-8)</u></b></p>
---	--

Слика 16. Псоријаза нокатне плоче (из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски Клинички центар Крагујевац)

## 1.12. Коморбидитети удружени са псоријазом

Псоријаза се препознаје као фактор ризика за многа патолошка стања, укључујући кардиоваскуларне болести, гастроинтестиналне поремећаје, малигне туморе, инфекције и поремећаје расположења [4]. Најчешће описивани коморбидитет псоријазе је псоријазни артритис [21]. Таква међусобна повезаност псоријазе и разних коморбидитета вероватно настаје, с једне стране, због сложене патофизиолошке основе болести, а са друге стране, чињенице да је хронична болест [7, 8, 28].

*HLA-B27* присутан је како код пацијената са псоријазом тако и код оних са анкилозирајућим спондилитисом и улцерозним колитисом, зато не чуди податак да је учесталост артритиса као и улцерозног колитиса чешћи код пацијената оболелих од псоријазе [21, 40]. Учесталост артритиса је чак око три пута већа него у општој популацији. Он може претходити псоријази или је пратити по клиничком току. Данас је пожељно у свакодневной пракси дерматолога обратити пажњу на ове пацијенте и урадити *EARP* упитник како би се процениле тегобе пацијента и размотрила потреба за даљим испитивањем и лечењем од стране реуматолога [21, 40, 43].

Промене на крвним судовима и кардиоваскуларни догађаји имају значајно место код пацијената оболелих од псоријазе, нарочито код мушкарца, који показују повећану инциденцију обољевања од оклузије крвних судова (тромбофлебитис, инфаркт миокарда, плућна емболија, цереброваскуларни инсулти), што се објашњава повећаном концентрацијом метаболита арахидонске киселине, оштећењем ендотела, повећаном агрегацијом тромбоцита због појачане инфламације, уз повећану склоност за настанак атеросклерозе, што све значајно утиче на појаву оклузивних болести [4, 46]. Кардиоваскуларне болести јављају се чешће код пацијената са интензивнијим облицима псоријазе и код особа са метаболичким синдромом (хипертензија, дијабетес, дислипидемија и гојазност) [4, 46, 47]. Значајни су и бројни метаболички поремећаји који се срећу код ових пацијената. Због знатно чешће појаве инсулинске резистенције, псоријаза се сматра преддијабетичним стањем. Међу другим метаболичким поремећајима, пре свега издвајају се гихт и хипокалцемија [4, 47].

Постоји и повећан ризик код оболелих за развој немеланомских канцера и лимфопрлиферативних малигнитета. Овај ризик повећава се са тежином болести и потребом за системском терапијом [4, 48]. Такође, код ових пацијената се могу јавити друге кожно болести, попут пемфигуса, лихена, системског лупуса, атопијског дерматитиса или витилига [4, 49].

Наравно, због великог утицаја на квалитет живота, псоријаза је врло често удружена са анксиозношћу, депресијом и суицидалним идејама [4, 27, 50]. Наведени поремећаји чешће се виђају код пацијената оболелих од псоријазе него од других обољења, јер промене на кожи које могу да виде други људи доводи до посрамљености пацијента, губитка самопоуздања, избегавања социјалних контаката, сексуалних проблема, као и нарушавања радне способности [50]. Процена квалитета живота код псоријазних пацијената унела је значајне промене у сагледавању комплетног здравственог стања пацијента, правовременог и бољег избора терапије, и указала на потребу за чешћим укључивањем психијатара у лечењу ових пацијената [44].

## 1.13. Псоријазни артритис

Псоријазни артритис се дефинише као инфламаторни, серонегативни артритис код пацијената са псоријазом. Повезаност артритиса и псоријазе уочио је још 1818. год француски лекар *Alibert* [5, 21, 40]. Поједини аутори сматрају псоријазни артритис коморбидитетом, док други сматрају да представља саставни део псоријазне болести

[40]. Као један од најчешћих коморбидитета ових пацијената, има велики утицај на здравље и функционисање пацијената. Преваленца се креће од 5-30% код оболелих од псоријазе, мада клиничке студије указују да је овај проценат нешто већи. Генетска предиспозиција има важну улогу у развоју болести и јавља се подједнако код оба пола. Најчешће се манифестује између 35. и 45. године. Код само 10–15% пацијената симптоми псоријазног артритиса јављају се пре промена на кожи, док код већине пацијената псоријаза претходи артритису по неколико година. Пацијенти са артритисом могу имати било коју форму псоријазе, релативно често имају само минималне лезије ретроаурикуларно или интерглутеално, или захватање само нокатних плоча [5, 20, 21, 40].

Псоријаза нокатних плоча се код пацијената са псоријазним артритисом виђа у скоро 90% случајева [20]. Занимљиво је да не постоји директна и јасна веза између интензитета псоријазе и псоријазног артритиса [40]. Инфламаторни процес углавном захвата периферне зглобове, а врло често и аксијални скелет, кичмени стуб, сакроилијачне зглобове, као и периартикуларне структуре [40].

Тренутно прихваћена класификација псоријазног артритиса (према *Molland Whright-y*):

- Асиметрични олигоартритис интерфалангеалних зглобова, и дисталних и проксималних на шакама и стопалима, као најчешћа презентација
- Артритис само дисталних интерфалангеалних зглобова
- Симетрични полиартритис сличан реуматоидном артритису
- *Arthritis mutilans* као најређа варијанта, која подразумева брзо прогресивно запаљење које резултира деструкцијом зглобова и трајним деформитетом
- *Spondyloarthritis* [51].



Слика 17. Псоријазни артритис (из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски Клинички центар Крагујевац)

Табела 2. Критеријуми за постављање дијагнозе псоријазног артритиса према радној групи CASPAR (*The CIASsification Psoriatic ARthritis*) [52].

Обавезан критеријум је инфламација зглобова (зглоб, кичма или ентезитис) уз 3 од 5 наведених критеријума:

1. Присуство псоријазе (у личној или породичној анамнези)
2. Захватање нокатних плоча (типичне промене: онихолиза, хиперкератоза, пунктиформна удубљења)
3. Реуматоидни фактор негативан
4. Актуелни дактилитис дефинисан као оток целог прста или анамнеза о дактилитису коју је регистровао реуматолог
5. Радиографски потврђено јукстаартикуларно формирање нове кости



Слика 18. Псоријазни артритис (из архиве Центра за дерматовенерологију, Универзитетски Клинички центар Крагујевац)



## 1.14. Аутоимуна природа и патогенеза псоријазе

Главна карактеристика свих аутоимуних поремећаја је уништавање здравих ткива од стране имунског система домаћина након погрешне идентификације и препознавања сопствених структура ткива као страних. Резултати имунских студија последњих деценија показали су учешће и урођеног и стеченог имунитета у патогенези псоријазе [8]. Пошто псоријаза првенствено погађа епидерм, дуго се веровало да се биохемијски или ћелијски дефект налази унутар кератиноцита, међутим бројне друге ћелијске структуре су такође укључене у компликовану патогенезу псоријазе, а као полигенска болест узрокована је променама у генима значајним за функцију имунског система, као и променама у генима значајних у биологији кератиноцита [23, 28].

Показано је да у псоријатичној лезији постоји повећан број *T*-ћелија, при чему су цитотоксичке  $CD8^+T$  ћелије налазе се у епидерму, док су помоћничке  $CD4^+T$  ћелије најбројније у горњем дерму. Истраживања у овом правцу показала су да *T* ћелије стимулисане интерлеукином (*IL*) 23 и које даље продукују *IL*-17, могу имати значајну улогу у патогенези псоријазе [53, 54]. *Natural killer T (NKT)* ћелије имају кључну улогу у производњи интерферона (*IFN*)- $\gamma$  и служе као мост између урођеног и стеченог имунитета. Ове ћелије могу иницирати псоријатичну лезију, а иначе их нема у здравој кожи [55]. Код пацијената са псоријазом, *NKT* ћелије ступају у интеракцију са другим компонентама имунског система, чиме се стимулише стварање проинфламаторног окружења. Субпопулација *NKT* ћелија, ћелије *NKT17*, могу да производе *IL*-17 и налазе се у многим ткивима, између осталог у кожи, али њихова улога у патогенези псоријазе није у потпуности схваћена [53–55].

Помоћничке (*T helper – Th*) *T* ћелије су класификоване као *Th1* ћелије, које претежно луче *Tumor necrosis factor(TNF)*- $\alpha$ , *IFN*- $\gamma$ , и *IL*-2, и као *Th2* ћелије, које луче *IL*-4, *IL*-5, *IL*-10, и *IL*-13 [53, 54]. Диференцијација наивних *T* ћелија према *Th1* или *Th2* субпопулацији зависи од стимулације *IL*-12, који посредује у *Th1* диференцијацији, или *IL*-2, који посредује у *Th2* диференцијацији. Због повећаног нивоа *TNF*- $\alpha$  и *IL*-12 у псоријатичним лезијама, псоријаза се дефинише као болест посредована *Th1/Th17* имунским одговором [53]. *IL*-23 је још један важан цитокин у развоју псоријазе јер усмерава диференцијацију наивних *T* ћелија ка проинфламаторним *Th17* ћелијама. У псоријатичним лезијама, за разлику од проинфламаторних *Th1* цитокина (*IFN*- $\gamma$  и *IL*-2), концентрација антиинфламаторног цитокина *IL*-10 је смањена. Наведене чињенице су окосница развоја нових терапијских приступа као што је биолошка терапија [16, 56].

Поред *T* и *NKT* ћелија, као представника стеченог имунитета, значајну улогу у патогенези псоријазе имају и дендритичне антиген презентујуће ћелије (*antigen presenting cells - APC*) и неутрофили [57, 58]. Дендритичне *APC* могу имати кључну улогу у патогенези псоријазе због активације *T* ћелија и производње различитих проинфламаторних цитокина. Популација дендритичких ћелија коже укључује епидермалне дендритичне ћелије (Лангерхансове ћелије) и дермалне дендритичне ћелије (мијелоидне и плазмацитоидне дендритичне ћелије) [57]. Као и у другим дерматозама, у псоријази се повећава број проинфламацијских дендритичних ћелија у епидерму и дерму, које након активације, регулишу инфламацију и повезују урођени и стечени имунски одговор. Мијелоидне дермалне дендритичке ћелије делују проинфламаторно ћелије и индукују активацију и клонску експанзију  $CD4^+$  и  $CD8^+$  *T* ћелија, као и продукцију *IFN*- $\gamma$ , *IL*-17 и *IL*-22 [53–57]. Улога Лангерхансових ћелија као главних кутаних *APC*, у псоријази није разјашњена, али постоји поремећај миграције ових ћелија као одговор на проинфламаторне цитокине у псоријатичном епидерму [57].

Мастоцити и макрофаги су присутни од почетка формирања псоријатичне лезије. Сматра се да макрофаги имају једну од главних улога у патогенези псоријазе, посебно

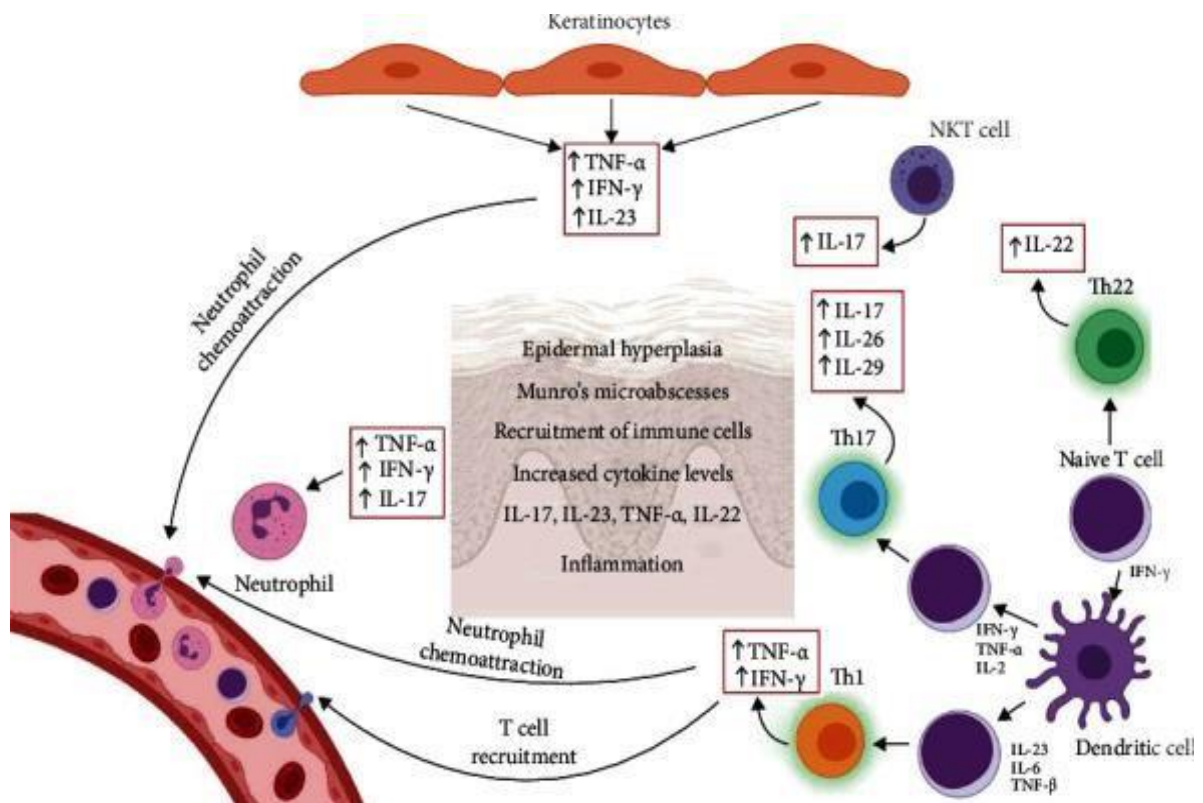


продукцијом *TNF- $\alpha$*  [57]. Са друге стране, неутрофили се појављују касније у лезији и сматра се да немају примарну улогу у настанку псоријазе. Присуство неутрофила у епидерму, било у спонгиформним *Kogoj* пустулама или у *Munro*-овим микроапсцесима, сматра се релативно специфичним за псоријазу [58].

Кератиноцити представљају главне ћелије у имунском одговору, производњи проинфламаторних цитокина, хемокина и фактора раста, еикосаноида и медијатора урођеног имунског одговора. Псоријатични кератиноцити су укључени у алтернативни пут кератиноцитне диференцијације, такозвано регенеративно сазревање, које се активира као одговор на одговарајући стимулус код псоријазе, још увек неразјашњеним механизмима. Са друге стране, фибробласти подржавају кератиноцитну пролиферацију и продукују хемотаксичне факторе, који помажу миграцију лимфоцита [59]. Кератиноцити имају важну улогу у физиолошкој регулацији урођеног и стеченог имунског одговора у кожи услед различитих патолошких стимулуса. Оштећени кератиноцити производе *TNF- $\alpha$*  и *IFN- $\gamma$* . *TNF- $\alpha$*  индукује повећану акумулацију неутрофила у повређеној кожи, а *IFN- $\gamma$*  повећава регрутовање *Th1* ћелија [57–59].

Садашњи имунски модел псоријазе подразумева активацију имунског система код предиспонираних особа неким фактором средине и губитком толеранције на псоријатичне аутоантигене [1, 8]. Активирани дендритичне ћелије луче *TNF- $\alpha$*  и *IFN- $\gamma$*  и индукују поларизацију *T* ћелија у смеру *Th1*, које луче *IL-17* и *IL-22* (*Th17* и *Th22* ћелије), чиме се знатно повећава концентрација *IL-17* и *IL-22* [1, 8, 53–56]. *IL-17* је кључни цитокин у развоју псоријазе. Постоји шест изоформи *IL-17* (*IL-17A* – *IL-17F*), при чему *IL-17A* има најистакнутију улогу у патогенези псоријазе [54].

*Th17* ћелије, поред *IL-17*, производе *TNF- $\alpha$* , *IL-26* и *IL-29*. *IL-17A*, сам или синергистички са *TNF- $\alpha$* , индукује ослобађање проинфламаторних молекула из кератиноцита и појачава аберантну пролиферацију кератиноцита, што узрокује епидермалне хиперплазије, а повећана производња *IL-26* и *IL-29* стимулише даље ослобађање проинфламаторних медијатора [54, 60, 61]. Са друге стране, *IL-22* у псоријатичним лезијама излучују не само *CD4+* и *CD8+T* ћелије познате као *Th22*, већ и *Th17*, мастоцити и фибробласти [60–62]. *IL-22* појачава миграцију кератиноцита, повећава дебљину епидерма, смањује диференцијацију кератиноцита и стимулише лучење различитих молекула који делују као хемокини, пре свега хемоатрактанти неутрофила, али је његово проинфламаторно дејство свакако слабије од *IL-17* [62]. Дендритичне ћелије такође излучују *IL-23* који делује преко рецептора који се налазе на наивним *T* ћелијама. *IL-23* припада породици *IL-12* цитокина који садржи две подјединице *IL-23p19* и *IL-12p40*. Делујући заједно са *TNF- $\alpha$* , *IL-1 $\beta$*  и *IL-6*, *IL-23* промовише диференцијацију наивних регулаторних *T* ћелија у *Th17* ћелије. Такође, деловање *IL-23* је неопходно за одржавање *Th17* фенотипа, уз помоћ трансформишућег фактора раста  $\beta$  (*Transforming Growth Factor- $\beta$*  - *TGF- $\beta$* ) и *IL-6* [53, 54, 60, 61]. Поред деловања *IL-23* на *T* ћелије и њихове стимулације да синтетишу *IL-17*, изазивајући тако проинфламаторни аутоимунски одговор (дејство на стечени имунитет), такође поспешује *NKT* ћелије и неутрофиле да секретују *IL-17* (дејство на урођени имунитет). Стога се *IL-23* препознаје као један од кључних цитокина у патогенези псоријазе, који има специфичну улогу у премодулирању производње *IL-17* у оквиру урођеног и стеченог имунитета. Иако се псоријаза дефинише као болест посредована *Th17*, резултати све већег броја студија ипак указују на централну улогу *IL-23* у њеном развоју (Слика број 19) [54, 57, 60, 61].



Слика 19. Комплексна интеракција различитих делова урођеног и стеченог имунитета у патофизиологији псоријазе. Medovic MV, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Jeremic NS, Jeremic JN, Bolevich SB, et al. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:2249834.

## 1.15. Терапија псоријазе

Лечење болесника са псоријазом је индивидуализовано и комплексно, јер је поред објективних параметра за процену тежине болести, потребно узети у обзир и сопствени доживљај болести пацијента, психички статус, трајање и облик болести, могућност примене терапије и контраиндикације за примену предвиђене терапије. Свакако, на првом месту, уколико је могуће треба уклонити провокативне како ендogene, тако и екзогене факторе. Доступна терапија је у виду локалних препарата и лекова са системским дејством. Блага болест се лечи локалним препаратима у комбинацији са фототерапијом, умерена псоријаза се лечи имуномодулатором терапијом, док се биолошки лекови обично користе у тежим случајевима псоријазе [16, 28, 54, 56].

За пацијенте са псоријазом коришћене су различите терапијске опције које укључују локалну, општу и физикалну терапију. Од локалних лекова у употреби су кортикостероиди, деривати ретиноида, синтетички аналози витамина *D3*, катран и салицилна киселина, док се у системској терапији примењују бројни лекови са различитим механизмом деловања, попут *Methotrexat-a*, *Acitretin-a*, *Ciklosporin-a*, *Dexamethason-a*. Већина терапеутика који се користе у лечењу псоријазе нису погодни за дуготрајну употребу због озбиљних нежељених ефеката и високих трошкова лечења [16, 56].

Революционарни помаци направљени у претходној деценији у терапији псоријазе постигнути су увођењем лекова који циљају кључне имунске каскаде у патогенези псоријазе (биолошка терапија) [56]. Нови биолошки лекови, који циљају *TNF- $\alpha$* , *p40* подјединицу *IL-12* и *IL-23*, или *IL-17* рецепторе, ефикасни су у лечењу псоријазе и смањењу *PASI* скорa [16, 56]. Занимљиво је да инхибиција *IL-1*, *IL-6* или *IFN- $\gamma$*  није дала значајан клинички ефекат у терапији псоријазе [16, 28, 54, 56]. Стално се истражују нови терапијски модалитети. Код пацијената са тешким случајевима псоријазе код којих наведене терапијске процедуре нису дале жељене резултате, испитује се примена ћелијске терапије која укључује трансплантацију хематопоеетских матичних ћелија и мезенхималних стромалних ћелија [63, 64]. Показано је да је и ботулинум токсин ефикасан лек у лечењу плак псоријазе [65].

### 1.15.1. Локална терапија псоријазе

Наношење препарата на псоријатичне лезије је свакако безбеднији вид лечења у односу на системску терапију јер има мање нежељених ефеката, али су ипак њене могућности ограничене када су псоријазом захваћене велике површине коже. Такође, може се развити резистентност, атрофија коже (код претеране употребе кортикостероида), *rebound* феномен и слично. Пацијенти радије прихватају системску терапију због великог утроска времена током примене локалне терапије. Битно је знати да форме са јако израженом ексудативном и инфламацијском компонентом захтевају мање агресивна локална средства од хроничних стационарних форми и да лезије локализоване на посебним локализацијама: поглавина, ингвинална, генитална и друге интертригинозне регије захтевају посебан приступ у лечењу због повећане пропустљивости коже у тим регијама [66].

**Топикални кортикостероиди.** Од свог увођења раних 1950-их, локални кортикостероиди заузимају кључно место у лечењу псоријазе и често представљају терапију прве линије код благе до умерене псоријазе, као монотерапија или у комбинацији са другим терапијским модалитетима, док код тешке псоријазе скоро увек иде у комбинацији са аналогом витамина *D3*, локалним ретиноидом, антралином или

катраном. Контраиндикације за примену су бактеријске, вирусне и микотичне инфекције коже, атрофија коже, алергијски контактни дерматитис, трудноћа или дојење [67].

Топикални кортикостероиди се производе у разним формама, масти имају највећу ефикасност, мада постоје и у облику креме, лосиона, гелова и пене. За промене на капилицијуму, лицу, прегибима и гениталијама се користе прикладни облици препарата у мањим концентрацијама, а псоријазне лезије на трупцу и екстремитетима могу се третирати свим облицима кортикостероидних препарата, чак и под оклузивним завојима (пластичним фолијама). На длановима и табанима промене су веома резистентне на терапију, тако да се препоручују комбинације препарата. Кортикостероидни препарати могу се наћи већ припремљени у комбинацији са антибиотцима (неомицин, гентамицин, итд.) за секундарно инфициране промене, као и у комбинацији са салицилном киселином (од 2 до 5%) или катраном [66, 67].

Топикални кортикостероиди углавном се примењују једном до два пута дневно. Више од 80% пацијената лечених топикалним кортикостероидима постиже ремисију у року од 2-4 недеље, међутим, побољшање индуковано кортикостероидима знатно краће траје од оног насталог применом катрана или дитранола. Релапс по прекиду терапије може настати прилично брзо, у року од неколико дана до недеља, често се јављају рецидиви по типу „*rebound*“ феномена (чак може индуковати појаву генерализоване пустулозне псоријазе), па се зато по постизању ремисије препоручује повремено третман нпр. једном у 2 или 3 дана. Додатни проблем дуготрајне примене је тахифилаксија (смањење ефекта терапије) и појава бројних нежељених ефеката (атрофија, хипертрихоза, стрије, телангиектазије и пурпура на кожи). Системски нежељени ефекти после локалне примене стероида веома су ретки и чешће се јављају код деце [66–68].

**Аналози витамина D.** Почетком 1990-их година постали су комерцијално доступни као локални третман за псоријазу. Патофизиолошка основа њихове примене огледа се у томе што хумани кератиноцити поседују рецептор за витамин D, а витамин D3 инхибира епидермалну пролиферацију у хиперкератотичном епидерму и индукује нормалну диференцијацију појачавањем формирања рожнате овојнице и инхибирањем неколико функција неутрофила. Због своје терапеутске ефикасности и ограничене токсичности, калципотриол и други аналози витамина D су постали прва линија терапија за благу до умерену псоријазу, као монотерапија или у комбинацији са другим лековима, док се код тешке псоријазе могу дати као додатна терапија. Максимална доза је 100 g недељно због могућег ометања метаболизма калцијума, и контраиндиковани су код реналне инсуфицијенције, у трудноћи и током дојења. На тржишту се налази маст, крема и раствор (за капилицијум) у концентрацији од 50 µg/g. Њихова основна предност у односу на топијске кортикостероиде је одсуство атрофије коже. Калципотриол је намењен првенствено за лечење хроничне, стабилне псоријазе, укључујући и псоријазу капилицијума. Може да се комбинује са УВБ фототерапијом, ПУВА терапијом, топијским кортикостероидима и *Ciklosporin*-ом А [59]. Нежељени ефекти су ретки, најчешће у виду локалне иритације коже која се јавља код скоро 15% лечених, али свега 1- 2% болесника због тога прекида терапију. Потребно је пратити вредности калцијума у серуму, а посебно калциурију и фосфатурију који су осетљивији параметри [69].

***Dithranol (Anthralin или Cignolin)*** има локални цитостатски ефекат јер се везује за нуклеинске киселине и инхибише синтезу ДНК у епидермалним ћелијама. Апликован на кожу, изазива дозно-зависни инфламацијски одговор у виду дискретног еритема, што је пожељна реакција, али ипак, не сме да дође до јачег дерматитиса. Антипсоријазни ефекат имају слободни радикали који настају при његовој оксидацији, али је проблем што боји кожу и одећу, а у већим концентрацијама, могу испољити токсичан ефекат, што ограничава његову примену углавном на болничке услове. Препоручује се употреба у комбинацији са салицилном киселином, јер она спречава његову брзу оксидацију.

Примењују се формулације у виду паста, посебно са вазелином или цинк оксидом као подлогом, са постепеним повећањем концентрације и обавезним купањем пре примене. Концентрације лекова у препаратима крећу се од 0,05 до 4% *Dithranol*-а и 1-3% салицилне киселине, у вазелину. Овај лек користи се код умерене до тешке псоријазе, спада у другу линију терапије, и може се користити као монотерпија или у комбинацији са другим препаратима. Контраиндикован је код нестабилне плак псоријазе у прогресији, еритродермичне и пустулозне псоријазе [70].

Такозвани „минутни“ или „*short contact*“ третман *Dithranol*-ом у вазелину или цинковој пасти подразумева наношење препарата на лезије, након 20-30 минута купањем се детаљно одстрани примењени препарат (беби или минералним уљем) и кожа намаже неутралним мастима. Овај вид лечења могуће је комбиновати са УВ зрачењем и *Ciklosporin*-ом А [71].

**Катран** се због кератолитичког ефеката користи у лечењу хроничних облика плак псоријазе. Препарат се добија од угља или дрвета (бреза, бор и сл.). Спада у средње јака редукутивна средства, и претпоставља се да имај инхибиторно дејство на раст епитела и синтезу ДНК. Формулације препарата катрана налазе се у концентрацији од 2 до 5%. Задовољавајући ефекат показује и у лечењу псоријазе у капилицијуму, посебно кад се комбинује са кортикостероидима. Нема значајних нежељених ефеката. *Goeckerman*-ов метод подразумева комбинацију фотосензибилизације применом катранских препарата и УВА и УВБ зрачења након тога. Потребно је да пацијент једном или два пута у току дана нанесе катранске масти које остају на кожи 24 часа, затим се маст уклони маслиновим уљем, након чега се спроводи УВА или УВБ зрачење. Након третмана пацијент се купа, а затим се након периода од неколико часова опет наноси препарат катрана [56, 66].

**Ретиноиди за топикалну примену.** Од ретиноида се најчешће користи Тазаротен за локалну примену. Ретиноиди смањују скваме и индурацију, као и епидермалну пролиферацију, док на еритем имају слаб ефекат. Производе се формулације у виду крема и гела, у концентрацији 0,05-0,1%, и примењује се једном или два пута дневно. С обзиром на његову скромну ефикасност као монотерапија, обично се прописује као терапија друге линије и комбинује се са потентним кортикостероидима или УВБ фототерапијом. Иритација коже може ограничити употребу Тазаротена, јер се јавља еритем праћен осећајем свраба и пецкања, али комбиновање са кортикостероидима смањује ове нежељене реакције. Максимална површина којом се може третирати Тазаротеном је 10-20% површине тела. Индикација је блага до умерена псоријаза. Контраиндикације су нестабилна плак псоријаза у фази прогресије, еритродермична псоријаза, алергијски контактни дерматитис на Тазаротен, трудноћа и дојење [66, 72].

**Топијски инхибитори калцинеурина:** Такролимус (маст 0,1% и 0,03%) и Пимекролимус (крем 1%) показали се ефикасност у лечењу псоријазе на лицу и прегибним површинама, као и гениталијама (инверзна псоријаза) након две недеље, али на плак псоријазу немају адекватан терапијски ефекат. На месту апликације изазивају осећај пецкања. Контраиндикације су трудноћа и дојење [73].

**Кератолитици** представљају битну карику током лечења псоријазе, јер уклањање скавама омогућава бољу пенетрацију других антипсоријазних лекова, самим тим и већу ефикасност ових лекова. *Acidum salicylicum* - салицилна киселина је најстарији, најједноставнији и најбољи кератолитик који се и данас користи, али због могућег токсичног ресорптивног деловања, примена је ограничена на великим површинама и код деце. За труп и екстремитете користи се салицилна киселина у вазелину у концентрацији од 1 до 5%, за промене у капилицијуму користе се алкохолне или масне подлоге, које се лако перу, док се за промене на длановима и табанима обично се користе веће концентрације (10-20%), у масним подлогама. Не треба је користити уколико је изражена

ексудативна компонента псоријазе. Такође, саветује се купање сапуном и водом или купкама са додатком уља и/или катрана, пре апликације локалних салицилних препарата [56, 66].

**Емолијенси** спречавају сувоћу коже и треба их наносити између третмана било којим топијским препаратима јер смањују свраб и десквамацију. Наносе се одмах после купања. Додавање урее (до 10%) побољшава рехдратацију и редукује скваме [56, 66].

### 1.15.2. Стандардна системска терапија

Стандардна системска терапија резервисана је за пацијенте који локалним препаратима нису постигли побољшање, као и код пацијената са тежим облицима болести. Сада је доступан велики број терапијских могућности, али је већина повезана са значајним нежељеним ефектима и токсичношћу. Због природе обољења и хроничног тока, саветује се тзв. ротацијски тип лечења који подразумева примену неког препарата у ограниченом временском периоду (једну до две године), а затим се, без обзира на повољан ефекат лечења, замењује другим препаратом [56, 66].

Индикације за системску терапију псоријазе су веће површине коже захваћене псоријазом (*BSA* већи од 10 или *PASI* већи од 10) или локализоване промене које не реагују на топикалну терапију,  $BSA < 10$  или  $PASI < 10$ , али уз значајан утицај на квалитет живота, захватње одређених локализација (дланова и табана, поглавине) као и псоријазни артритис. Уколико се јави генерализована пустулозна псоријаза, генерализована вулгарна псоријаза и еритродермијске форме псоријазе такође је важно укључити системску терапију [16, 28, 54, 56].

**Ретиоиди** су синтетски аналози витамина А и употребљавају се у лечењу псоријазе због деловања витамина А на диференцијацију епитела, који је хиперкератотичан. *Acitretin* је ароматични ретиноид који доводи до повлачења псоријазних лезија, а тај учинак је дозно зависан. Веће почетне дозе брже доводе до регресије. Оптимална почетна доза је 25 mg/дан, а максимална 1 mg/kg/дан, док је доза одржавања око 20-50 mg/дан. Већа почетна доза даје чешће и брже нежељене ефекте. Повећање дозе зависно од учинка спроводи се на 3-4 недеље. Лек постиже ефикасност након 2-3 месеца терапије. Међутим, око два месеца по прекиду терапије код већине лечених наступа рецидив. Тератоген је и не даје се женама у репродуктивној доби. Инсуфицијенција јетре и бубрега су, такође, контраиндикација за њихову примену. Уношење алкохола у време узимања *Acitretin*-а није дозвољено [77]. *Izotretinoin* је мање ефикасан од *Acitretin*-а, али се користи у лечењу пустулозне псоријазе. Такође, код жена које желе да рађају може се дати због краћег полуживота од *Acitretin*-а [78].

Табела 3. Скрининг - Потребни клинички и лабораторијски параметри код пацијената са псоријазом пре увођења Ацитретина

СКРИНИНГ ПРЕ УВОЂЕЊА АЦИТРЕТИНА
Детаљна анамнеза (искључивање контраиндикација)
Физикални преглед
Тестови функције јетре
Липидограм
Глукоза
Креатинин у серуму
Тест на трудноћу
Рендген кичме

**Methotrexat (MTX)** је антагониста фолне киселине и спада у групу цитостатика. Још 1951. овај лек показао се врло ефикасним код пацијената са псоријазом, да би 1971. године био званично одобрен као третман за псоријазу. Након примене доводи до привремене инхибиције пролиферације кератиноцита током прва 24 сата, али се сматра да најзначајани ефекат у лечењу постиже дејством на лимфоците. Као антагониста фолне киселине везује се за редуктазу фолне киселине чиме спречава синтезу тетрахидрофолне киселине и њених деривата. На тај начин се инхибише синтеза пуринских нуклеотида ДНК и РНК. Такође инхибише хемотаксу полиморфонуклеара и спречава активацију макрофага, чиме утиче на смањење инфламације и прекида даљу патофизиолошку каскаду. Ефекат је видљив након 4 недеље примене лека. Може се примењивати перорално, интрамускуларно и интравенски. Због постизања доброг терапијског ефекта релативно малим дозама овај лек се задржао до данас као један од најчешће прописаних у системској терапији [16, 28, 54, 56, 79]. Препоручена доза лека за оралну употребу је 0,2-0,4 mg/kg, али се не саветује прекорачење дозе од 30 mg недељно, док уколико се даје интрамускуларно максимална доза је 40-50 mg недељно, дато током једног дана и подељено у интервалима од 8 или 12 часова. Током лечења саветује се суплементација фолном киселином, а за лечење акутних нежељених ефеката примењује се *Leucovorin*, који представља активну форму фолне киселине [80]. Пре почетка и током лечења потребно је детаљно клиничко и лабораторијско испитивање (Табела 3.).

Табела 4. Скрининг - Потребни клинички и лабораторијски параметри за евалуацију код пацијената са псоријазом пре и током терапије *MTX*

<b>СКРИНИНГ ПРЕ ОРДИНИРАЊА <i>MTX</i>:</b>
Анамнеза: придружене болести, породична анамнеза, конзумација алкохола...
Комплетна крвна слика (ККС) са леукоцитарном формулом, Функција бубрега: уреа, креатинин, клиренс креатинина, седимент урина Функција јетре: аланин (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST), гама глутамил трансептидаза ( $\gamma$ GT), алкална фосфатаза (ALP), билирубин, албумин Серолошке анализе: хепатитис В антиген (HBsAg), хепатитис С (HCV At), антитела на вирус хумане имунодефицијенције (HIV At)
Рентгенграфија (RTG) грудног коша код пацијената са претходном анамнезом, знацима или симптомима плућне болести
<i>Quantiferon</i> -ски тест или <i>Mantoux (PPD)</i> тест са RTG грудног коша
Биопсија јетре код пацијената са факторима ризика за обољење јетре Тест на трудноћу за жене у репродуктивном периоду
<b>ПРАЋЕЊЕ ТОКОМ ПРИМЕНЕ ТЕРАПИЈЕ:</b>
ККС са леукоцитарном формулом (једном недељно током прве 2 недеље, затим једном на сваке две недеље током следећег месеца, након тога једном месечно) Функција бубрега: креатинин и уреа (на 4-6 месеци); клиренс креатинина (једном годишњекод старијих пацијената) Функција јетре: ALT, AST, $\gamma$ GT, ALP, серумски албумини (на 1-2 месеца)

Акутни нежељени ефекти су обично последица предозирања и релативно су ретки: гастроинтестиналне улцерације са крварењем и дијарејом, пролиферативни стоматитис, панцитопенија, промене на кожи у виду пурпуре, осипа или дифузног опадања длака. Због имуносупресивног дејства може се јавити реактивација туберкулозе. Салицилати, нестероидни антиреуматици, триметоприм, котримоксазол и ретиноиди се не смеју давати током лечења *MTX*, јер повећавају стопу нежељених догађаја. Лек се такође не препоручује код алкохоличара, дијабетичара и пацијената са прекомерном



телесном тежином, јер ови пацијенти имају повећан ризик од развоја фиброзе и/или цирозе јетре. Труднице и дојиље на смеју да користе лек због хромозомских оштећења, потребна је контрацепција током примене лека, као и три месеца након престанка примене [79].

**Ciklosporin A** је имуносупресивни агенс пре свега намењен за употребу у трансплантацијској медицини, а као могућност лечења пацијената са псоријазом запажено је случајно крајем 80-их година прошлог века. На основу великих контролисаних студија, *Ciklosporin* је показао велику ефикасаност у лечењу тешке псоријазе. Као инхибитор калцинеурина, он спречава да се излучивање ефекторских цитокина, пре свих *IL-2* од стране активираних *T*-лимфоцита. С обзиром на нефротоксичност *Ciklosporin* треба давати неколико месеци, максимално годину дана и наизменично са другим терапијским опцијама. Након примене може довести до драстичног побољшања лезија на кожи, али се и поред ефикасности лечење мора прекинути након годину дана[81].

Лек се примењује орално, у облику је раствора или капсула од 25 и 100 *mg*. Ефективна доза лека је између 3 и 5 *mg/kg* дневно, подељена у две дозе које се узимају у току оброка. Ефекат се испољава за 4-6 недеља, након чега се прелази на дозе одржавања, које не могу бити мање од половине почетне дозе. Резултати мултицентричних студија показали су да мале дозе *Ciklosporin*-а могу бити делотворне код болесника са хроничним генерализованим формама псоријазе и код псоријазе нокатних плоча[82]. Најчешћа нежељена дејства су хипертензија и нефротоксични ефекат (повишене вредности креатинина, смањена гломерулска филтрација) и она су дозно зависна. Други нежељени ефекти су повећан ризик од малигнитета (повећава учесталост сквамозелуларног карцинома, па треба бити обазрив код пацијената који су били изложени високим кумулативним дозама УВ зрачења), повишене вредности мокраћне киселине, анемија, хиперплазија гингива, хипертрихоза, парестезије и хиперестезије, тремор, оштећење функције јетре и гастроинтестинална нетолеранција[81, 82].

Пре примене *Ciklosporin*-а неопходно је извршити комплетне клиничке и лабораторијске претраге. Контролни прегледи врше се на почетку терапије, затим сваких 14 дана прва два месеца, а касније једном месечно. Када вредности креатинина пређу горњу границу за 30% доза лека се смањује и уколико се вредности не нормализују, терапија се прекида. Терапија се прекида и код болесника са хипертензијом, која се не може регулисати антихипертензивном терапијом. Терапију такође треба прекинути, ако у року од шест недеља није дошло до клиничке регресије промена [81, 82]. Занимљиво је да локална терапија *Ciklosporin*-а А није дала очекиване резултате [83].

Табела 5. Скрининг- Потребни клинички и лабораторијски параметри код пацијената са псоријазом пре увођења Циклоспорина

<b>СКРИНИНГ ПРЕ УВОЂЕЊА ЦИКЛОСПОРИНА</b>
Анамнеза (искључивање контраиндикација)
Физикални преглед пацијента
Комплетна крвна слика, број тромбоцита
Тестови функције јетре
Липидограм
Креатинин у серуму, мокраћна киселина, магнезијум, електролити
Тест на трудноћу
Анализа урина



**Естри фумаричне киселине** највероватније остварују ефекат дејством на *T* помоћничке лимфоците, који који имају кључну улогу у патогенези псоријазе и преусмеравају их ка *Th2* фенотипу, инхибишући на тај начин пролиферацију кератиноцита. Иницијално се почиње малим дозама лека, које се повећавају на недељном нивоу. Максимална доза је 1,2 g дневно. Пролонгирана терапија до 2 године спречава рецидив код оболелих са интензивним обликом псоријазе, а *rebound* феномен није уочен. Чак 80% пацијената лечених овим леком показало је значајно смањење *PASI* скорa. Нажалост нежељена дејства лека су бројна (лимфопенија, бубрежна инсуфицијенција, главобоља, гастроинтестиналне тегобе) па се прописује уз велики опрез. Апсолутне контраиндикације су обољења бубрега и гастроинтестиналног тракта, историја малигнитета и трудноћа [84].

**Mykofenolate mofetil** за лечење болесника са псоријазом даје дискутабилне резултате, али су установљени бројни нежељени ефекти. Иницијална доза лека је 500-750mg дневно са постепеним повећањем до 1-1,5 g. **Хидроксиуреа** доводи до одређеног побољшања псоријазе, али до 50% лечених је имало поремећаје у крвној слици (супресију костне сржи). Терапоген је и не сме се користити приликом дојења. **6-тиогуанин** је цитостатик који је аналог пурина и доводи до значајне редукције псоријазе, али као и претходни лекови, има бројна нежељена дејства где се као најважнија издвајају супресија костне сржи, хепатична оштећења и хепатовенска оклузивна болест. Сви ови лекови су до сада употребљавани само експериментално у клиничким студијама [85].

**Системска кортикостероидна терапија** се не користи у рутинској пракси лечења псоријазе. Ако се примени брзо доводи до регресије промена, али за контролу болести због *rebound* феномена потребне су све веће дозе. Такође, врло често вулгарна псоријаза лечена системским кортикостероидима пређе у еритродермијску и пустулозну форму. Само ако није могуће другачије контролисати еритродермичну или генерализовану пустулозну псоријазу системски кортикостероиди могу да буду терапија избора [86].

**ПУВА терапија** је системска фотохемотерапија која подразумева примену оралног препарата из групе фурокумарина (псорален), који је фотоактивна супстанца, а након 2h следи излагање целе коже дејству УВ зрака таласне дужине око 365 nm. Препоручује се када је захваћено најмање 20% коже. Дозирање УВА зависи од осетљивости болесника, која се испитује одређивањем минималне еритемске дозе, а то је доза УВА зрака која, на зраченом пољу коже неизлагане сунцу, код особе која је 2h раније узела пуну дозу Псоралена, изазове благ еритем после 24-48h, свој максимум достиже после 72h, а слаби после 92h. Обично се почиње са 1 јединицом зрачења на  $cm^2$ , након чега се постепено повећава. Терапија се спроводи четири пута недељно. Од фотоактивних супстанци најчешће се користи 5- или 8-метоксипсорален по шеми: до 50 kg телесне масе (ТМ) даје се 20 mg, на сваких 15 kgТМ доза се повећава за 10 mg, док преко 90 kg доза остаје 60 mg. Ако дође до кумулативног дејства зрачења, праћено је пецкањем, жарењем и сврабом. Обично је 20-так третмана довољно за постизање регресије лезија, након чега се третмани проређују и одржавају једном недељно или у две недеље, да би се спречио рецидив. Нежељени ефекат превеликих доза се огледа се у појави значајног еритема, опекотина и була, док се системски манифестује у виду главобоље, мучнине и вртоглавице. Након терапије не треба се излагати сунцу, неопходна је заштита очију наочарима, и потребни су чести офталмолошки прегледи током терапије. Може доћи до актиничног оштећења или сувоће коже, хипер и хипопигментације, тзв. ПУВА „флека“, које могу перзистирати годинама и представљају потенцијална места за развој спиноцелуларног карцинома. ПУВА је контраиндикувана код пацијената са оштећеном функцијом јетре и бубрега, трудница и деце. Могуће је комбиновати са другим видовима терапије: Ре-ПУВА (ретиноид); са *Ciklosporin*-а или *MTX* код тешких пацијената [75, 87].

Табела 6. Разлике између најчешће примењиваних системских лекова

Табела 6. Разлике између најчешће примењиваних системских лекова	МЕТОТРЕКСАТ	РЕТИНОИДИ	ЦИКЛОСПОРИН А
<b>Механизам дејства</b>	Антагониста фолне киселине- блокира дихидрофолат редуктазу	Везује се за рецепторе ретиноичне киселине. Регулише кератинизацију и пролиферацију епидерма	Блокатор калцинеурина, доводи до инхибиције интерлеукина 2 и других цитокина
<b>Дозирање</b>	Почетна доза је 2.5 мг, повећава се поступно до максималних 25-30мг недељно	Почетна доза 25-50 мг дневно. Повећава се до одговора, максимална 1г/кг дневно Доза одржавања 20-50мг/дневно	2.5 мг/кг дневно, повећава се на 2-4 недеље до дозе од 5мг/кг. Након побољшања постепено снижење
<b>Клиничко побољшање</b>	У року од 4 недеље	Након 2-3 месеца. Након прекида терапије погоршање у истом року	У року од 4-6 недеља
<b>Индикације и ефикасност лека</b>	-Тешка псоријаза -Хронична плак псоријаза -Пустуларна псоријаза -Еритродермична псоријаза -Псоријазни артритис -Тешка псоријаза ноктију -Лош одговор на претходну терапију *У 75% пацијената смањење ПАСИ скора најмање 50%	-Тешка псоријаза -Пустулозна псоријаза шака и стопала *Скромна ефикасност као монотерапија	-Тешка псоријаза -Неефикасност претходне терапије (локални третмани, фото(хемо)терапија, ацитретин,метотрексат) *90% пацијената показало је значајно клиничко побољшање
<b>Нежељене реакције</b>	Мијелосупресија Хепатотоксичност Нефротоксичност Плућна фиброза Феталне абнормалности Опуртунистичке инфекције Мукокутане промене Карциногенеза (претходна ПУВА)	Тератогеност Хепатотоксичност Липидне абнормалности Алопеција Мукокутана токсичност	Нефротоксичност Хипертензија Имуносупресија Повећава ризикод карцинома (претходна ПУВА)
<b>Дозвољена дужина коришћења лека</b>	У случају редовног праћења, без компликација	Могу се користи у комбинацији са УВБ и ПУВА	Максимално годину дана
<b>Мониторинг</b>	ККС са леукоцитарном формулом Хепатограм Бубрежна функција Биопсија након кумулативне дозе од 1,5 g	ККС Липидограм Хепатограм (једном месечно) Тест на трудноћу	Крвни притисак Креатинин у серуму Липидограм Функција јетре мокраћна киселина, магнезијум електролити Анализе урина (на 2 недеље, затим 1 месечно)
<b>Контраиндикације</b>	Апсолутне: трудноћа и дојење	Апсолутне: Не сме се давати женама које желе да рађају (тератоген).	Трудноћа или дојење -Оштећена функција бубрега

	<p>Оштећење функције бубрега -Значајне абнормалности функције јетре, хепатитис, цироза, прекомерни унос алкохола -Тешка анемија, леукопенија, тромбоцитопенија -Активне инфекције -Гастрични улкус (активан) -Непоуздан пацијент</p> <p>*Контрацепција током примене лека као и 3 месеца након обустављања терапије</p>	<p>Забрањена је трудноћа 3 године након прекида терапије; дојење Релативне; оштећење јетре и бубрега</p> <p>*Обавезна је примена контрацептива 4 недеља пре увођења лека, током терапије и 3 године након престанка примене лека</p>	<p>-Неконтролисана хипертензија -Ранији или садашњи малигнитет -Истовремена имуносупресивна терапија -Прекомерна фото(хемо)терапија -Истовремена фото(хемо)терапија -Активне инфекције -Имунодефицијенција -Злоупотреба алкохола и дрога</p>
--	---	--	--

### 1.15.3. Физикална терапија

**Фототерапија.** Од давнина је познато да излагање сунчевој светлости (хелиотерапија) доводи до побољшања или чак регресије псоријазних промена. Фототерапија представља основ у лечењу пацијената са псоријазом и подразумева лечење изворима вештачке светлости. Овде се убрајају, фототерапија ултраљубичастим Б (УВБ) зрацима 290–320 *nm*, ускоталасним УВБ зрацима 311–313 *nm*, и фотохемотерапија ултраљубичастим А (УВА) зрацима након ингестије или локалног третман псораленом. Механизам дејства фототерапије остварује се оштећењем ДНК, ефектима имуномодулације (предоминантно деплецијом *T* ћелија у епидерму), индукцијом апоптозе и утицајем на метаболизам колагена пореклом из фибробласта [56, 66, 74].

Пре почетка терапије потребно је одредити минималну еритемску дозу (најнижа доза зрачења која доводи до еритема 24 сата након излагања пацијента зрацима). УВБ фототерапија апликује се 2-5 пута недељно све док се не постигне ремисија. Ускоталасна УВБ фототерапија спроводи се до постизања ремисије, уколико пацијент има позитиван ефекат на овај вид терапије. Истраживања показују да је ПУВА много ефикаснији третман од УВБ терапије. У више наврата је истраживан ризик од малигнитета изазваног УВБ терапијом, али до сада није пронађена повезаност. Ограничавајући ефекат УВБ и ПУВА је што ова зрачења изазивају еритем незахваћене коже, јер псоријазне лезије имају већу толеранцију на УВ зраке [74].

**Локална фотохемотерапија** подразумева апликацију фотоактивне супстанције из групе фурукумарина тј. псоралена (8- метоксипсорален или 5-метоксипсорален) на кожу одређених делова тела који су захваћени псоријазним лезијама, а затим излагања тих регија дејству ултраљубичасте светлости дуготаласног подручја (УВА). Препарат псоралена налази се у виду формулације крема или алкохолног раствора (концентрација псоралена 0,07 до 0,15% ). Два сата након nanoшења препарата следи излагање дејству УВА зрака. Препоручује се за терапију лезија на длановима и табанима. Недостаци су мала могућност управљања фототоксичном реакцијом и неповољан козметски ефекат [75].

Монохроматски *Excimer* ласер емитује светлост таласне дужине 308 *nm* и омогућава примену супраеритематогених доза, чак 6 минималних еритематозних доза,

што се може прилагодити индурацији лезија и типу коже. Индиковани су у лечењу псоријазе која не реагује на друге методе лечења нпр. псоријаза лактова и колена [76].

**Климатотерапија** као допунско средство, је повољна у лечењу пацијената са псоријазом. Комбинована терапија дуготрајних купки (таласотерапија) и излагање сунчевој светлости (хелиотерапија), доводи до побољшања или чак регресије промена, због чега се препоручује боравак на мору (посебно Мртво море). На другом месту је бањско лечење, сумпорне, јодне, катранске и базне, али са скромнијим ефектом [88].

### 1.16. Примена биолошке терапије у лечењу псоријазе

Истраживања су указала на значај међусобне интеракције урођеног и стеченог имунског одговора, микробиома и осталих ћелија коже у настанку и одржавању псоријазе. Захваљујући развоју молекуларне биологије развијена је нова класа лекова, циљана биолошка терапија, која је унела велику револуцију у лечењу ове хроничне болести. Ова терапија за сада је резервисана за теже форме псоријазе која није реаговала на претходну системску терапију, са све већим бројем тврдњи да раније укључивање биолошке терапије утиче и на спречавање бројних коморбидитета [16, 54, 56, 61, 89].

Биолошка терапија се базира на блокирању циљаних молекула који учествују у патогенези псоријазе. Постоје три типа биолошких средстава: 1) рекомбинантни хумани цитокини; 2) фузиони протеини и 3) моноклонска антитела. На основу бројних спроведених студија и искуства формиране су и смернице за њихову примену [89, 90]. Њихова антипсоријатична активност углавном се пореди са ефикасношћу *MTX*, али свакако имају мање нежељених реакција [91]. Мана овакве терапије је пре свега висока цена лечења, али може изазвати и неке нежељене реакције, углавном имуносупресију, формирање аутоантитела, док безбедност о дужој употреби није довољно испитана [16, 54, 56, 61, 89, 90]. Такође, описани су и случајеви погоршања клиничке слике псоријазе након увођења биолошке терапије [92].

Контраиндиковано је примењивати биолошку терапију током активне инфекције, не смеју се давати живе вакцине и велика већина се не примењује током трудноће и дојења. Контраиндикације варирају у зависности од лека [16, 54, 89, 90].

Табела 7. Индикације и контраиндикације за ординирање биолошке терапије

<b>ИНДИКАЦИЈЕ ЗА ПРИМЕНУ БИОЛОШКЕ ТЕРАПИЈЕ</b>
Опште индикације <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацијенти са умереном до тешком псоријазом (без клиничког ефекта претходно примењених топикалних или системских лекова)</li> <li>• Пацијенти са псоријазним артритисом (без клиничког ефекта претходно примењених антиреуматских лекова)</li> </ul>
Ограничена индикација <p>Пацијенти са умереном до тешком псоријазом код којих постоје контраиндикације за примену локалне, фото(хемо)терапије или стандардне системске терапије</p>
<b>КОНТРАИНДИКАЦИЈЕ ЗА ПРИМЕНУ БИОЛОШКЕ ТЕРАПИЈЕ</b>
Гутатна, пустуларна или еритродермична псоријаза Значајне вирусне, гљивичне или бактеријске инфекције; Активна туберкулоза Имунокомпромитовани или имуносупресивни пацијенти Малигнитет (у последњих 5 година) – не укључује појединачне сквамозелуларне и базозелуларне карциноме Претерано хронично излагање УВ зрачењу или фото(хемо)терапији Алергија на лек или састојке лека

Пре увођења биолошке терапије треба добити податке о придруженим обољењима, изложености и обољевању од туберкулозе, *HIV* инфекције, вирусних хепатитиса, о постојању малигнитета, употреби других лекова и урадити основне лабораторијске анализе: ККС, основне биохемијске анализе за испитивање функција јетре и бубрега, уз обавезан скрининг за хепатитис В и С и *HIV*, скрининг за туберкулозу и анализе урина, тест на трудноћу код жена у репродуктивном периоду [89, 90].

За све биолошке лекове који се тренутно примењују спроведене су дугогодишње мултицентричне клиничке студије и развијени су различити протоколи лечења, поједини се примењују и у педијатријској популацији, досадашњи резултати су прилично охрабрујући, уз занемарљива или блага нежељена дејства (Табела 8) [89, 90].

Биолошки лекови који се примењују код псоријазних пацијената деле се на лекове који делују на Т-лимфоците и оне који блокирају цитокине [89, 90]. Супресивно на Т-лимфоците, пре свега меморијске ћелије, делује *Alefacept* и он је један од првих биолошких лекова за лечење псоријазе [93], али су у наредним годинама развијени бројни лекови који пре свега делују на инхибицију цитокина. На *TNF- $\alpha$*  делују *Adalimumab*, *Etanercept*, *Infliximab* и *Certolizumab*, на комплекс *IL-12/IL-23p40* делује *Ustekinumab*, на *IL-17a* делују *Ixekizumab* и *Secukinumab*, на *IL-17* рецептор *Brodalimumab* и на *IL-23p19* делују *Risankizumab*, *Guselkumab* и *Tildrakizumab*. Са друге стране, патогенеза генерализоване пустулозне псоријазе је нешто другачија. Последица је мутација у гену за антагонисту рецептора за *IL-36*, који је моћан проинфламаторни цитокин сличан *IL-1*, тако да су код ових болесника најделотворнији антагонисти *IL-1 $\beta$*  (*Anakinra*) [16, 31, 38, 54, 56, 89, 90, 94]. *Golimumab* је моноклонско антитело, инхибитор *TNF- $\alpha$* , који је регистрован и за лечење псоријазног артритиса [16, 51, 94]. Занимљиво је да инхибицијом *IL-1*, *IL-6* и *INF- $\gamma$*  није постигнут очекиван терапијски ефекат код стандардних облика псоријазе, иако су укључени у инфламацијску каскаду псоријазе [16, 89, 90, 94].

Табела 8. Биолошки лекови за лечење псоријазе

	Механизам дејства	Индикације за примену лека	Дозирање и начин примене лека	Клинички видљива ефикасност
<i>Ustekinumab (Stelara)</i>	<i>IL-12 / IL-23</i> инхибитор	Тешка псоријаза Палмоплантарна Пустулозна Еритродермична Капилицијум и нокат	ТМ≤100kg: 45mg; ТМ>100kg: 90mg; 12–17 год и ТМ<60kg: 0,75 mg/kg (субкутано (с.с.) 0. и 4. недеље, а затим једном на 12. недеља)	12. недеља: Око 70%
<i>Risankizumab (Skyrizi)</i>	<i>IL-23</i> инхибитор	Плак псоријаза	150mg недељно с.с. (0. и 4. недеља, затим на 12. недеља)	12. недеља: Око 95%
<i>Tidrakizumab (Ilumia)</i>	<i>IL-23</i> инхибитор	Плак псоријаза	100mg недељно с.с. (0. и 4. недеља, затим на 12 недеља)	12. недеља: Око 60%
<i>Guselkumab (Tremfya)</i>	<i>IL-23</i> инхибитор	Капилицијум и нокат Палмоплантарна	100mg недељно с.с. (0. и 4. недеља, затим на 8. недеља)	16. недеља: Око 85-90%
<i>Secukinumab (Cosentyx)</i>	<i>IL-17A</i> инхибитор	Плак псоријаза Палмоплантарна Пустулозна Еритродермична Капилицијум и нокат	300mg недељно с.с. (0., 1., 2., 3., 4. недеље, па затим једном на 4 недеље)	12. недеља: Око 80%
<i>Ixekiumab (Taltz)</i>	<i>IL-17A</i> инхибитор	Плак псоријаза Палмоплантарна Пустулозна Еритродермична Капилицијум и нокат Гениталије Деца од 6. године	160mg с.с. (0. недеља), затим 80mg на 2 недеље од 2. до 12. недеље  Доза одржавања: 80 mg на 4 недеље	12. недеља: Око 85%
<i>Brodalumab (Siliq)</i>	<i>IL-17RA</i> антагонист	Тешка псоријаза Пустулозна Еритродермична Капилицијум и нокат	210mg с.с. на сваке 2 недеље	12. недеља: Око 85%
<i>Adalimumab (Humira)</i>	<i>TNF-α</i> инхибитор	Плак псоријаза Тешка псоријаза Палмоплантарна Пустулозна Еритродермична Капилицијум и нокат	80mg с.с. недељно (0. недеља), затим 40mg за недељу дана, а затим 40mg на 2 недеље	16. недеља: Око 70 %
<i>Infliximab (Remicade)</i>	<i>TNF-α</i> инхибитор	Плак псоријаза Палмоплантарна Пустулозна Еритродермична Капилицијум и нокат	5mg/kg с.с. (0., 2. и 6. недеље, затим на 8 недеља)	8-10. недеља: Око 75%
<i>Etanercept (Enbrel)</i>	<i>TNF-α</i> инхибитор	Плак псоријаза Палмоплантарна Пустулозна Еритродермична Капилицијум и нокат Деца од 4. године	50mg с.с. 2×/недељно током 12 недеља, затим 50 mg/недељно	14. недеља: Око 50%
<i>Certolizumab (Cimzia)</i>	<i>TNF-α</i> инхибитор	Плак псоријаза Трудноћа, минимално пролази плаценту	400mg с.с. (као 2 × 200mg ињекције) 0., 2. и 4. недеље, затим 200mg на 2 недеље	14. недеља: Око 75-80%
<i>Anakinra (Kineret)</i>	<i>IL-1</i> инхибитор	Псоријазни артритис Палмоплантарна Пустулозна	100mg с.с. дневно Експерименталне студије	8-10. недеља: Око 70%

### 1.17. *Secukinumab* и *Ustekinumab* у лечењу псоријазе – досадашња искуства

*Secukinumab* (*Cosentyx*<sup>®</sup>) је рекомбинантно хумано *IgG* моноклонско антитело које је произведено у ћелијама јајника кинеског хрчка и селективни је инхибитор *IL-17A*. У клиничким студијама је од 2010. године. Одобрен је за лечење тешке плак псоријазе код одраслих, адолесцената и деце узраста од шест година који су кандидати за системску терапију; активног псоријазног артритиса код одраслих, сам или у комбинацији са *MTX*, када је одговор на претходну терапију антиреуматским лековима био неадекватан; активног анкилозирајућег спондилитиса код одраслих који су неадекватно реаговали на конвенционалну терапију; и код активног нерадиографски доказаног аксијалног спондилоартритиса са објективним знацима упале (повишени С-реактивни протеини/или позитиван налаз на магнетној резонанци) код одраслих који су неадекватно реаговали на нестероидне антиинфламаторне лекове [16, 89, 90, 94, 95].

Тренутно је одобрен у више од 100 земаља за употребу за наведене индикације. Преко 20.000 пацијената је лечено *Secukinumab*-ом у оквиру клиничких испитивања, а око 500.000 пацијената је лечено широм света након пуштања лека у промет. Извештаји о дугорочној безбедности и подношљивости у обједињеним подацима били су у складу са безбедносним профилем који је примећен у појединачним клиничким испитивањима [95]. Најчешћи нежељени ефекти су благе инфекције горњих дисајних путева, нешто ређе се јављају реактивације оралне *Herpes simplex* инфекције, цурење из носа и дијареја, а од тежих компликација примећени су ретки случајеви реакција преосетљивости, тешких инфекција (попут реактивација туберкулозе) и неких случајева озбиљних инфламаторних болести црева, од којих су неке биле нове, а неке егзацербације постојећих стања, тако да је закључак да лечене пацијенте треба пратити због развоја инфламаторних болести црева. Лек није тестиран код трудница са псоријазом, док студије на животињама нису показале штетност на фетус када се даје у релевантним дозама. Тренутно се саветује да жене обуставе примену лека 20 недеља пре планиране трудноће. Такође, саветује се да у случају активних инфекција, због супресије имунског система одложи примена лека [89, 90, 95, 96].

Највећи број водича и протокола саветује примену *Secukinumab*-а 300mg недељно *s.c.*, једном недељно током прве 4. недеље (0., 1., 2., 3., 4. недеља), па затим једном на 4 недеље [89, 90]. Велики број истраживања је спроведен на тему ефикасности *Secukinumab*-а у лечењу плак псоријазе, као и псоријазе на нокатним плочама и гениталијама, углавном се ради о клиничким рандомизованим студијама, а остало су или прикази серије случајева или искуства терцијалних центара. Свакако, сви су сложни у оцени да је лек веома ефикасан у лечењу умерене до тешке плак псоријазе, да око 80-90% пацијената драстично редукује или нормализује *PASI* скор у току прва три месеца, драстично се побољшава квалитет живота и пацијенти су врло задовољни подношљивошћу лека [95–98]. Када говоримо о генерализованој пустулозној, палмоплантарној и еритродермичној псоријазе, резултати лечења *Secukinumab*-ом су још увек контрадикторни, добар број пацијената има адекватан терапијски одговор у приказима серије случајева, али се исто тако чешће пријављују егзацербације болести, на истим или новим, па и неуобичајеним локализацијама, нпр. појава пустулозне палмоплантарне псоријазе [99, 100]. Такође, још увек се води полемика о комбинацији *Secukinumab*-а са другим лековима за лечење псоријазе, како системским, тако и топикалним. Оно што је још увек тема дискусије је и употреба *Secukinumab*-а код пацијената са другим аутоимунским болестима и са неким хроничним болестима, пре свега инфламаторним болестима црева. У време хирушких интервенција саветује се краткотрајна обустава примене лека [92, 94–102].

*Ustekinumab* (*Stelara*<sup>®</sup>) је рекомбинантно хумано *IgG1κ* моноклонско антитело које представља селективни инхибитор *p40* субјединице молекула *IL-12/IL-23*, чиме се спречава везивање *IL-12* за његов рецептор на *NKT* ћелијама и *T*-ћелијама, а тиме и даља активација и пролиферација *T*-ћелија које су кључне у патогенези псоријазе. У клиничким студијама је од 2009. године. Одобрен је за лечење умерене или тешке плак псоријазе код одраслих, адолесцената и деце узраста од 12 година који су кандидати за фото(хемо) и/или системску терапију; активног псоријазног артритиса код одраслих, сам или у комбинацији са *MTX*, када је одговор на претходну терапију антиреуматским лековима био неадекватан; тешке активне Кронове болести или тешког облика улцерозног колитиса код одраслих пацијената који су неадекватно реаговали на конвенционалну терапију [16, 89, 90, 94]. И поред покушаја у клиничким истраживањима, установљено је да није ефикасан у лечењу мултипле склерозе [103].

Попут *Secukinumab*-а, и *Ustekinumab* је одобрен у више од 100 земаља за употребу за наведене индикације. Преко 25.000 пацијената је лечено у оквиру клиничких испитивања, а више од пола милиона пацијената је лечено широм света након пуштања лека у промет. Извештаји о дугорочној безбедности и подношљивости су у складу са безбедносним профилем који је забележен у појединачним клиничким испитивањима [104]. Као код већине биолошких лекова, најчешћи нежељени ефекти су благе инфекције горњих дисајних путева, дијареја, повраћање, мучнина, бол у мишићима и зглобовима, вртоглавица, главобоља и умор. Могуће су реактивације неких мање озбиљних инфекција попут *Herpes simplex*-а, али и озбиљнијих попут туберкулозе, па се саветује да се одложи доза у случају активних инфекција, због супресије имуног система. Такође, описује се и повећан ризик од одређених врста малигнитета. Живе вакцине се не смеју примењивати током терапије. Могуће су и озбиљне алергијске реакције, па чак и развој ексфолијативног дерматитиса, развој благог едема мозга, али чак и реверзибилне енцефалопатије. Лек није тестиран код трудница са псоријазом, док студије на животињама нису показале штетност на фетус. Тренутно се саветује да жене током примене лека не би требало да затрудне или да доје. Лек је могуће применити интравенски или субкутано, а клиничка испитивања су показала да се субкутани *Ustekinumab* генерално добро подноси и да је већина нежељених догађаја изазваних лечењем била блага, па се саветује само овај начин примене лека [89, 90, 94, 103–107].

Највећи број водича и протокола саветује примену *Ustekinumab*-а у дози 45 *mg*, изузев код пацијената са  $TM > 100\text{kg}$  даје се 90 *mg*, и код адолесцената од 12 до 17 година и  $TM < 60\text{kg}$  даје се у дози 0,75 *mg/kg* *s.c.*, 0. и 4. недеље, а онда једном сваких 12 недеља [89, 90]. Велики број истраживања је спроведен на тему ефикасности *Ustekinumab*-а у лечењу умерене до тешке вулгарне псоријазе, као и псоријазе нокатних плоча и гениталија, око 80% пацијената редукује или потпуно нормализује *PASI* скор у току прва три до четири месеца, драстично се побољшава квалитет живота и лек се добро подноси, али као и за *Secukinumab* углавном се ради о клиничким рандомизованим студијама или су у питању прикази серије случајева или искуства терцијалних центара [104–107]. Резултати лечења генерализоване пустулозне и палмоплантарне псоријазе још увек су контрадикторни и испитивања су спроведена на мањем броју испитаника у приказима серије случајева, углавном се промовише добар терапијски одговор, али описани су и случајеви парадоксалног погоршања болести или појаве *de novo* инверзне псоријазе [108]. За разлику од тога, резултати лечења еритродермијског облика су незадовољавајући, што је примећено пре више од деценије [109], па су након тога описани само појединачни случајеви лечења [110]. Као и за друге биолошке лекове, потребно је искуствено пратити ефекте лечења *Ustekinumab*-ом у комбинацији са другим лековима за лечење псоријазе, употребу код пацијената са другим аутоимуним болестима и код пацијената са малигнитетима [102, 105–110]



## 1.18. Слободни радикали и редокс равнотежа

У свим живим биолошким системима константно се одвијају процес оксидације и процес редукције. У процесу оксидације настају слободни радикали, који представљају јоне, атоме или молекуле који у свом саставу имају неспарене електроне, и као такви се налазе између оксидованог и редукованог стања, што их углавном чини врло реактивним. На овај начин настале реактивне врсте и слободни радикали, у физиолошким концентрацијама, имају значајне улоге у регулацији физиолошких процеса у организму. Међутим, када се продукују у великим количинама и када антиоксидациони систем није способан да их уклони, доводе до оштећења ћелија.

Поремећај у концентрацији антиоксиданата и прооксиданата, и преовладавање прооксиданата доводи до нарушавања њихове међусобне равнотеже и изазива оксидациони стрес.

### 1.18.1. Слободни радикали

У људском организму, као и свим другим биолошким системима, постоји велики број реактивних врста и слободних радикала, од којих су најзначајније или реактивне врсте кисеоника (енгл. *Reactive Oxygen Species* - ROS) и реактивне врсте азота (енгл. *Reactive Nitrogen Species* - RNS), али значајну улогу имају и реактивне врсте угљеника (енгл. *reactive carbon species* - RCS) и реактивне врсте сумпора (енгл. *reactive sulfur species* - RSS).

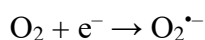
Слободни радикали могу да настану на два начина, формирањем радикалских анјона или катјона. Први начин, додавањем електрона нерадикалским облицима и последичним формирањем радикалских анјона (радикали који су негативно наелектрисани). Други начин на који настају слободни радикали јесте губитком једног електрона, при чему настају радикалски катјони (имају вишак позитивног наелектрисања). Овако формиран слободни радикали могу да имају позитивне или негативне улоге. Ове улоге зависне су од њихове концентрације. Позитивне улоге слободних радикала огледају се у процесима сигналне трансдукције, док се негативне улоге огледају у оштећењу макромолекула и поремећаје у функционисању биолошких система [111].

### 1.18.2. Неки од реактивних врста кисеоника (ROS) и азота (RNS)

Молекулски кисеоник ( $O_2$ ) може да се сматра слободним радикалом јер садржи два неспарена електрона, и као такав представља његов најстабилнији облик у коме се налази у ваздуху. Као оксидациони агенс кисеоник може да везује за себе и одузима електроне са другог молекула, док редукциони агенси предају своје електроне другом молекулу [112].

#### 1.18.2.1. Супероксид анјон радикал - $O_2^{\bullet-}$

Супероксид анјон радикал ( $O_2^{\bullet-}$ ) настаје додавањем једног електрона молекулском кисеонику, односно редуковањем молекулског кисеоника једним електроном:



Додавање још једног електрона резултује настајањем пероксидног јона ( $O_2^{2-}$ ) у коме је веза између два кисеоника знатно слабија, и суштински није слободни радикал јер нема неспарених електрона. Додавањем још два електрона на овакву формацију

добијају се два оксидна јона ( $O_2^-$ ). У биолошким системима, када дође до редукције молекулског кисеоника са два електрона добија се водоник пероксид ( $H_2O_2$ ), док се редукцијом молекулског кисеоника са четири електрона добија вода [113, 114].

Супероксид анјон радикал ( $O_2^{\bullet-}$ ) физиолошки настаје у митохондријама током процеса респирације, непотпуном редукцијом молекулског кисеоника. Иначе, у митохондријама се више од 95% унетог  $O_2$  редукује до воде. У процесима редукције кисеоника најзначајнију улогу имају комплекси I и III респираторног ланца, који транспортују протоне ( $H^+$ ) у међумембрански простор митохондрија. Ензими који имају значајну улогу у продукцији  $O_2^{\bullet-}$  су NADPH оксидаза и ксантин оксидаза [115, 116].

Реакцијом два молекула  $O_2^{\bullet-}$ , један молекул  $O_2^{\bullet-}$  се редукује, други се оксидује, при чему настаје водоник пероксид:



Ова реакција је спонтана када је кисела рН вредност, међутим у биолошким системима где је неутрална рН средина овај процес катализује ензим супероксид дисмутаза [117, 118].

Супероксид анјон радикал ( $O_2^{\bullet-}$ ) лако реагује са другим метаболитима, чиме настају друге, потенцијално реактивније и токсичније реактивне врсте. На овај начин могуће је формирање хидроксила радикала ( $HO^{\bullet}$ ) и пероксинитрита ( $ONOO^-$ ) [119].

#### **1.18.2.2. Синглет кисеоник - $^1O_2$**

Синглет кисеоник ( $^1O_2$ ) представља нерадикалски облик који настаје додавањем енергије молекулском кисеонику [112]. У физиолошким условима  $^1O_2$  настаје у малим количинама и има улогу сигналног молекула у различитим процесима, попут регулације експресије гена или покретања апоптозе [120-122].

Најчешћи процес у коме настаје  $^1O_2$  у биолошким системима су фотосензитивне реакције. Уз кисеоник, за поменути процес неопходна је и светлости одговарајуће таласне дужине, као и фотосезитивно једињење, које може да апсорбује енергију фотона, а потом ту исту енергију преда кисеонику и доведе до формирања синглет кисеоника ( $^1O_2$ ).  $^1O_2$  има изузетно кратак полуживот ( $\mu s$ ) као и кратко растојање (nm) на коме може да делује на друге молекуле, што га чини ефикасним у елиминисању појединих протеина и ћелија [122]. Ове карактеристике  $^1O_2$  представљају основ фотодинамске терапије, где се циљно ткиво првенствено третира фотосензитивним једињењем а потом се осветљава, и доводи до стварања  $^1O_2$  који оштећује циљне ћелије комбинацијом апоптозе, некрозе и имунских реакција [122]. Фотодинамска терапија се користи у лечењу великог броја карцинома уз врло мали број нежељених ефеката [123, 124].

### 1.18.2.3. Водоник пероксид - $H_2O_2$

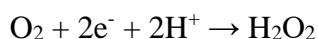
Водоник пероксид ( $H_2O_2$ ) представља један од најстабилнијих реактивних врста кисеоника [125]. Сматра се да су пероксизоми органеле које производе највећу количину  $H_2O_2$ .

$H_2O_2$  има бројне битне функције које су значајне за правилно функционисање и ћелија и организма у целини [126]. Међутим, његова штетна дејства испољавају се формирањем врло реактивног хидроксил радикал ( $HO^\bullet$ ), за чије уклањање и регулацију концентрације су битни ензими каталазе [127] и пероксиредоксини [128].

Водоник пероксид ( $H_2O_2$ ) настаје дисмутацијом супероксид анјон радикала ( $O_2^{\bullet-}$ ) у реакцији која је у биолошким системима катализована неком од изоформи ензима супероксид дисмутазе:



Водоник пероксид ( $H_2O_2$ ) такође може да настане и непотпуном редукцијом молекулског кисеоника са два електрона и два протона:



### 1.18.2.4. Азот-моноксид - $NO^\bullet$

Азот-моноксид ( $NO^\bullet$ ) се убраја у слободне радикале јер има један неспарен електрон. Као међућелијски гласник, који врло лако пролази кроз ћелијске мембране, учествује у регулацији бројних битних процеса од којих су најзначајнији регулисање протока крви, тромбозе и неспецифичне имуности [129].

Његова штетност се огледа у реакцији са другим слободним радикалима, која доводи до формирања високо реактивних једињења, као што је пероксинитрит.

$NO^\bullet$  синтетише ензим азот-моноксид синтаза (NOS), који постоји у три изоформе, нервна, ендотелна и индуцибилна азот-моноксид синтаза (nNOS, eNOS, iNOS), и оне катализују различите количине  $NO^\bullet$  [130].

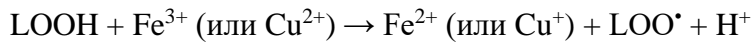
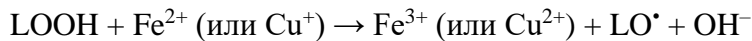
## 1.18.3. Липидна пероксидација

Липидна пероксидација јесте процес који се одвија и у физиолошким условима као последица деловања ROS. Ћелијске мембране које су састављене од полинезасићених масних киселина (енгл. *polyunsaturated fatty acids* - PUFA), изузетно су осетљиве на процес липидне пероксидације. Реактивни слободни радикали, као што су  $NO_2^\bullet$  или  $HO^\bullet$ , могу из везе C-H да одузму водоник. Водоник има само један електрон ( $H^\bullet$ ) и након тога на угљенику остаје један неспарен електрон [112].

Тако се формирају слободни радикали који брзо реагују са кисеоником, и даље формирају пероксил радикале. Пероксил радикали су врло реактивни и врло брзо оксидују и покрећу ланчану реакцију, у којој се даље формира липидни хидропероксид [112]. Настали пероксил радикали могу да вежу и уклоне  $H^\bullet$  из исте PUFA, на било ком месту у ланцу, и тако формирају циклични пероксид [131].

Процес липидне пероксидације могу да убрзају јони гвожђа и бакра. У Фентоновој реакцији (када је  $Fe^{2+}$  у питању), прелазни метал у  $H_2O_2$  раскида везу између атома кисеоника и тако формира  $HO^\bullet$ , док у другом процесу прелазни метал раскида везу између два атома кисеоника карбоксилне групе масних киселина (LOOH), формирају се

алкоксил радикали ( $\text{LO}^\bullet$ ) и пероксил радикали ( $\text{LOO}^\bullet$ ), који даље настављају већ покренути ланчану реакцију липидне пероксидације [112, 119]:



Штетни ефекти липидне пероксидације огледају се на више различитих нивоа. Долази до поремећаја у структури и функцији мембранских протеина, повећане пропустљивости мембране и смањењу њене флуидности за супстанце које у физиолошким условима пролазе искључиво кроз одговарајуће јонске канале, инактивације рецептора, ензима и јонских канала [112]. Оксидација фосфолипида ћелијских мембрана доводи до њихове фрагментације и руптуре ћелијских мембрана. Такође, могуће је и директно оштећење молекула продуката липидне пероксидације [131].

Када се, под дејством прелазних метала, липидни пероксиди разлажу, формирају се токсични продукти као што су засићени и незасићени алдехиди, угљоводоник и епоксиди. Овако настао Малондиалдехид представља токсичан алдехид, који уз TBARS представља најчешћу методу у процени оксидационог стреса (енгл. thiobarbituric acid reactive substances - TBARS) [132].

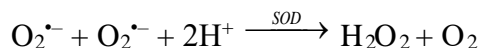
#### 1.18.4 Механизми антиоксидационе заштите

Да би се ћелије заштитиле од оксидационог стреса и оштећења које он изазива, продукција ROS и других реактивних врста контролише се различитим методама антиоксидационе заштите. Антиоксидациона заштита подељена је на три нивоа [133, 134]:

- елементи **примарне** антиоксидационе заштите, где спадају ензими који учествују у разградњи слободних радикала (супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT), глутатион пероксидаза (GPx) и глутатион редуктаза (GR)), и неензимска једињења, као што је аскорбинска киселина,  $\alpha$ -токоферола и глутатион (GSH);
- елементи **секундарне** антиоксидационе заштите, где спадају специфичне оксидоредуктазе (АТФ и  $\text{Ca}^{2+}$  независне трансферазе, тиол трансферазе, пигмент (мелатонин) и липидни молекул (LDL);
- **терцијарни** ниво антиоксидационе заштите, где се убрајају церулоплазмин и апоферитин, који су по структури протеини способни, да вежу прелазне метале и на тај начин учествују у антиоксидационој заштити (церулоплазмин везује бакар, апоферитин везује гвожђе) [135].

#### 1.18.4.1. Супероксид дисмутаза - SOD

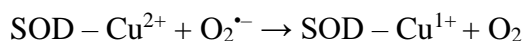
Супероксид дисмутаза (SOD) представља металопротеин, који постоји у свим аеробним организмима, и његов значај се огледа у убрзавању реакције дисмутације супероксид анјон радикала ( $O_2^{\bullet-}$ ) у водоник пероксид ( $H_2O_2$ ) [136, 137]:



Као антиоксидациони ензим у процесима оксидације/редукције посредством прелазних метала у свом активном месту SOD „хвата“ кисеоничне радикале.

У зависности од врсте метала (бакар, цинк, манган, гвожђе) који има улогу кофактора постоји више врста SOD [138]. У зависности од врсте овај металопротеин налази се у митохондријама, цитоплазми ћелија, матриксу митохондрија, екстрацелуларно или у хлоропласту биљака. Све поменуте облике SOD кодирају гени присутни у једру, који су осетљиви на промене у окружењу, нарочито на стварање појединих облика ROS [139].

Облик Cu,Zn-SOD представља супероксид дисмутазау, најзаступљенију форму, која се налази у једру, цитоплазми и митохондријама [140].  $Cu^{2+}$  у овом процесу учествује у процесу оксидације и редукције, а  $Zn^{2+}$  обезбеђује стабилност ензима [138]:



Облик EC-SOD представља ензим антиоксидационе заштите који делује у ванћелијском простору. Као и претходни облик, садржи бакар и цинк. Налази се у високим концентрацијама у ткиву срца, крвних судова, плућа и ванћелијске течности. Има улогу у регулацији крвног притиска и васкуларног тонуса, јер утиче на концентрацију  $O_2^{\bullet-}$ , чиме утиче и на доступност  $NO^{\bullet}$  [141].

Уколико дође до повећања активности EC-SOD, што даље доводи до смањења концентрације  $O_2^{\bullet-}$ , настају позитивни ефекти у већем броју болести, међу којима је и дијабетес [142].

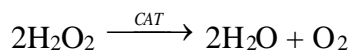
На активност SOD ослања се деловање ензима који имају улогу у разлагању  $H_2O_2$ . Ту спадају каталаза (CAT), глутатион пероксидаза (GPx) и глутатион редуктаза (GR).

#### 1.18.4.2. Каталаза - CAT

Ензим каталаза је један од најбитнијих ензима антиоксидационе заштите који има улогу у одржавању адекватног нивоа  $H_2O_2$  у ћелијама и на тај начин спречава настанак оксидационог стреса и последично оштећење ћелија. Овај ензим као супстрат користи водоник пероксид ( $H_2O_2$ ).

Водоник пероксид ( $H_2O_2$ ) иако није слободан радикал јер нема неспарених електрона, један од најзаступљенијих молекула који се сврставају у реактивне врсте. Брза разградња овог молекула и његово уклањање имају велики значај у аеробним ћелијама [138]. Хидропероксидазе, које обухватају каталазе и пероксидазе, јесу оксидоредуктазе које катализују цепање везе између два атома кисеоника [143]. Каталазе се могу поделити у неколико група. Групе каталаза које садрже хем и каталазе-пероксидазе. Оне се разликују по саставу али обе групе показују велику каталазну активност [143].

Каталитичка реакција доводи до разградње два молекула  $H_2O_2$ , након чега настају два молекула воде и молекул кисеоника:

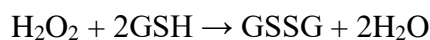


Каталазе имају и пероксидазну активност, у којој се доноси електрона ( $\text{AH}_2$ ) оксидују и настају радикали ( $\text{AH}^\bullet$ ). И поред битне улоге у антиоксидационој заштити, каталазе нису најзначајнији ензими и разградњи  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Оне се углавном налазе у пероксизомима, док у митохондријама где се у највећој мери синтетише  $\text{O}_2^{\bullet-}$ , а самим тим и  $\text{H}_2\text{O}_2$ , нису заступљене.

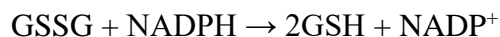
#### ***1.18.4.3. Глутатион пероксидаза (GPx) и глутатион редуктаза (GR)***

Глутатион пероксидазе (GPx) представљају ензиме који су најзначајнији за разградњу  $\text{H}_2\text{O}_2$  код животиња. За сада је пронађено пет облика GPx: GPx-1, форма ензима заступљена у свим ћелијама, GPx-2, форма ензима заступљена у ћелијама гастроинтестиналног система, GPx-3, форма ензима заступљена у плазми, GPx-4, форма која катализује редукцију фосфолипидних хидропероксида, и spGPx, форма заступљена у семеној течности [144].

Ови ензими катализују редукцију  $\text{H}_2\text{O}_2$  и липидних хидропероксида до  $\text{H}_2\text{O}$  и липидних алкохола. За ову реакцију потребан је редуковани глутатион (GSH) као редукциони косупстрат:



Формирани оксидовани глутатион (GSSH) може се помоћу ензима глутатион редуктазе (GR) вратити у редуковано стање [145]:



Форма GPx-3 има највећу улогу у смањењу оксидационог стреса. Смањена концентрација ове форме повезана је са смањеном количином азот-моноксида и повећањем протромботске активности тромбоцита [146]. Такође, смањена активности ензима GPx-1 окривљена је за ендотелну дисфункцију, срчану инсуфицијенцију, као и за повећање оксидационог стреса у васкуларним ткивима.

## 1.19. Улога оксидационог стреса у патогенези псоријазе

Оксидациони стрес (ОС) представља поремећену равнотежу између стварања реактивних кисеоничних (*Reactive Oxygen Species*) – *ROS* и азотних врста (*Reactive Nitrogen Species* – *RNS*) и способности организма да се неутралишу ове високо реактивне материје [147]. ОС може да оштети све биолошке молекуле, као што су ДНК, протеини, липиди и слично, са највећим ефектом на *target* протеине, јер долази до посттранслационе модификације аминокиселина, чиме се мења њихова физичка или хемијска структура. Оксидација бочних ланаца, цепање или умножавање аминокиселинских остатака и формирање нових реактивних група је праћено губитком функције протеина, а може довести и до развоја цитотоксичних нуспроизвода и/или протеинских агрегата и може изазвати стварање измењених или нових епитопа [147, 148]. То говори у прилог важне улоге ОС у патогенези аутоимунских поремећаја. Бројне студије су показале везу између оксидационог стреса и аутоимунских болести. Аутоантитела са друге стране, везана за липиде у мембрани различитих ћелија могу имати улогу у повећању липидне пероксидације и редукције антиоксидационог капацитета организма (*Antioxydant Defence System* – *ADS*), који ограничава оштећења настала деловањем *ROS/RNS*. Имајући у виду чињеницу да реактивне врсте могу да узрокују структурна и функционална оштећења молекула и ћелија, њихова неутрализација може да представља теоријску базу за лечење бројних аутоимунских болести [147, 148].

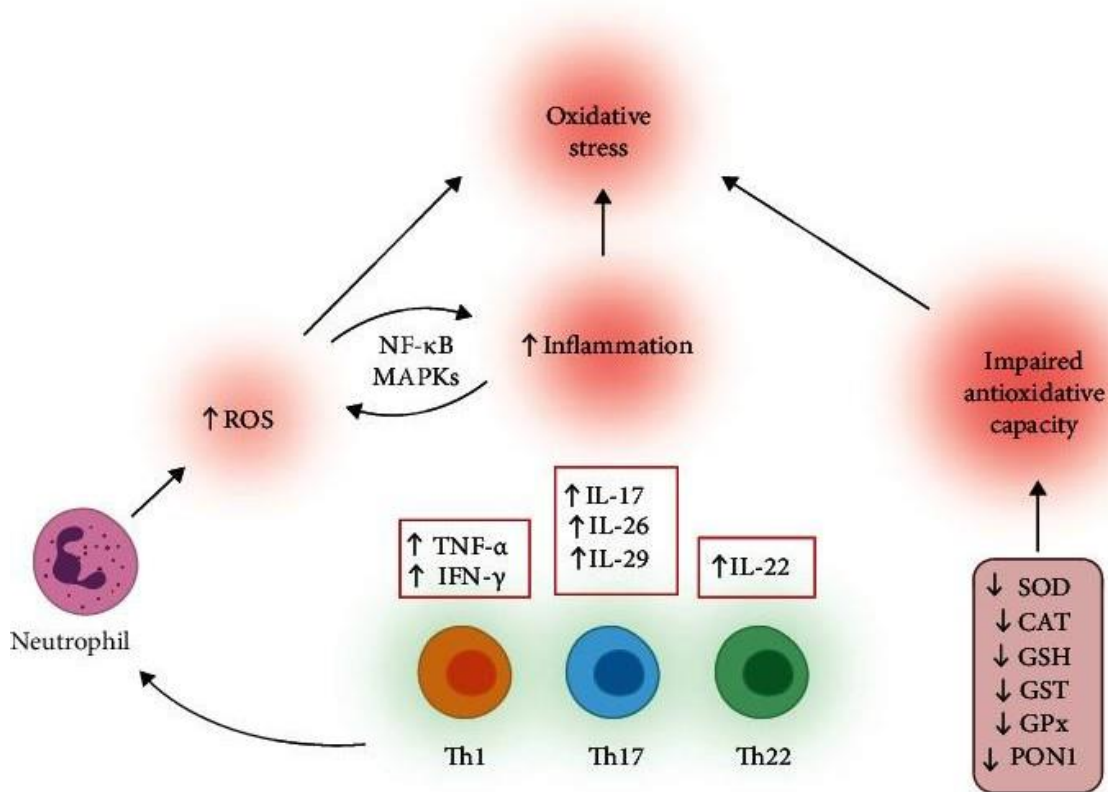
Прекомерна производња реактивних врста кисеоника и азота и неадекватан *ADS* (било због смањене активности антиоксидативних ензима – супероксид дисмутазе (*SOD*), каталазе (*CAT*) и глутатион пероксидазе (*GPx*) или/и смањене концентрације ендогених (глутатион - *GSH*) и егзогених (витамин *C*, витамин *E*, каротеноиди и други) антиоксиданаса узрокују поремећај редокс равнотеже [60]. Након покретачког догађаја (стрес, излагање сунчевој светлости, инфекција, лекови...), започиње процес активације како урођеног, тако и стеченог имунског одговора, у који су укључене бројне ћелије и где неоспорно долази до активирања процеса апоптозе са једне стране, уз хиперпродукцију ћелија са друге стране, у комплексном патофизиолошком механизму настанка болести. У том процесу се ослобођени бројни, пре свега пептидни фрагменти и настају *ROS/RNS* [60, 147, 148]. При ниским, физиолошким концентрацијама, *ROS/RNS* имају важну улогу сигналних молекула у регулаторним каскадама различитих биолошких процеса, али њихов вишак и последични оксидативни стрес изазивају већ поменути оксидацију различитих ћелијских структура што узрокује смрт ћелије. Повећање нивоа *ROS/RNS* изазива смањење укупног антиоксидационог капацитета и као резултат долази до липидне пероксидације, оштећења ДНК, протеина и липида. Такви протеини са модификованом антигенском структуром су високо имуногени и могу генерисати имунски одговор активацијом имунског система, те се тако прави *circulus vitiosus*. Остаје нејасно да ли ОС изазива аутоимуност или је резултат пормећаја регулације имунског система и аутоимунске реакције [60, 147-149].

Нека претходна истраживања су показала да је ОС дефинитивно укључен у патофизиолошку каскаду псоријазе, а такође је показано да пацијенти са псоријазом, како са активном болешћу тако и они у ремисији, имају значајно смањен *ADS* организма. Поремећај редокс равнотеже код псоријазе постоји и у ћелијама коже и системски, у плазми и крвним ћелијама. Кожа, а тиме и кератиноцити, непрекидно су изложени разним спољним стресним стимулансима, укључујући ултраљубичасто зрачење и кисеоник из ваздуха. Претпоставља се да је више од 50% оштећења коже изазваних УВ зрачењем посредовано *ROS/RNS*. Штавише, различите токсичне супстанце, као и њихови



метаболити, директно или индиректно иницирају производњу различитих прооксидативних молекула у кератиноцитима [60, 149-151].

ОС може да подстакне упалу кроз неколико сигналних путева укључујући нуклеотидни фактор (*nucleotide factor* – *NF*)- $\kappa$ B, протеин киназе активираних митогеном (*mitogen activated protein kinases* – *MAPK*) и претварач сигнала и активатор транскрипције 3 (*signal transducer and activator of transcription 3* – *STAT3*). Повећано присуство *ROS/RNS* и ослабљен антиоксидативни потенцијал директно индукују повећану активацију *NF*- $\kappa$ B, а имунохистохемијска анализа псоријатичних лезија коже показала је повећане нивое фосфорилисаног *MAPK*, као и дуготрајнију активацију *STAT3* сигналног пута [152]. Показало се да пропранолол локално изазива упалу коже налик псоријазу индукцијом оксидативног стреса и активацијом *NF*- $\kappa$ B и *MAPK*, као и стимулацијом лучења *IL-23* [153]. *ROS/RNS* произведени у кожи такође делују као хемоатрактанти за неутрофиле и, даље, повећан број неутрофила у комбинацији са високим нивоима *ROS/RNS*, узрокује активацију нових неутрофила и даљег повећања производње *ROS/RNS*, што псоријазу чини хроничном инфламацијском болешћу (слика 20) [58, 152, 153].



Слика 20. Механизми укључени у повећање ОС код псоријазе и интеракције између ОС и инфламације. Medovic MV, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Jeremic NS, Jeremic JN, Bolevich SB, et al. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:2249834.

Неколико студија је указало на повећан ризик за појаву псоријазе код особа са полиморфизмом специфичних гена који су повезани са регулацијом редокс равнотеже. Истраживање које су спровели *Kalkan* и сарадници указује на повећан ризик за развој псоријазе код особа које носе полиморфизам алела за параоксоназу 1 (*PON1*) [154]. *PON1*

је хидролитички ензим везан за липопротеин велике густине (*HDL*) и претпоставља се да је активност *PON1* кључна за заштитни ефекат *HDL*-а. Утврђено је да ови пацијенти имају повећане нивое малондиалдехида, што указује на интерференцију ОС и поремећаја у метаболизму липида у патогенези псоријазе [154]. Истраживање друге групе истраживача бавило се глутатион *S*-трансферазама (*GSTs*), који представљају групу ензима укључених у каталитичку регулацију коњугације *GSH* на различите супstrate, чиме се обезбеђује заштита од различитих штетних фактора укључујући ОС и упалу. Неки полиморфизми *GSTs* гена били су знатно чешћи код пацијената са псоријазом у поређењу са здравом популацијом [155]. Такође, чини се да је активност *SOD* важан фактор у развоју псоријазе. *Knock-out* екстрацелуларне форме *SOD* код мишева индуковао је интензивнију инфламацију коже посредовану *IL-23*, коју карактерише повишена акумулација *CD4<sup>+</sup>T* ћелија, макрофага и дендритичких ћелија праћена повећаном експресијом проинфламаторних цитокина и диференцијацијом наивних *CD4<sup>+</sup>T* ћелија у *Th17* ћелије. Такође, ова студија је показала смањену активност *SOD* и *CAT* у еритроцитима мишева са индукованом псоријазом [156]. На основу свега изнетог, јасно је да су интеракција између различитих компоненти имунског система, *ROS/RNS* и антиоксидационог система врло комплексне.

## 1.20. Ефекти биолошких лекова на оксидациони стрес

### 1.20.1. Ефекти инхибитора IL-12/IL-23 на оксидациони стрес

*Ustekinumab* је хумано моноклонско антитело које се везује за *p40* подјединицу која је заједничка за *IL-12* и *IL-23* спречавајући интеракцију ових цитокина са њиховим рецепторима. Постоје веома ограничени подаци о ефектима *Ustekinumab*-а на редокс равнотежу код пацијената са псоријазом. У рандомизованом клиничком испитивању, упоређени су ефекти *Ustekinumab*-а, *Etanercept*-а (инхибитор *TNF- $\alpha$* ) и *Ciklosporin*-а у погледу функције срца и ОС код пацијената са псоријазом [157]. После четворомесечног лечења, ниво малонилдиалдехида (*MDA*) код пацијената лечених *Ustekinumab*-ом је значајно смањен у поређењу са инхибицијом *TNF- $\alpha$* , где је остао непромењен, или *Ciklosporin*-ом, где је чак повећан. Још један антиоксидациони ефекат анти-*IL-23* антитела је показано код експерименталне церебралне исхемије. Примена анти-*IL-23* антитела смањила је производњу нивоа *ROS* и *MDA* у серуму и мозгу. Антиоксидациони механизам постигнут блокирањем *IL-23* у овом експерименталном моделу укључивао је циљање на имунолошки специфични пут Јанус киназе 2 (*JAK2*) – *STAT3* [158].

### 1.20.2. Ефекти инхибитора IL-17A на оксидациони стрес

Оскудно, али ипак нешто више података у литератури има о ефектима *Secukinumab*-а на ОС. Месец дана након терапије *Secukinumab*-ом, индекс липидне пероксидације мерен као реактивне супстанце тиобарбитурне киселине (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances* – *TBARS*) у плазми били су значајно смањени, док је укупни антиоксидациони капацитет значајно побољшан. Такође је примећено да неутрофили, моноцити и лимфоцити смањују производњу *ROS* током терапије [159]. У три мишја експериментална модела кожне болести сличне псоријази, нивои *IL-17A* су корелирали са озбиљношћу болести и васкуларном дисфункцијом. Третман анти-*IL-17A* антителом је ефикасно елиминисао кожне лезије и смањео периферни оксидативни стрес код два од три модела мишева са индукованом псоријазом [160]. Друга студија је упоређивала ефекте третмана *Secukinumab*-а, *Ciklosporin*-а и *MTX* на функцију леве коморе и ОС код пацијената са псоријазом [161]. *Secukinumab* је имао најповољније ефекте на побољшање функције леве коморе и смањење *MDA* и протеин карбонил као маркера ОС. С друге стране, *MTX* није променио мерене параметре за ОС, док је *Ciklosporin* чак узроковао њихово повећање. Повећана производња *IL-17A*, праћена повећањем оксидативног стреса, резултирала је дисфункцијом ендотела и васкуларним оштећењем, због чега је и логично што је лечење *Secukinumab*-ом дало најбоље резултате [161].

### 1.20.3. Ефекти имуномодулаторне терапије на оксидациони стрес

*Methotrexat (MTX)* је лек који се већ дуже време користи за системско лечење псоријазе због својих антипролиферативних, имуносупресивних и антиинфламаторних својстава. Тачни механизми дејства нису у потпуности разјашњени. Антипролиферативни ефекти *MTX* засновани су на инхибиторном дејству које има на ензиме зависне од фолата, као што је дихидрофолат редуктаза, што узрокује смањење синтезе ДНК и смањене пролиферације ћелија. Имуносупресивна и антиинфламацијска способност *MTX* су последица повећаног ослобађања аденозина, смањеног ослобађања проинфламаторних цитокина (*TNF- $\alpha$*  и *IL-1*), фаворизоване апоптозе активираних *T* ћелија и смањене хемотаксе неутрофила [79, 80].

Дванаестонедељни третман *MTX* код пацијената са псоријазом изазвао је повећање оксидационог стреса, што се огледало кроз повећане нивое *MDA* и смањење активности нитрата/нитрита, *SOD*, *CAT* и укупног антиоксидационог капацитета у плазми. Аутори су предложили да повећана продукција *ROS* и смањена производња азот монооксида (*nitric oxid – NO*), у комбинацији са повећаном експресијом каспазе-3, представљају механизам индукције апоптозе посредоване *MTX* [161]. Експериментална студија на изолованим хепатоцитима пацова потврдила је контрадикторно прооксидативне ефекте *MTX*, који је такође изазвао отицање митохондрија, смањење количине аденозин три фосфата и *GSH* и ослобађање цитокрома с [162]. У другој студији на хуманој популацији, након 12-недељног третмана *MTX* пацијената са псоријазом, експресија ензима важних за регулацију редокс равнотеже није се значајно променила, иако је дошло до значајног клиничког побољшања [163]. Супротно томе, резултати неколико студија су имплицирали антиоксидационе ефекте *MTX*. *Zimmerman* и сарадници су показали да *MTX* инхибира стварање протеина формираних интеракцијом *MDA* и ацеталдехида, који имају висок имуногени и прооксидациони потенцијал, тако да нису само маркери ОС, већ имају и активну улогу у развоју имунолошких поремећаја. *MTX* је значајно смањивао производњу ових протеина као и ниво слободних радикала *in vitro*. Смањење слободних радикала и антиоксидационо дејство узрокује способност *MTX* да директно неутралише супер оксид анјон радикал (*superoxide anion radical – O<sub>2</sub><sup>-</sup>*) [164]. Друга студија о ефектима 24-недељне терапије *MTX*-ом на ОС показала је антиоксидациона својства *MTX*-а код пацијената са псоријазом. Нивои *MDA* су значајно смањени, док се *ADS* значајно повећао након терапије *MTX*, али у поређењу са здравим контролама, ОС је свакако био већи код пацијената са псоријазом и на почетку и на крају терапије *MTX*-ом [164]. Анализирајући резултате различитих студија, може се закључити да *MTX* има донекле контрадикторан утицај на редокс равнотежу, посебно када се узму у обзир клиничка испитивања на људима и експерименталне анималне студије. Ово би могло са једне стране, бити последица његових прооксидативних и проапоптотичких ефеката, а са друге стране, смањене производње *ROS* кроз инхибицију инфламаторних сигналних путева [161-164].

Оксидациони стрес и аберантни имунски одговор остају два кључна патофизиолошка механизма у псоријазу. Њихова међузависност и међуповезаност представљају кључ за разумевање етиопатогенезе псоријазе. Велики број фактора који могу утицати на настанак псоријазе, од генетске предиспозиције до начина живота, чини сплет узрока и последица још увек недовољно схваћеним. Нове терапијске опције, првенствено биолошка терапија, значајно су побољшале квалитет живота пацијената са псоријазом. Међутим, изгледа да успех примењене терапије зависи од смањења и проинфламаторне и прооксидативне компоненте болести. Најјучљивији и најснажнији антиоксидативни ефекти испољавају различити биолошки лекови у поређењу са традиционалним терапијским модалитетима, као што су *MTX* или фото(хемо)терапија [53–58, 149-164]. Укрштања сигналних путева укључених у редокс равнотежу, имунске и инфламацијске процесе требало би да буду у фокусу даљих истраживања која се баве патофизиологијом псоријазе, док би антиоксидативна суплементација могла бити још једна адјувантна помоћ у неким случајевима болести.

**II**  
**ЦИЉ**  
**ИСТРАЖИВАЊА**

## 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

### 2.1. Циљеви студије

#### 2.1.1. Општи циљеви студије

- 1) Одредити ниво оксидационог стреса код пацијената са псоријазом лечених различитим терапијским модалитетима, одређивањем концентрације следећих параметара у узорку крви испитаника: азот моноксид ( $NO$ ) у форми нитрита ( $NO_2^-$ ), водоник пероксид ( $H_2O_2$ ), супероксид анион радикал ( $O_2^-$ ), и индекс липидне пероксидације мерен као *Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS)*.
- 2) Одредити активност система антиоксидационе заштите код пацијената са псоријазом лечених различитим терапијским модалитетима, одређивањем концентрације следећих параметара у узорку крви испитаника: супероксид дисмутаза ( $SOD$ ), каталаза ( $CAT$ ) и редуковани глутатион ( $GSH$ ).
- 3) Анализирати клиничке и лабораторијске карактеристике пацијената оболелих од псоријазе

#### 2.1.2. Специфични задаци студије

1. Утврдити значајност разлике нивоа биомаркера оксидационог стреса код пацијената у различитим терапијским групама;
2. Утврдити значајност разлике активности елемената антиоксидационе заштите код пацијената у различитим терапијским групама;
3. Утврдити значајност разлике нивоа биомаркера оксидационог стреса код пацијената који се лече инхибитором *IL-17A* и оних који се лече инхибитором *IL-12 /IL-23* након 16 недеља, када се очекује улазак у ремисију;
4. Утврдити значајност разлике активности елемената антиоксидационе заштите код пацијената који се лече инхибитором *IL-17A* и оних који се лече инхибитором *IL-12 /IL-23* након 16 недеља, када се очекује улазак у ремисију;
5. Утврдити значајност разлике нивоа биомаркера оксидационог стреса и активности елемената антиоксидационе заштите код пацијената пре и након 16. недеља терапије *Methotrexat*-ом.

## 2.2. Хипотезе студије

- 1) Вредности маркера оксидационог стреса значајно су веће код пацијената пре започињања терапије инхибитором *IL-17A*, инхибитором *IL-12 /IL-23*, као и *Methotrexat*-ом у односу на контролну групу;
- 2) Активност елемената антиоксидационе заштите значајно су ниже код пацијената пре започињања терапије инхибитором *IL-17A*, инхибитором *IL-12 /IL-23*, као и *Methotrexat*-ом у односу на контролну групу;
- 3) Вредности маркера оксидационог стреса значајно су веће код пацијената пре започињања терапије инхибитором *IL-17A*, инхибитором *IL-12 /IL-23* у односу на стање након уласка у ремисију;
- 4) Вредности маркера антиоксидационе заштите значајно су снижене код пацијената пре започињања терапије инхибитором *IL-17A*, инхибитором *IL-12 /IL-23* у односу на стање након уласка у ремисију;
- 5) Пацијенти лечени моноклонским антителима и имуносупресивном терапијом са вишим вредностима биомаркера оксидационог стреса, а сниженим вредностима антиоксидационе заштите ће касније ући у ремисију;
- 6) Вредности маркера оксидационог стреса значајно су више, а маркера антиоксидационе заштите значајно ниже код пацијената са тежом клиничком формом псоријазе у свим терапијским групама;
- 7) Вредности биомаркера оксидационог стреса су значајно повишене, а система антиоксидационе заштите значајно снижене код пацијената са псоријазом који имају придружене коморбидитете.



# **III МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

#### 3.1. Врста студије

Ова студија је спроведена као проспективно, кохортно, опсервационо, клиничко истраживање, које је трајало 18 месеци, и сва испитивања су спроведена током хоспитализације пацијената са клиничким обликом плак псоријазе који су лечени различитим терапијским модалитетима.

#### 3.2. Популација која се испитује

У студију је укључено укупно 93 пацијената, старијих од 18, а млађих од 75 година, различитог пола, хоспитализованих у Центру за Дерматовенерологију, Универзитетског клиничког центра (УКЦ) Крагујевац, од којих 78 са дијагнозом умерене или тешке псоријазе ( $PASI > 10$ ), са карактеристичним променама по кожи, код којих су клиничким прегледом или биопсијом коже (код нејасне клиничке слике) искључена друга кожна обољења, и 15 контрола. Због *wash out* периода најмање 4 недеље пре увођења планираних терапијских модалитета, свим пацијентима који су примењивали системску или локалну терапију, терапија је обустављена. Сви пацијенти су подељени у 4 групе:

I група: 23 пацијента различите старости и пола са умереном или тешком плак псоријазом, који су претходно лечени различитом топикалним третманима, УВБ фототерапијом, ПУВА терапијом или ретиноидима и код којих примењивани терапијски протоколи нису показали клиничку ефикасност или су имали нежељене реакције на примењене лекове, а до тада нису лечени оралном имуносупресивном терапијом (*Methotrexat*-ом). Овим пацијентима је ординирао *Methotrexat* перорално са постепеним повећавањем дозе до 15mg недељно – Група *MTX*.

II група: 27 пацијената који су у претходном периоду лечени различитим терапијским протоколима (локална топикална терапија, УВБ фототерапија, ПУВА терапија, ретиноиди, имуносупресиви) и код којих примењивани терапијски протоколи нису показали клиничку ефикасност или су имали нежељене реакције на примењене лекове и који су испунили услове за примену *Ustekinumab*-а од 45mg или 90mg *s.c.* ( $TM > 100kg$ ) по терапијској дози, 0. и 4. недеље, а онда једном сваких 12 недеља – група *UST*.

III група: 28 пацијената различите старости и пола који су у претходном периоду лечени различитим терапијским протоколима (локална топикална терапија, УВБ фототерапија, ПУВА терапија, ретиноиди, имуносупресиви) и код којих примењивани терапијски протоколи нису показали клиничку ефикасност или су имали нежељене реакције на примењене лекове и који су испунили услове за примену *Secukinumab*-а од 300mg *s.c.* по терапијској дози, једном недељно током прве 4. недеље (0., 1., 2., 3., 4. недеље), па затим једном на 4 недеље – група *SEC*.

Контролну групу чинило је 15 здравих пацијената различитог узраста и пола који су дошли у дерматолошку амбуланту Центра за дерматовенерологију УКЦ Крагујевац због апликовања течног азота у циљу лечења *Verrucae vulgares* или *Keratosis seborrhoica*.

Студија је реализована као академско и непрофитно истраживање, према принципима Добре клиничке праксе, Добре лабораторијске праксе и Хелсиншке декларације. Пацијенти који су укључени у студију, обавештени су о сврси и циљу испитивања а након тога потписали су сагласност за учествовање. Истраживање је

одобрено од стране Етичког одбора УКЦ Крагујевац (одобрење под редним бројем 01-22-656).

### 3.3. Узорковање пацијената

Узорковање испитаника је обављено из популације пацијената са дијагнозом псоријазе који су били хоспитализовани у Центру за Дерматовенерологију, Универзитетског Клиничког центра Крагујевац, који су испунили укључујуће критеријуме, као и из популације пацијената који су лечени у дерматолошкој амбуланти Центра за дерматовенерологију. Сваки пацијент је прегледан од стране истраживача ради утврђивања укључујућих и искључујућих критеријума.

#### 3.3.1. Критеријуми за укључивање испитаника

- 1) постављена дијагноза псоријазе клинички или по потреби патохистолошки
- 2) потписан формулар информисаног пристанка за учешће у студији
- 3) за пацијенте који су лечени *Secukinumab*-ом и *Ustekinumab*-ом, критеријум је умерена или тешка форма псоријазе (одређена према *PASI* скору, који мора бити већи од 10), уз то неопходно је да су раније користили неки вид системске терапије (*Methotrexat*, *Acitretin*, *Ciklosporin*, ПУВА фотохемотерапија), на који су имали слаб терапијски одговор или неку врсту нежељене реакције.
- 4) за пацијенте којима је ординирана имunosупресивна терапија (*Methotrexat*) критеријум је био умерена до тешка псоријаза према клиничкој процени ординирајућег дерматолога, који су у ранијем периоду безуспешно лечени различитим топикалним препаратима, УВБ фототерапијом, ПУВА терапијом или ретиноидима и који до тада нису лечени *Methotrexat*-ом. Лек је ординиран перорално са постепеним повећавањем дозе до 15 mg недељно.

#### 3.3.2. Критеријуми за искључивање испитаника

- 1) труднице и дојиље са псоријазом
- 2) пацијенти млађи од 18 или старији од 75 година
- 3) пацијенти са псоријазом са активном или латентном туберкулозом
- 4) пацијенти са псоријазом и придруженим малигнитетима
- 5) пацијенти са псоријазом оболели од хепатитиса В и С, као и *HIV* инфекције
- 6) пацијенти са псоријазом и тешким оштећењем функције јетре или бубрега
- 7) пацијенти са псоријазом који су прележали инфаркт миокарда, имају уграђен стент, бајпас, пејсмејкер или вештачку срчану валвулу или који имају нестабилну ангину пекторис
- 8) пацијенти са псоријазом који су дијабетичари са нерегулисаном болешћу и развијеним тешким макро или микроангиопатским компликацијама
- 9) Пацијенти са палмоплантарном или псоријазом на гениталијама
- 10) Пацијенти са еритродермичном или генерализованом пустулозном псоријазом

### 3.4. Варијабле које се мере у студији

Код пацијената са псоријазом који су хоспитализовани због започињања терапије моноклонским антителима или имуносупресивном терапијом, који су испунили укључујуће критеријуме, првог дана хоспитализације, након комплетног физикалног прегледа и потписивања формулара информисаног пристанка за учешће у студији, истраживачи су на основу добијених анамнестичких података, попунили упитник у форми табеле који садржи следеће податке о пацијенту: године живота, пол, придружене болести, употреба редовне терапије за придружене коморбидитете, податке о врсти и трајању претходно спроведене терапије за псоријазу. Затим је извршено узимање узорак крви за одређивање вредности студијских варијабли и за протоколарну евалуацију пре ординирања терапије. Од свих испитаника пре укључивања у студију узет је узорак крви, из кога су одређивани: ККС, основни биохемијски параметри (вредности трансминаза, гликемије, урее, креатинина, билирубина, триглицерида, холестерола, албумина, укупних протеина, мокраћне киселине), вредности маркера запаљења (Ц-реактивног протеина и седиментације еритроцита) и имунолошке анализе (антинуклеусна антитела, реума фактор, вредности класа имуноглобулина, компоненте комплемента), серолошке анализе (скрининг за хепатитис В и С и *HIV*, скрининг за туберкулозу) и анализе седимента урина. Поменута испитивања су иначе рутински део лабораторијске и клиничке обраде пацијената са дијагнозом псоријазе у склопу припреме за увођење биолошке или имуносупресивне терапије [89, 90] и за њихово спровођење пацијенти потписују Пристанак за стационарно лечење и Обавештење за пацијенте на Меморандуму УКЦ Крагујевац у склопу рутинске праксе.

Свим пацијентима који су испуњавали критеријуме за укључивање у студију, у току исте венепункције за евалуацију, узет је и узорак крви од 4ml за одређивање студијских варијабли: супероксид анјон радикала ( $O_2^-$ ), индекса липидне пероксидације мерен као *TBARS*, водоник пероксида ( $H_2O_2$ ), азот монооксида (*NO*) и редукованог глутатиона (*GSH*), супероксид дисмутазе (*SOD*) и каталазе (*CAT*).

Пацијенти којима је ординирао *Methotrexat*, узорковање крви за студијске варијабле је вршено пре увођења лека, затим у 16. недељи када се очекивао улазак у ремисију ( $PASI \leq 3$ ), а онда у 28., и 52. недељи од увођења терапије. Пацијентима леченим *Ustekinumab*-ом узорковање крви за студијске варијабле вршено је пре увођења терапије, пре примене 3. дозе лека (у 16. недељи) када се очекивао улазак у ремисију ( $PASI \leq 3$ ), затим у 28. и 52. недељи. Пацијенти су примали лек Устекинумаб прве 2. дозе у размаку од 4 недеље (0. и 4. недеља), након чега су током терапије одржавања примали лек једном на 12 недеља. Студијски параметри су одређивани пре примене *Secukinumab*-а, затим пре примене 8. дозе лека (у 16. недељи) када се очекивала ремисија болести ( $PASI \leq 3$ ), а затим у 28. и 52. недељи. Пацијенти су примали првих 5 доза *Secukinumab*-а на 7 дана (0, 1., 2., 3., 4. недеља), након чега су у фази одржавања дозу лека примали једном на 4 недеље. Пре узимања крви и апликације лека у наведеним недељама, пацијенти су детаљно физикално прегледани и извршена је клиничка процена ефикасности лека на основу скорова. Пацијентима из контролне групе, испитивани параметри одређивани су једнократно при посети дерматолошке амбуланте, након детаљног објашњења.

На основу добијених анамнестичких података и дерматолошког прегледа пацијената, истраживачи су скоровали пацијенте према набројаним упитницима: *Body surface area* (*BSA*), *Psoriasis Area Severity Index* (*PASI*), *Early Arthritis for Psoriatic Patients* (*EARP*), *Dermatology Life Quality Index* (*DLQI*) у тренутку узимања узорак крви, тј. пре почетка терапије, као и у 16., 28. и 52. недељи, и вршили процену клиничке ефикасности лека, утицаја на субјективне симптоме артритиса и утицаја на квалитет живота испитиваних пацијената.

### 3.5. Припрема узорака за одређивање параметара оксидационог стреса и антиоксидационе заштите

У лабораторији Института за Физиологију 4 ml крви који су претходно узети испитаницима у кивету са Етилен ди аминокетона као антикоагулансом, центрифугирани су 10 минута на 3000 обртаја. 1 ml добијене плазме се чувао у замрзивачу на  $-80^{\circ}\text{C}$  за одређивање параметара антиоксидационог система, да би сви узорци одједном били урађени, са истим реагенсима. Остатак плазме се аспирирао и просипао, да би се издвојили само еритроцити. У епрувету са еритроцитима се додавао физиолошки раствор у односу 1/3 еритроцита и 2/3 физиолошког раствора и то се мешало неколико пута на вортексу, а затим центрифугирало 10 минута на 3000 обртаја и исти поступак се понављао још два пута. Након тога се аспирирао супернатант и из тога испипетира се 1 ml еритроцита, који се сипао у нову стаклену епрувету, чему се додаје 3 ml хладне дестиловане воде да би се направила хемолиза. Таква епрувета се држала 30 минута у леденом купатилу, а након тога се такав узорак делио у 3 порције по 1 ml и чувао се у замрзивачу на  $-80^{\circ}\text{C}$  за одређивање параметара оксидационог стреса. Поменути параметри су се одређивали у физиолошкој лабораторији Института Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

#### 3.5.1. Одређивање параметара оксидационог стреса

##### 3.5.1.1. Одређивање концентрације супероксид анион радикала ( $\text{O}_2^-$ )

Принцип одређивања концентрације супероксид анион радикала ( $\text{O}_2^-$ ) у узорцима крвне плазме користи реакцију  $\text{O}_2^-$  са нитро тетразолијум плавим (*Nitro Blue Tetrazolium - NBT*) до нитроформаза плавог. Мерење се одвија на таласној дужини  $\lambda=550 \text{ nm}$ .

Есејна смеша се састоји од 50 mM TRIS-HCl пуфера (pH=8,6), 0,1 mg/ml желатина, 0,1 mM NBT и 0,1 mM EDTA. Неопходно је да се раствор пре коришћења гасира, азотом под притиском у трајању од једног часа. Како би отпочела реакција, у епрувете (12×100) пипетирано је 950  $\mu\text{l}$  есејне смеше и 50  $\mu\text{l}$  ефлуента. Уместо ефлуента коришћена је адекватна количина дестиловане воде раствора као слепа проба. На почетку реакције измерена је екстинкција смеше и обележена као екстинкција  $E_1$ . На сваких 60 секунди вршено је мешање пластичним штапићем након чега је бележена екстинкција до своје стабилизације, што подразумева две узастопне приближно исте екстинкције. Последња екстинкција обележена је као  $E_2$ . Исти поступак примењен је за слепу пробу [165].

Концентрација ослобођеног  $\text{O}_2^-$  добијена је на основу једначина:

$$\Delta E_u = E_{2u} - E_{1u} \text{ (за узорак)}$$

$$\Delta E_{sp} = E_{2sp} - E_{1sp} \text{ (за слепу пробу)}$$

$$\Delta E = \Delta E_u - \Delta E_{sp}$$

$$\text{nmol } \text{O}_2^-/\text{ml плазме} = \Delta E / 0,015 \times 1/0,05$$

### 3.5.1.2. Одређивање индекса липидне пероксидације (TBARS)

Одређивање индекса липидне пероксидације се реализовало индиректно преко продуката реакције липидне пероксидације са тиобарбитурном киселином (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*). Принцип ове методе се заснива на одређивању нивоа липидних пероксида на основу реакције једног од њих, малонилдиалдехида (*MDA*) са тиобарбитурном киселином. Мерење се одвија на таласној дужини  $\lambda=530 \text{ nm}$  спектрофотометријском методом.

У епрувете је пипетирано  $800 \mu\text{l}$  плазме и  $200 \mu\text{l}$  1% ТВА у 0,05 М NaOH. За слепо пробу коришћена је једнака количина дестиловане воде, а потом су узорци инкубирани у воденом купатилу на  $100^\circ \text{C}$  у трајању од 15 минута. По завршеном процесу инкубације, узорци су прилагођени собној температури, како би се даље одредила концентрација ослобођених TBARS.

Концентрација ослобођених TBARS добијена је на основу следеће једначине:

$$\text{nmol TBARS/ml плазме} = \Delta A (A_u - A_{sp}) / 1,56 \times 1,25$$

$A_u$  представља апсорбанцу узорка,  $A_{sp}$  апсорбанцу слепе пробе, а бројеви 1,56 и 1,25 корекциони фактор за овај есеј.

Треба напоменути да се ниво TBARS изражава у  $\mu\text{M}$ , за разлику од других параметара који представљају оксидационо оштећење и који су мерени у овом истраживању, они се изражавају се  $\text{nM}$ . Разлог је у количини TBARS, која је за један ранг величина већа од свих осталих параметара због неспецифичности TBARS-а, који представља сумацију деловања готово свих кисеоничких (ROS) и азотних реактивних врста (RNS), за разлику од осталих мерених параметара који су везани за појединачне ROS/RNS молекуле, који имају специфичне механизме деловања [166].

### 3.5.1.3. Одређивање концентрације водоник пероксида ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

Метод одређивања концентрације водоник пероксида ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) се базира на оксидацији фенол црвеног помоћу водоник пероксид реакције, коју катализује ензим пероксидаза из коњске ротквице (*Horse Radish Peroxidase - HRPO*). Финални резултат ове реакције је формирање једињења са максимумом апсорпције  $\lambda_{\text{max}} = 610 \text{ nm}$ .

Ова метода омогућава одређивање  $\text{H}_2\text{O}_2$  за временски интервал од 5 до 60 минута.

У епрувете ( $12 \times 100$ ) пипетирано је  $800 \mu\text{l}$  свеже направљеног раствора фенол црвеног (Phenol Red Solution - PRS) и  $200 \mu\text{l}$  ефлуента. Узорцима је потом додато  $10 \mu\text{l}$  (1:20) HRPO, након чега су узорци 10 минута стајали на собној температури, а потом је вредност рН подешена је на вредност приближно 12, помоћу 1 М NaOH. Једнака количина дестиловане воде коришћена је као слепа проба.

На основу калибрационог дијаграма (стандардне криве), одређивана је концентрација ослобођеног  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Да би се ова крива конструисала потребан је стандардни (Stock) раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$ . У 3 епрувете пипетирано је: (уместо узорка)  $5 \mu\text{l}$ ,  $10 \mu\text{l}$  и  $20 \mu\text{l}$ , 1 mM раствора  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $200 \mu\text{l}$  дестиловане воде,  $800 \mu\text{l}$  раствора фенол црвеног и  $10 \mu\text{l}$  (1:20) HRPO. После инкубације од 10 минута на собној температури, постигнута је вредност рН  $\approx 12$ . Крајња концентрација  $\text{H}_2\text{O}_2$  у поменутих узорцима стандарда износила је: 2,75; 5,49; и 10,99 nmol/ $\text{H}_2\text{O}_2$ /ml. У стакленим киветама запремине 1 ml мерена је апсорбанца (A) на спектрофотометру. Потом је од добијених апсорбанци одузимана вредност апсорбанце слепе пробе (B), чиме је добијена коначна апсорбанца ( $\Delta A$ ) [167].

Концентрација, а затим и количина ослобођеног  $H_2O_2$  у узорку израчуната је:

1. Фактор апсорбанце (F) по једном nmol-у водоник пероксида:

$$F = \Delta A / \text{nmol } H_2O_2 / \text{cuv}$$

2. Финална апсорбанца ( $\Delta A$ ) је израчуната на основу добијених вредности апсорбанце узорка и упоређивања са слепом пробом ( $A_{sp}$ ). Помоћу овако добијене апсорбанце, фактора F и количине узорка употребљеног у есеју (200  $\mu$ l) израчуната је концентрација и количина  $H_2O_2$  у узорку по формули:

$$\text{nmol } H_2O_2 / \text{ml ефлуента} = \Delta A / F$$

3. Након тога, количина ослобођеног  $H_2O_2$  одређивана је помоћу једначине:

$$\text{nmol } H_2O_2 / \text{ml плазме} = \Delta A / F$$

#### 3.5.1.4. Одређивање концентрације нитрита ( $NO_2^-$ )

Одређивање концентрације азот монооксида (NO) у форми нитрита ( $NO_2^-$ ) се реализовало на основу количине ослобођених нитрита. Принцип ове методе подразумева коришћење Griess реагенса, који са нитритима гради диазо-комплекс, који даје љубичасту боју. Мерење се одвија на таласној дужини  $\lambda = 550 \text{ nm}$ .

Пре самог одређивања Griess реагенс је припреман ex tempore, мешањем једнаких запремина (v/v) 1 % сулфанилне киселине, растворене у 5% орто-фосфорној киселини и 0,1% воденог раствора: N-(1-нафтил)-етилendiамин дихидрохлорида (NEDA). У епрувете (12  $\times$  100) је пипетирано 1 ml ефлуента, 250  $\mu$ l свеже направљеног Griess реагенса и 125  $\mu$ l амонијачног пуфера (pH=9,0). Амонијачни пуфер има за циљ да стабилизује диазо-комплекс, и током припреме неопходно га је загревати због слабе растворљивости натријум тетрабората. Уместо ефлуента коришћено је 1 ml дестиловане воде као слепа проба.

На основу калибрационе криве одређивана је концентрација ослобођених нитрита у узорцима. Ова крива је конструисана на основу екстинкција узорака, који су садржали познату концентрацију нитрита, након њихове реакције са Griess-овим реагенсом у присуству пуфера. Добијана је пипетирањем различитих количина воденог раствора 1 mM NaNO<sub>2</sub> у 1 ml дестиловане воде и то: 3, 6, 12, 24  $\mu$ l, чиме је добијена концентрација нитрита од: 2,18, 4,37, 8,73 и 17,34 nmol NO<sub>2</sub><sup>-</sup> /ml. После стабилизације боје, на собној температури (5 до 10 минута), спектофотометријском методом одређивана је концентрација ослобођених нитрита [168]. Одређивање је вршено на следећи начин:

1. Одређивања стандардног фактора (F), који се добијао из једначине:

Екстинкција стандарда – екстинкција слепе пробе

Концентрација NaNO<sub>2</sub> у стандарду

за сваки појединачни стандард (F1-F4), а затим добијањем њихове аритметичке средине.

2. Дељењем разлике екстинкција узорка и слепе пробе са стандардом F:

$$\text{nmol } NO_2 / \text{ml плазме} = \Delta E (E_u - E_{sp}) / F$$

### 3.5.2. Одређивање параметара антиоксидационе заштите

#### 3.5.2.1. Одређивање активности редукованог глутатиона (*GSH*)

За одређивање активности редукованог глутатиона (*GSH*) користила се спектрофотометријска метода по *Beutler*-у. Принцип методе се базира на на оксидацији глутатиона *GSH* помоћу 5,5-дитио-бис-6,2-нитробензоевом киселином.

У епрувете у којима је претходно пипетирано 50  $\mu\text{L}$  узорка еритроцита, додато је 200  $\mu\text{L}$  0,1% етилендиаминтетраацетата. Потом је у исте епрувете додато 385  $\mu\text{L}$  преципитационог пуфера, након чега је све инкубирано на леду у трајању од 15 минута. По завршеној инкубацији на леду узорци су центрифугирани 10 минута на 4000  $\text{rpm}$ .

Из добијене смеше је у нове епрувете пренешено 300  $\mu\text{L}$  супернатанта, а потом је додато 750  $\mu\text{L}$   $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  и 100  $\mu\text{L}$  5,5-дитиобис-6,2-нитробензоеве киселине. Поновљен је поступак инкубације у трајању од 15 минута, након чега су узорци измерени спектрофотометријски при таласној дужини од 412  $\text{nm}$ . За припрему следеће пробе коришћена је еквимоларна количина дестиловане воде у смеси са претходно поменутих растворима.

Да би се одредила концентрација редукованог глутатиона у припремљеним узорцима, коришћена је калибрациона крива. Ова крива је конструисана уз употребу 4 стандарда, за које је већ позната концентрација глутатиона.

#### 3.5.2.2. Одређивање активности супероксид дисмутазе (*SOD*)

За одређивање активности *SOD* се користила адреналинска метода. Принцип ове методе, која иначе припада групи метода "негативног" типа, је да се прати смањење брзине аутооксидације адреналина у алкалној средини, која је зависна од  $\text{O}_2^-$ . С обзиром да се  $\text{O}_2^-$  уклања од стране присутне *SOD*, долази до инхибиције реакције аутооксидације адреналина. Систем прати брзину промене аутооксидације адреналина преко промене апсорбанце на 470  $\text{nm}$ , која је обрнуто пропорционална активности *SOD*.

У епрувете је пипетиран узорак лизата еритроцита по 100  $\mu\text{L}$ , након чега је у исте епрувете додат 1  $\text{mL}$  карбонатног пуфера. Након мешања на *vortex* мешалици у епрувете је додато по 100  $\mu\text{L}$  адреналина. Узорци су мерени по два пута на таласној дужини од 470  $\text{nm}$ . До коначних вредности дошло се према епинефринској методи по *Beutler*-у.

За припрему следеће пробе коришћена је еквимоларна количина дестиловане воде.

Активност *SOD* се изражава у јединицама њене активности по граму  $\text{Hb}$  ( $\text{unit/gHb}$ ). Израчунавање се врши на следећи начин:

$$\text{SOD} - 1 = 2(\Delta K - \Delta A) \times R / V \times \text{Hb} \times \Delta K$$

$\Delta K$  - промена апсорпције контролне реакције у минути;  $\Delta A$  - промена апсорпције реакције са узорком у минути;  $V$  - запремина узорка која се сипа у реакциону смешу ( $\text{ml}$ );  $\text{Hb}$  - количина хемоглобина ( $\text{g}/100\text{ml}$  лизата);  $R$  – разблажење [169].

#### 3.5.2.3. Одређивање активности каталазе (*CAT*)

За одређивање активности каталазе се користи метод по *Beutler*-у. Принцип методе је спектрофотометријско праћење брзине разградње водоник-пероксида у присуству каталазе на таласној дужини 230  $\text{nm}$ , при којој водоник пероксид апсорбује светлост.



Концентрација водоник пероксида израчунава се на основу екстинкционог коефицијента, који је за  $\text{H}_2\text{O}_2$ , на 230 nm, 0,071, по формули:

$$C = \Delta A / 0,071$$

Након тога, добијена концентрација се разблажује до 10 mM.

Активност каталазе је одређивана из узорака лизираних еритроцита са уделом воде 1:7 и етанола 0,1:1. У кварцну кивету пипетирано је 50  $\mu\text{L}$  САТ пуфера, потом је додато и 1 mL 10 mM  $\text{H}_2\text{O}_2$ , и на крају је пипетирано и у исте кивете додато 100  $\mu\text{L}$  припремљене смеше еритроцита. За слепу пробу користила се иста запремина дестиловане воде.

У једном узорку активност каталазе мерена је шест пута на поменутој таласној дужини од 230 nm. За један узорак добијене су четири вредности, а њихова средња вредност представљала крајњу активност ензима у мереном узорку [170].

Активност се изражава у јед/mg протеина, а јединица је дефинисана као количина редукованог  $\text{H}_2\text{O}_2$ , изражена у  $\mu\text{M}$ , у минути. Израчунавање се врши према следећој једначини:

$$\Delta A \times R / 0,071 \times \text{Low} \times V$$

при чему је  $\Delta A$  – промена апсорбанце у минути; R – разблажење; V – запремина узорка (ml); Low – количина протеина (mg/ml сонификата)

### 3.6. Снага студије и величина узорка

На основу резултата претходно објављених студија код пацијената са псоријазом код којих су одређивани испитивани параметри извршен је прорачун величине узорка [153-161]. При томе је коришћен програм *G\*Power* за статистичка прорачунавања величине групе и коришћени тест за примарне варијабле, *T*-тест за два независна узорка, уз  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$  (Снага студије 80%) и расподеле испитаника 1:1. Добијено је да је потребно најмање 15 испитаника у сваком појединачном узорку, тако да је планиран укупан студијски узорак од 60 испитаника, међутим, укључен је већи број испитаника, с` обзиром на могућ губитак из разних разлога током истраживања.

### 3.7. Статистичка обрада података

Добијени резултати су обрађени и приказани методама дескриптивне статистике. За континуалне варијабле коришћене су средње вредности  $\pm$  стандардна девијација, док је за категоријске варијабле приказана процентуална учесталост.

Након провере нормалности расподеле података за континуалне варијабле *Kolmogorov–Smirnov* тестом, за процену утицаја независних варијабли на посматрани исход коришћен је одговарајући параметарски или непараметарски тест (Студентов *T* тест или *Mann–WhitneyU* тест).

За процену значајности разлике у учесталости код континуалних варијабли коришћен је Студентов *T* тест, а за категоријске варијабле коришћен је Хи-квадрат тест.

Вредност  $p < 0.05$  је сматрана статистички значајном, а интервал поверења за све тестове био је 95%. За одређивање јачине повезаности варијабли коришћен је одговарајући коефицијент корелације (*Pearson* или *Spearman*) зависно од тога да ли подаци прате нормалну расподелу. Добијени резултати су груписани и приказани табеларно и графички.

Сви подаци су анализирани коришћењем статистичког програма *IBM statistics SPSS* верзија 21.

# **IV**

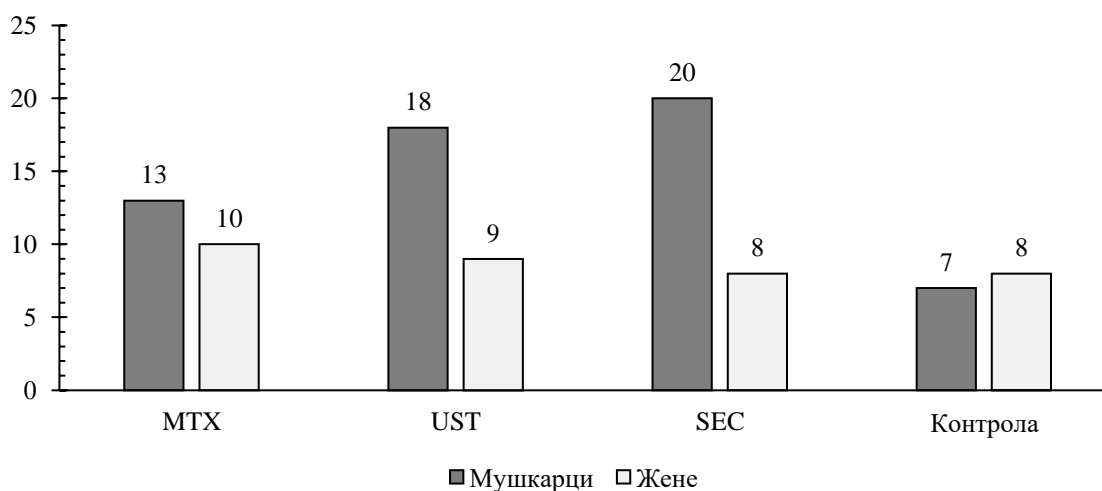
# **РЕЗУЛТАТИ**

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Социодемографске и клиничке карактеристике испитаника

Узорак истраживања чинило је 93 испитаника, подељених у 4 групе: 1. 23 пацијента лечена *Methotrexat*-ом (*MTX*); 2. 27 пацијената лечених *Ustekinumab*-ом (*UST*); 3. 28 пацијената лечених *Secukinumab*-ом (*SEC*); 4. као и 15 здравих пацијената који су представљали контролну групу (контрола). Просечна старост испитаника је била  $46,19 \pm 9,31$  година, од којих је 58 испитаника било мушког, а 35 женског пола. Просечна заступљеност испитаника према полу је представљена на Графику 1.

График 1. Приказ испитаника према полу



Ради бољег увида у старосну структуру испитаници су подељени на неколико узрасних категорија (Табела 9), а највећи број испитаника (око 35–40%) у интервентним групама припада средњем животном добу и просечна старост испитаника у интервентним групама је  $46,69 \pm 1,04$  година.

Табела 9. Приказ пацијената према старосним категоријама

	Старосне категорије			
	<30 година	30-45 година	45-60 година	>60 година
<i>MTX</i>	3	6	9	5
<i>UST</i>	3	8	10	6
<i>SEC</i>	3	8	13	4
Контрола	2	6	4	3

Просечно трајање болести код испитаника у све три терапијске категорије је  $16,03 \pm 0,23$  година. Код око 40% пацијената са псоријазом болест траје преко 20 година, а у свакој групи постоје појединачни пацијенти чија болест перзистира и више од 35 година, док је трајање болести краће од 5 година имало око 25% испитаника (Табела 10).

Табела 10. Приказ пацијената према дужини трајања болести

	Трајање болести			
	<5 година	5-10 година	10-20 година	>20 година
<i>MTX</i>	7	5	3	8
<i>UST</i>	3	5	8	11
<i>SEC</i>	8	2	7	11
Укупно <i>N (%)</i>	18 (23,1)	12 (15,4)	18 (23,1)	30 (38,4)

На Табели 11. приказане су најзначајније социодемографске карактеристике пацијената оболелих од псоријазе. Алкохол конзумира скоро 60%, кафу 75%, а цигарете око половине испитаника. Само 40% испитаника је у браку, а само 20% је завршило високо образовање, док је потомство у тренутку испитивања имало око 70% испитаника.

Табела 11. Социодемографске карактеристике пацијената са псоријазом

Тестиране карактеристике	Величина узорка ( <i>N=78</i> )	
Алкохол <i>N(%)</i>	Никад није конзумирао/ла	10(12,9)
	Повремено конзумира	46 (58,9)
	Раније конзумирао/ла	22(28,2)
Кафа <i>N(%)</i>	Никад није конзумирао/ла	4 (5,1)
	Свакодневно конзумира	59(75,6)
	Раније конзумирао/ла	15(19,2)
Цигарете <i>N(%)</i>	Никад није конзумирао/ла	38(48,7)
	Свакодневно конзумира	36(46,1)
	Раније конзумирао/ла	4(5,1)
Брачни статус <i>N(%)</i>	Ожењен / удата	31 (39,7)
	Разведен/а – Удовац/ица	29(37,2)
	Није у браку	18(23,1)
Стручна спрема <i>N(%)</i>	Основна школа	6(7,7)
	Средња школа	55(70,5)
	Факултет	17(21,8)
Потомство <i>N(%)</i>	Има децу	56(71,8)
	Нема децу	22(28,2)
Друга терапија <i>N(%)</i>	Хронична терапија	39(50,0)
	Само терапија за псоријазу	39(50)

Од укупног броја пацијената са псоријазом, 44 (око 55%) је имало негативну породичну анамнезу, док са друге стране, псоријаза је углавном присутна код родитеља или даљих рођака, док деца пацијената најређе оболевају или се једноставно код њих болест још увек није испољила (Табела 12).

Табела 12. Присуство псоријазе у породицама испитаника

	Породична анамнеза			
	родитељи	деца	рођаци	Негативна
<i>MTX</i>	6	0	3	14
<i>UST</i>	7	0	4	16
<i>SEC</i>	6	3	5	14
Укупно <i>N</i> (%)	19 (24,4)	3 (3,8)	12 (15,4)	44 (56,4)

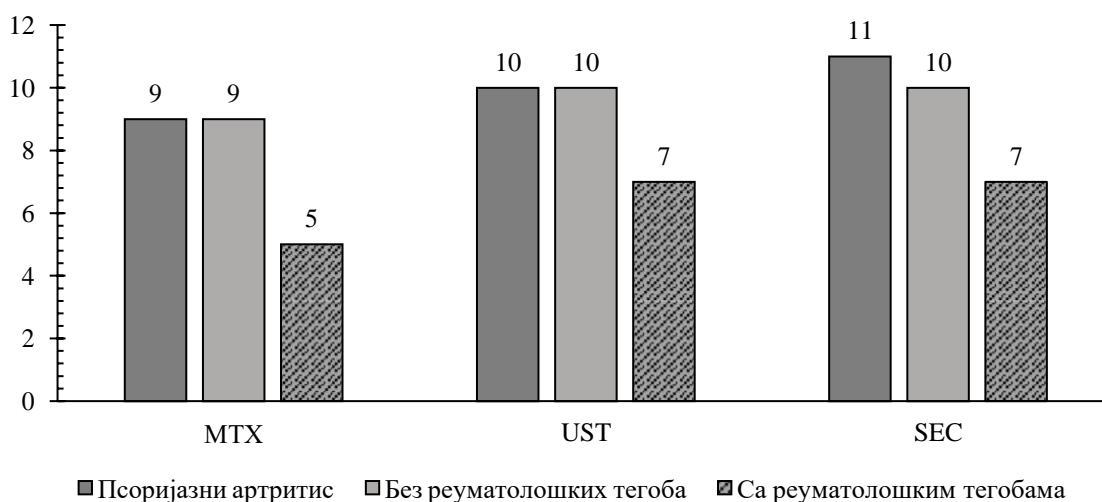
У овом испитивању 40% испитаника није имало испољених других коморбидитета поред псоријазе, око 17% је имало метаболички синдром, док су преостали пацијенти имали или повишен притисак 23%, гојазност око 11%, или шећерну болест самостално 9% (Табела 13).

Табела 13. Присуство коморбидитета код псоријазних пацијената

	Коморбидитети				
	Хипертензија	Шећерна болест	Гојазност	Метаболички синдром	Без болести
<i>MTX</i>	4	1	2	3	13
<i>UST</i>	7	2	4	5	9
<i>SEC</i>	7	4	3	5	9
Укупно <i>N</i> (%)	18 (23,1)	7 (9,0)	9 (11,5)	13 (16,7)	39 (39,7)

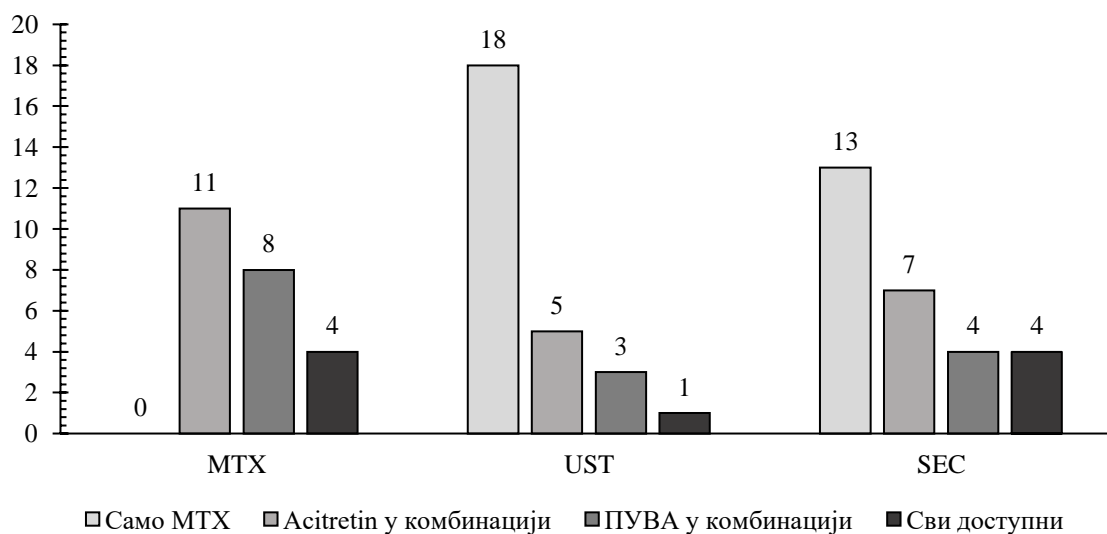
Када говоримо о постојању реуматоидног артритиса код наших испитаника, 35% има јасно постављене критеријуме за дијагнозу болести, а још 25% има тегобе везане за зглобове, али још увек без дефинитивно потврђене дијагнозе (График 2). Такође, 45% испитаника је имало различите псоријазне промене на ноктима, без изузетка су сви имали неке реуматолошке манифестације.

График 2. Приказ испитаника са псоријазом и придруженим реуматолошким тегобама



Сви испитаници су пре укључивања у студију лечени, поред локалне и неким од протокола системске терапије псоријазе. Није било пацијената који су претходно лечени неком другом биолошком терапијом. За пацијенте лечене биолошком терапијом, добијено је да је више од половине (око 55%) претходно лечено само *MTX*, нешто преко 30% је поред *MTX* користило и *Acitretin* и/или ПУВА терапију у различитим комбинацијама, док је мање од 10% испитаника имало потребу за применом свих доступних терапијских опција, док је 90% пацијената лечених *MTX* претходно добијално *Acitretin* и/или ПУВА терапију у различитим комбинацијама (График 3).

**График 3. Приказ претходно примењене терапије код пацијената са псоријазом**



## 4.2. Клинички исход лечења псоријазе различитим терапијским модалитетима и патохистолошки налаз

### 4.2.1. Клинички исход лечења различитим терапијским модалитетима

Све примењене терапијске процедуре довеле су до побољшања клиничке слике болести као и повлачења хистопатолошких трагова псоријазе код 5 пацијената са нејасном клиничком сликом, код којих је било потребе за биопсијом коже. На слици 3 приказане су клиничке промене псоријазних лезија пре ординирања терапије, на првој евалуацији пацијената, а затим 16., 28. и 56. недеље од почетка терапије (МТХ, Secukinumab и Ustekinumab). Даље, на слици 21. приказане су хистопатолошке промене псоријазних лезија пре увођења терапије и после 52. недеље.



Слика 21. Клиничка слика пацијената са псоријазом лечених различитим терапијским модалитетима (слика пре лечења, у 16., 28. и 52. недељи терапије)





Слика 22. Клиничка ефикасност блокаде IL-12 и IL-23 (устекинумаб). Пацијент пре почетка терапије (а, б), после 8 недеља од увођења блокатора IL-12/IL-23 (ц, д), и после 16 недеља након увођења блокатора IL-12/IL-23 (е, ф). Medovic MV, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Jeremic NS, Jeremic JN, Bolevich SB, etal. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:2249834.



Слика 23. Клиничка ефикасност блокаде IL-17A (secukinumab). Пацијент пре почетка терапије (а, б), после 8 недеља од увођења блокатора IL-17A (ц, д), и после 16 недеља након увођења блокатора IL-17A (е, ф). Medovic MV, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Jeremic NS, Jeremic JN, Bolevich SB, et al. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:2249834.

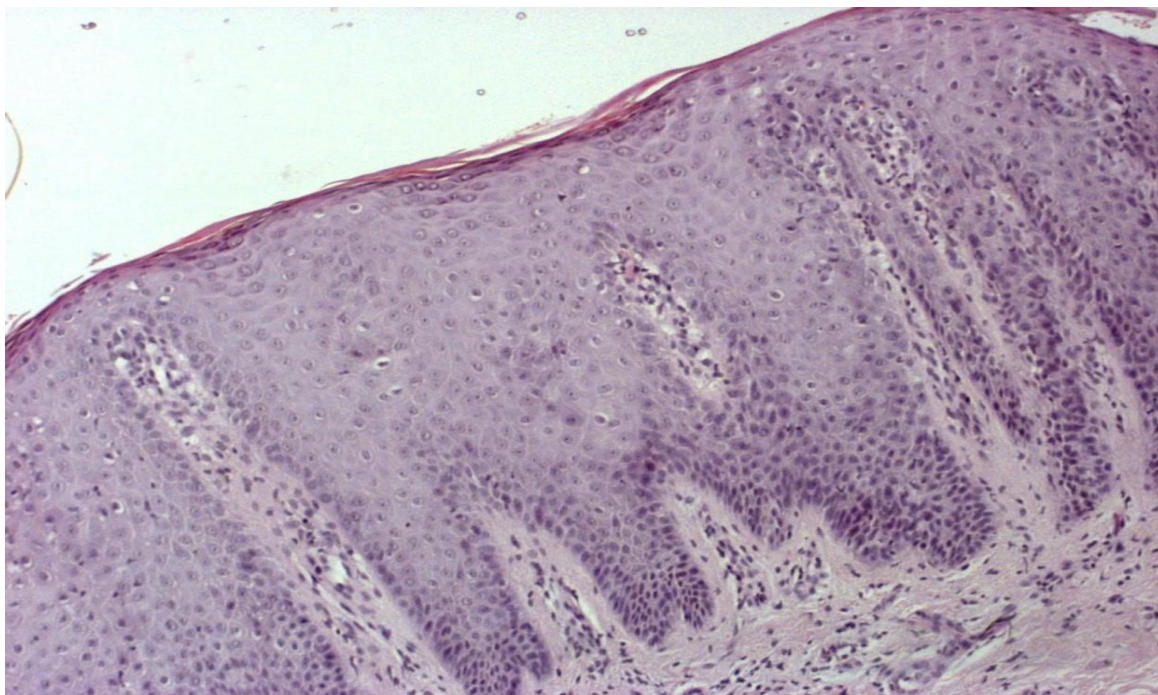


Слика 24. Клиничка ефикасност МТХ. Пацијент пре почетка терапије (а, б), после 8 недеља од увођења МТХ (15 мг недељно) (ц, д) и после 16 недеља након увођења МТХ (15 мг недељно) (е, ф). Medovic MV, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Jeremic NS, Jeremic JN, Bolevich SB, et al. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:2249834.

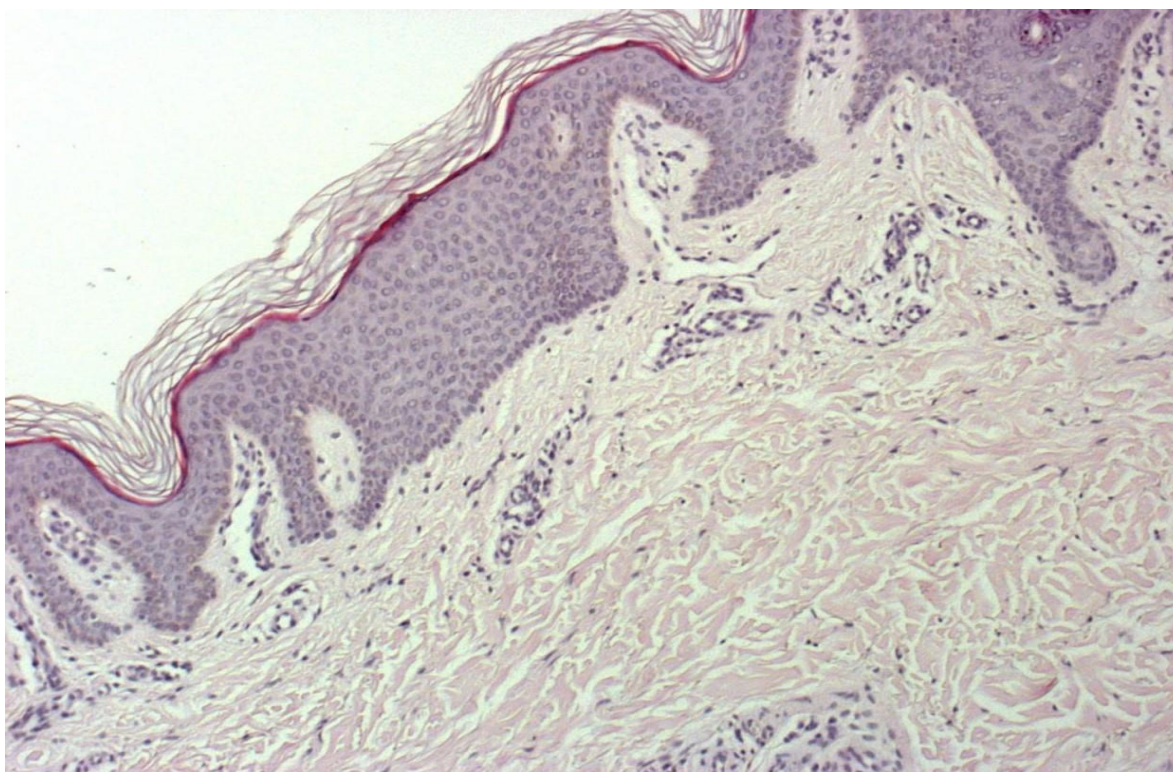


#### 4.2.2. Патохистолошки налаз пре и након 52. недеље терапије

##### 4.2.2.1. Патохистолошки налаз код пацијената пре терапије и након 52. недеље примене *Ustekinumaba*



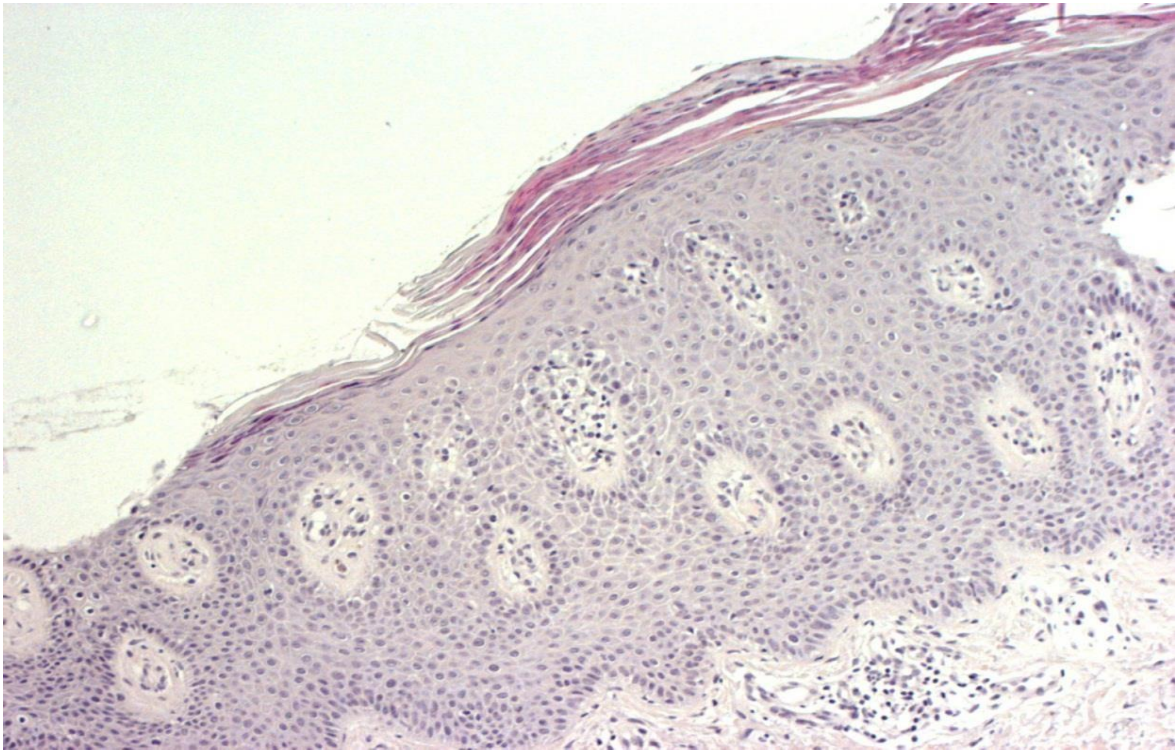
Слика 25. Патохистолошки налаз пре примене терапије.



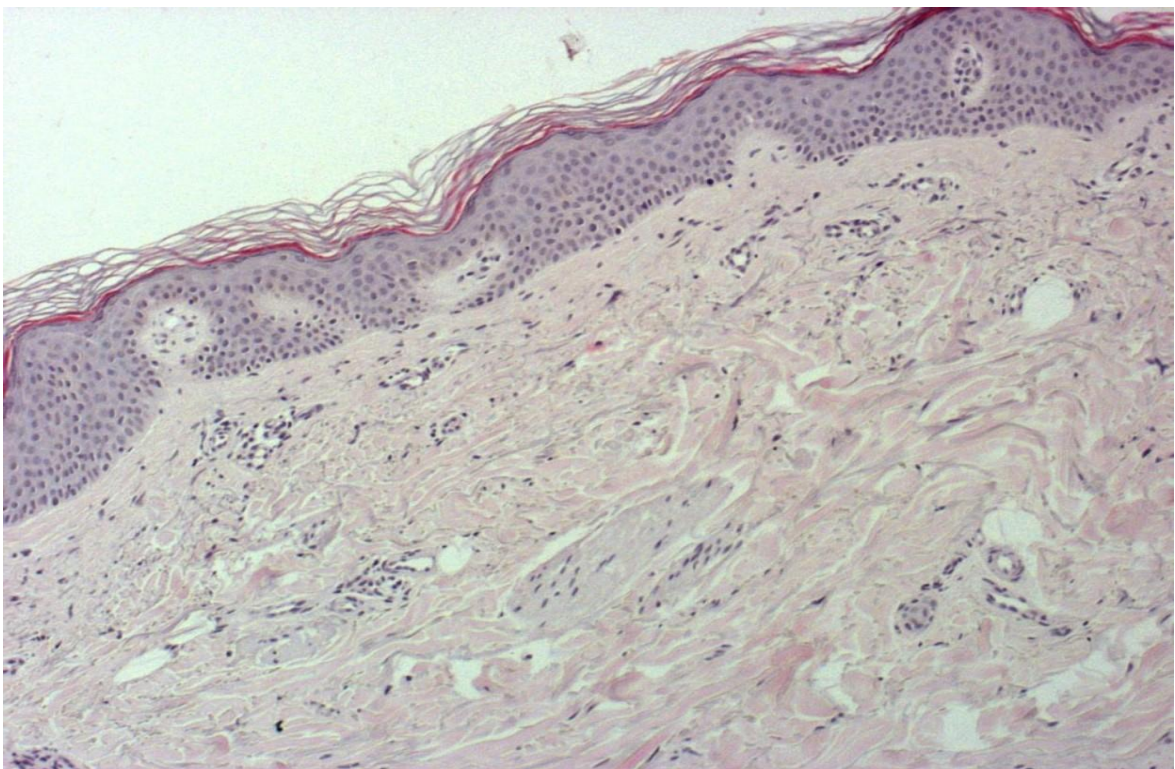
Слика 26. Патохистолошки налаз након 52. недеље примене терапије.



**4.2.2.2. Патохистолошки налаз код пацијената пре терапије и након 52. недеље примене *Secukinumaba***



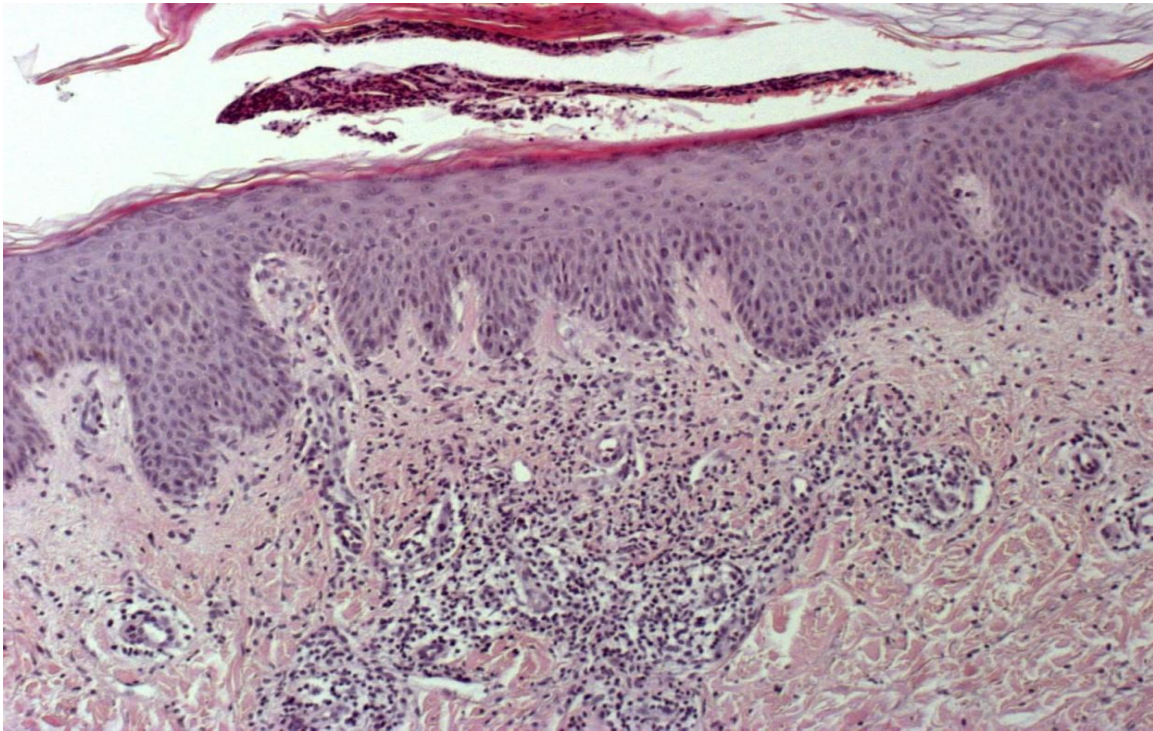
Слика 27. Патохистолошки налаз пре примене терапије.



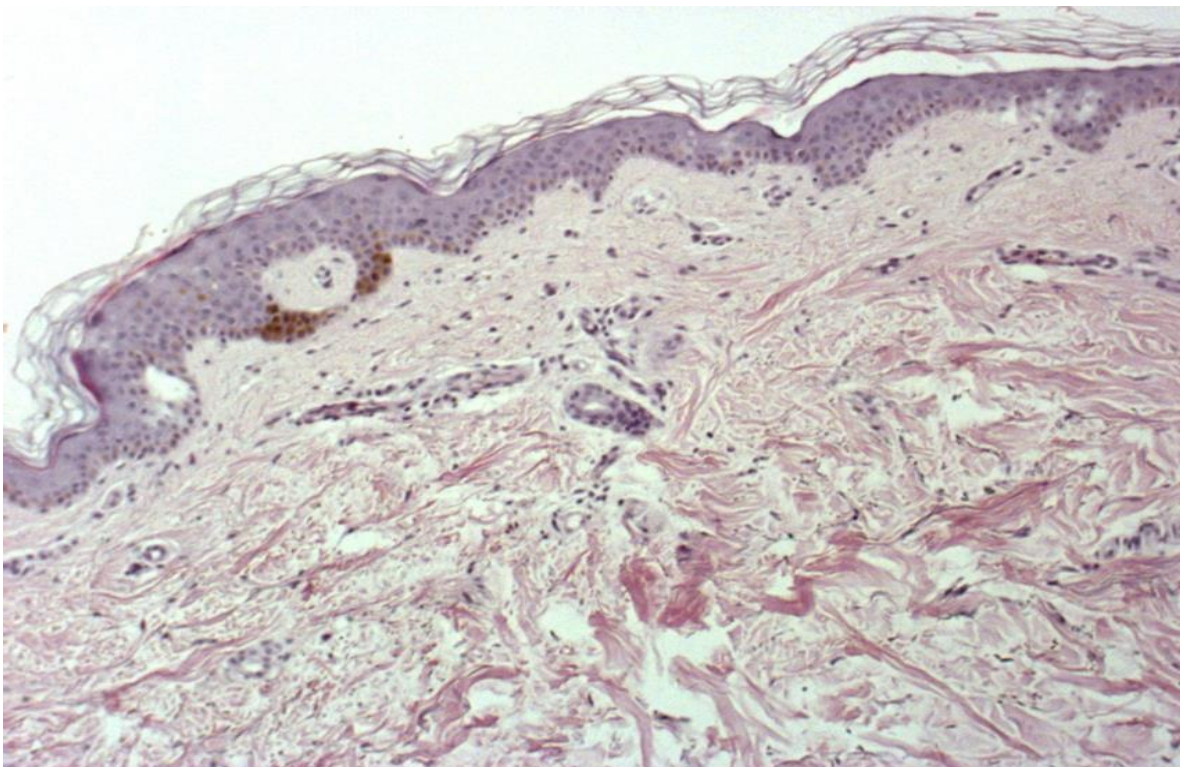
Слика 28. Патохистолошки налаз након 52. недеље примене терапије.



**4.2.2.3. Патохистолошки налаз код пацијената пре терапије и након 52. недеље примене МТХ**



Слика 29. Патохистолошки налаз пре примене терапије.



Слика 30. Патохистолошки налаз након 52. недеље примене терапије.

#### 4.2.2.4. Патохистолошки налаз

- Пре третмана:

Епидерм је хиперкератотичан и паракератотичан, епидермалне пречке су издужене, пружају се у дерму до сличног нивоа. Папиле су такође елонгиране, а изнад њих се уочава истањени епидерм, уз едем и дилатацију капиларних крвних судова. Запаљенски инфилтрат је различитог интензитета, углавном умереног или јаког, претежно се састоји од лимфоцита и углавном је локализован периваскуларно, већим делом у папиларном, а мањим делом у ретикуларном дерму. У паракератотичном слоју, често су присутне мање и веће групе полиморфонуклеарних неутрофилних леукоцита формирајући Мунро-ове апсцесе.

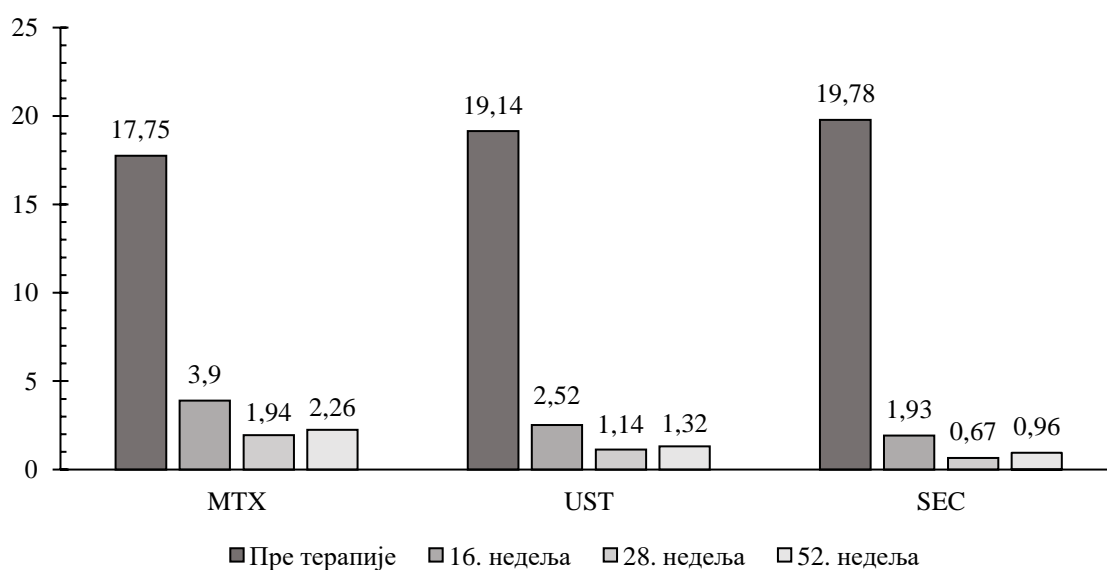
- После третмана:

Присутна је умерена хиперкератоза, без паракератозе, са дискретном издуженошћу епидермалних пречки и мањом елонгацијом папила. У дерму, посебно папиларном, уочава се едем уз периваскуларно локализован моноклеарни запаљенски инфилтрат, лаког до највише умереног степена.

#### 4.2.3. Утицај лечења различитим терапијским модалитетима према испитиваним скоровима код пацијената са псоријазом (*PASI*, *BSA*, *EARP*, *DLQI*)

Све три испитиване групе имају клинички значајно побољшање тегоба након 16. недеља терапије, са том разликом што су најбоље ефекте показали пацијенти на *Secukinumab*-у, а најслабије пацијенти на *MTX*. Клиничко побољшање примећено је у свим групама и у 28. недељи. Међутим, уочава се тренд одржавања блажих манифестација болести, чак и погоршање код појединих пацијената у свим групама, током времена праћења до 52. недеље. Пацијенти на биолошкој терапији постигли су очекиван клинички ефекат,  $PASI \leq 3$ , већ у 16. недељи, док су пацијенти на *MTX* постигли  $PASI \leq 3$  у 28. недељи (График 4).

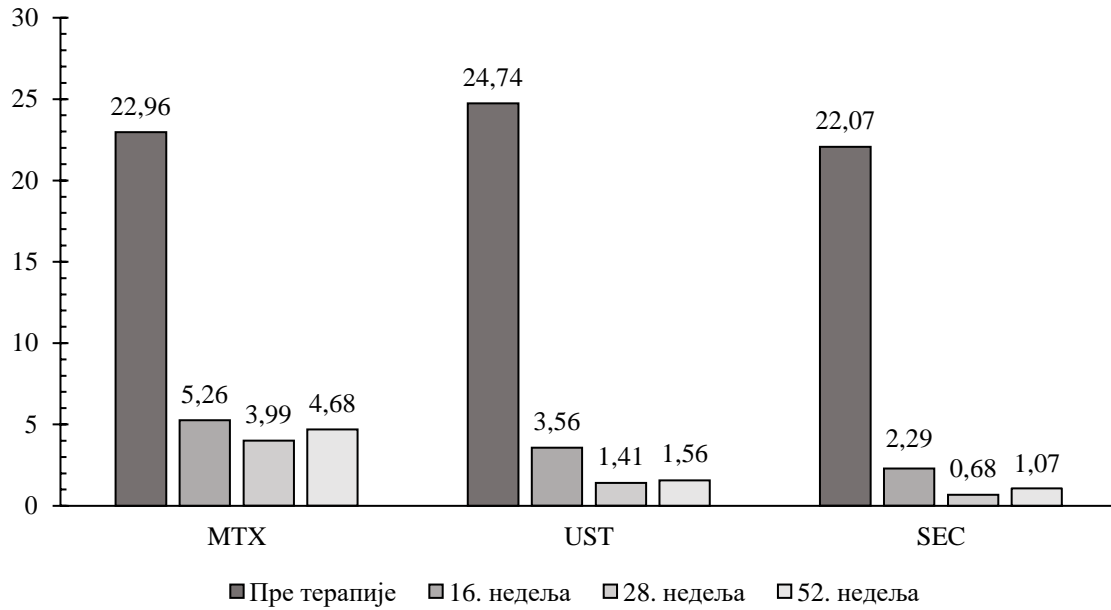
График 4. *PASI* скор код испитаника са псоријазом



Скоро идентичан образац је примећен и приликом праћења *BSA* скорa за све пацијенте из интервентних група, са том разликом што је скор код пацијената на *MTX*, након иницијалног драстичног побољшања након 16. недеља лечења, остаје скоро идентичан током времена праћења, док је за групе на биолошкој терапији евидентно мањи између 16. и 52. недеље праћења (График 5).

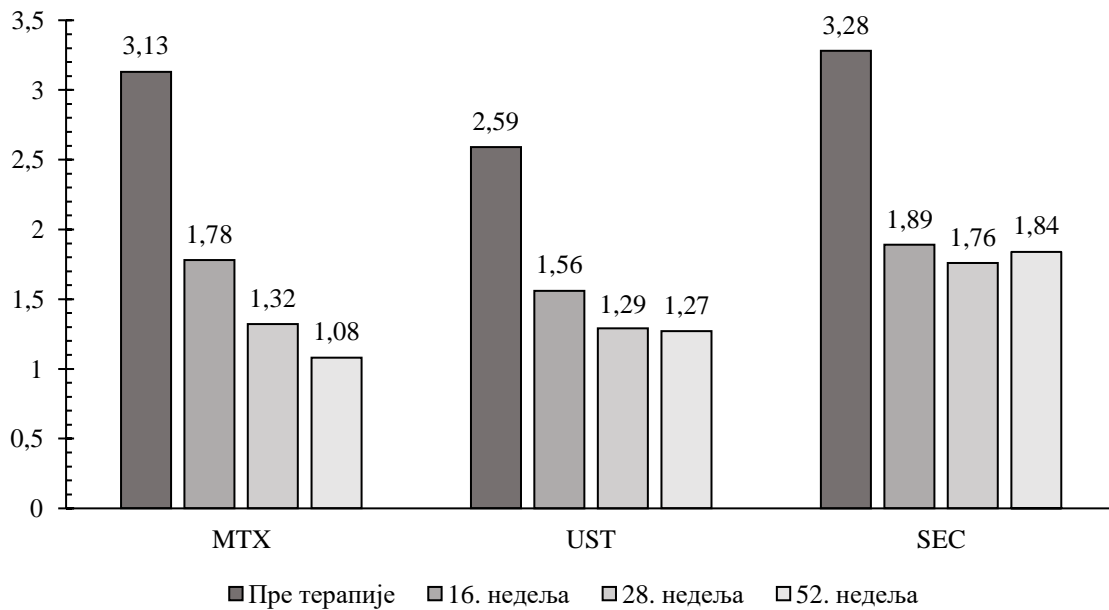


**График 5. BSA скор код испитаника са псоријазом**



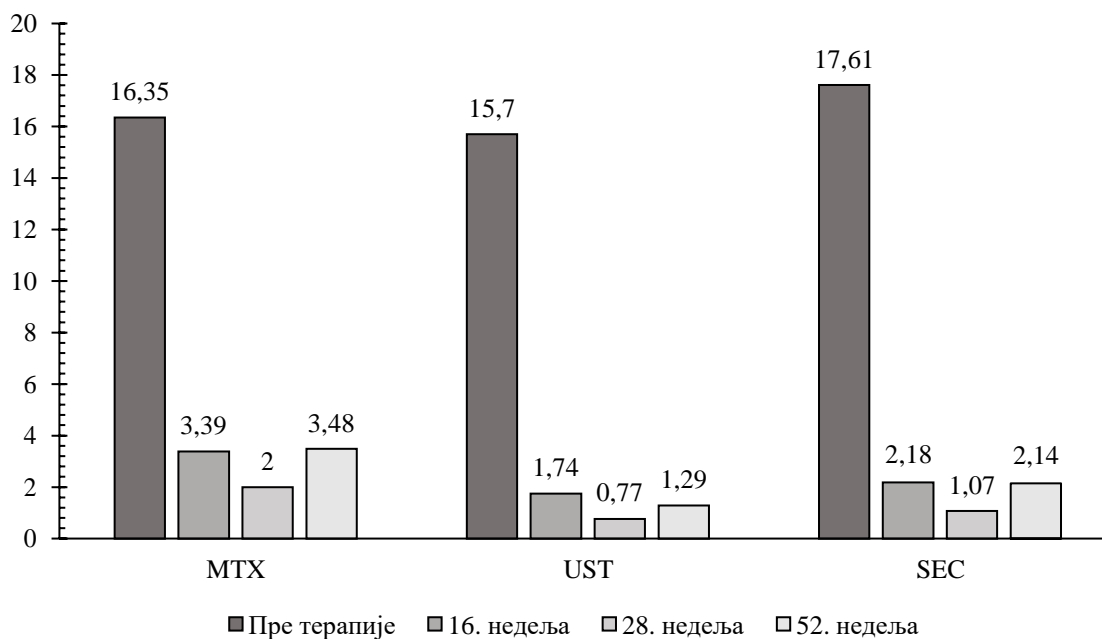
Када говоримо о тежини реуматолошких тегоба код наших испитаника, код свих испитаника је примећено евидентно побољшање након иницијалних 16. недеља лечења, са том разликом што пацијенти на *MTX* и *Ustekinumab*-у одржавају тренд побољшања током времена, док пацијенти на *Secukinumab*-у имају скоро идентичан скор током времена (График 6).

**График 6. EARP скор код испитаника са псоријазом**



Квалитет живота свих лечених пацијената је драстично побољшан у првих 16. недеља лечења, а за сва три лека је примећено да и у овој категорији процене ефикасности лекова нема претеране разлике између 16. и 52. недеље лечења (График 7).

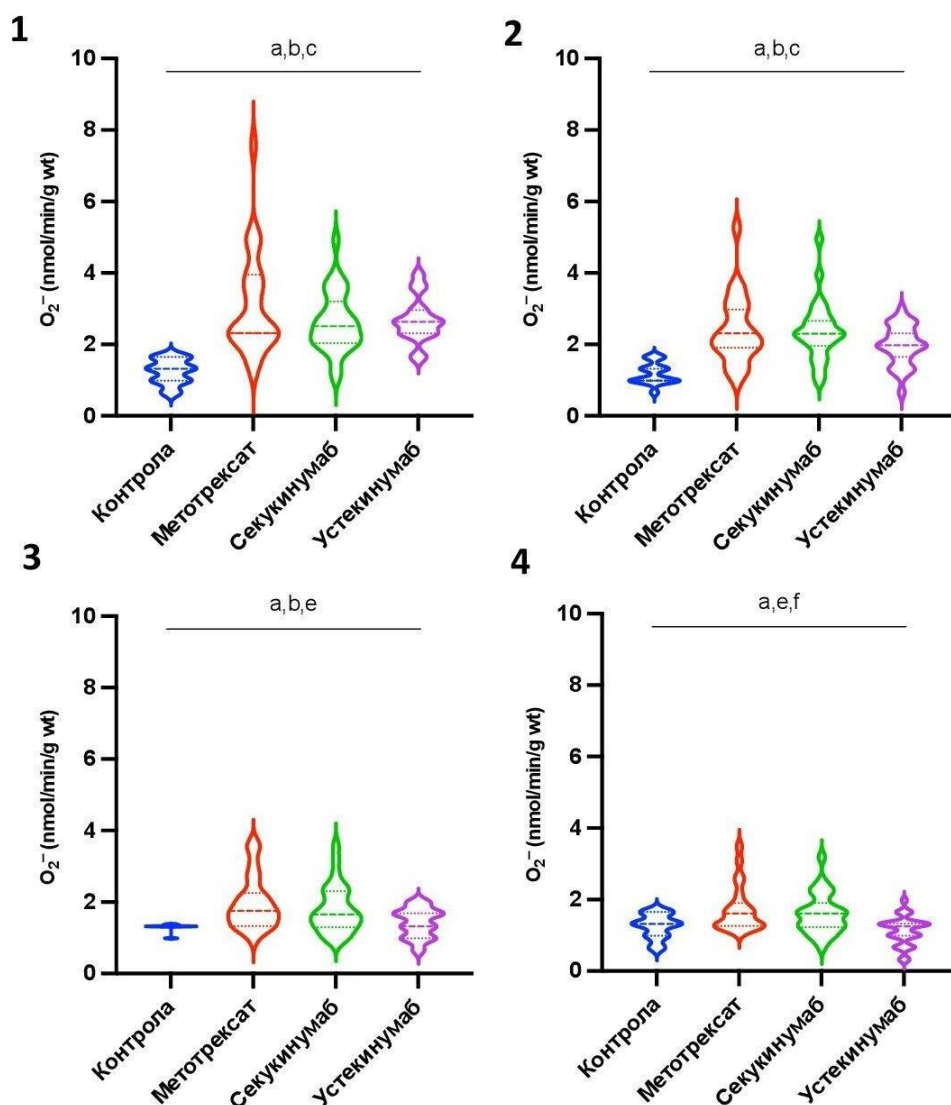
**График 7. DLQI скор код испитаника са псоријазом**



### 4.3. Вредности супероксид радикала ( $O_2^-$ ) у испитиваним групама и промене током примене терапије

Нивои  $O_2^-$  и *SOD* су показали најизраженије промене, упоређујући вредности између група, као и унутар исте групе (Графици 8, 9, 10 и 11.). У свим групама пацијената са псоријазом вредности  $O_2^-$  биле су значајно веће у односу на контролну групу (Графици 8 и 9). С друге стране, активност *SOD* је била значајно нижа у групама пацијената са псоријазом у поређењу са здравом контролом (Графици 10 и 11). Све примењене терапијске процедуре изазвале су значајно смањење нивоа  $O_2^-$ , посебно ако се упореде вредности пре увођења терапије и после 52. недеље (Графици 8 и 9). Оба примењена биолошка лека изазвала су повећање активности *SOD*, док је *MTX* индуковао даље смањење активности *SOD* (Графици 10 и 11).

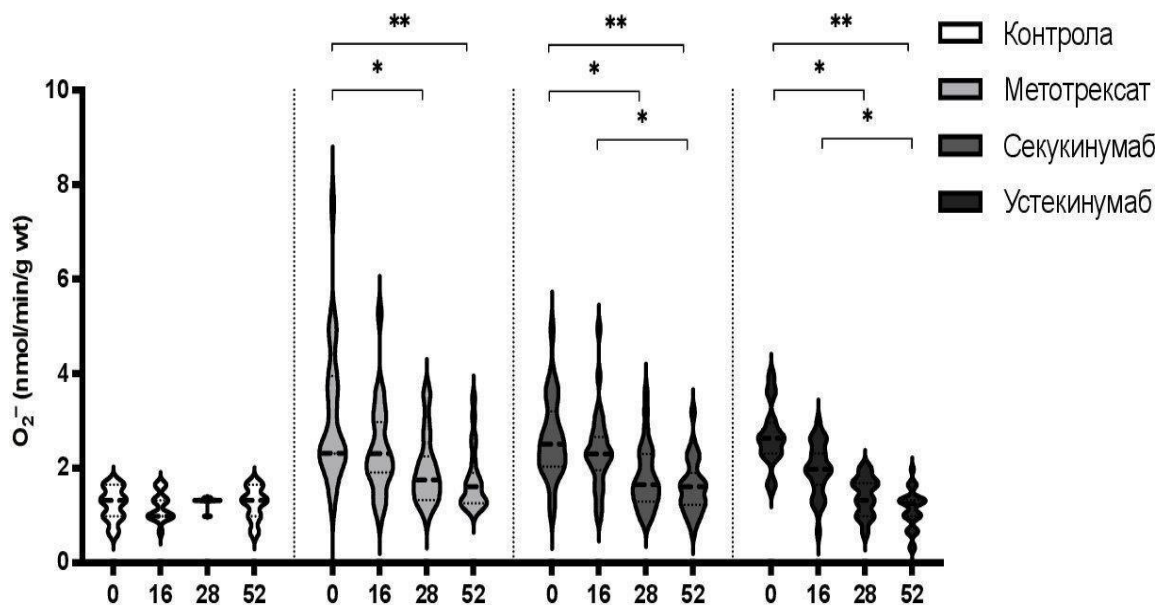
График 8. Промене вредности  $O_2^-$  између група лечених *MTX*, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (1), након 16. недеље (2), након 28. недеље (3) и након 52. недеље (4).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном. Ознаке статистичке значајности: a - Контрола vs Метотрексат; b - Контрола vs Секукинумаб; c - Контрола vs Устекинумаб; d - Метотрексат vs Секукинумаб; e - Метотрексат vs

Устекинумаб; f - Секукинумаб vs Устекинумаб. Ради боље прегледности, статистичка значајност поређења вредности  $O_2^-$  између група приказане су и у табели 14.

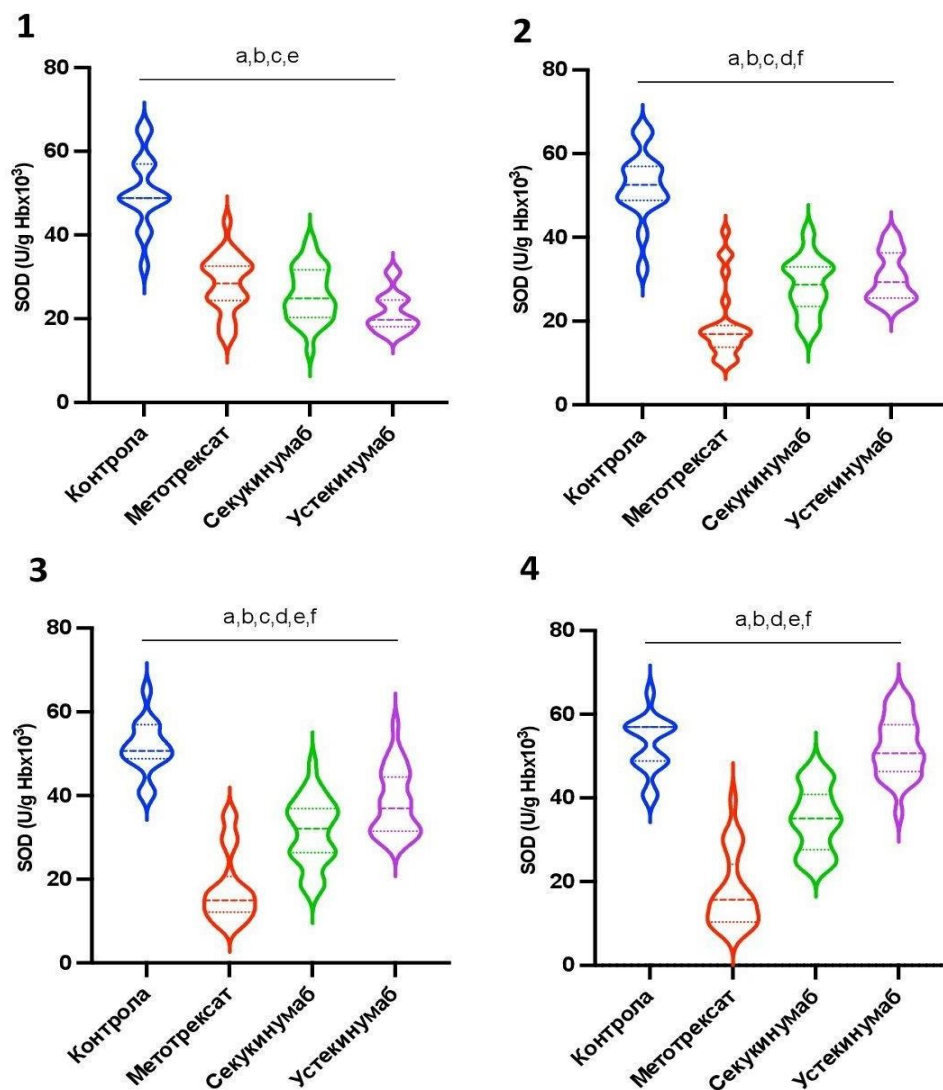
График 9. Промене вредности  $O_2^-$  у оквиру група лечених МТХ, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (0), након 16. недеље (16), након 28. недеље (28) и након 52. недеље (52).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном ( $p < 0,05$  \*.  $p < 0,001$  \*\*).

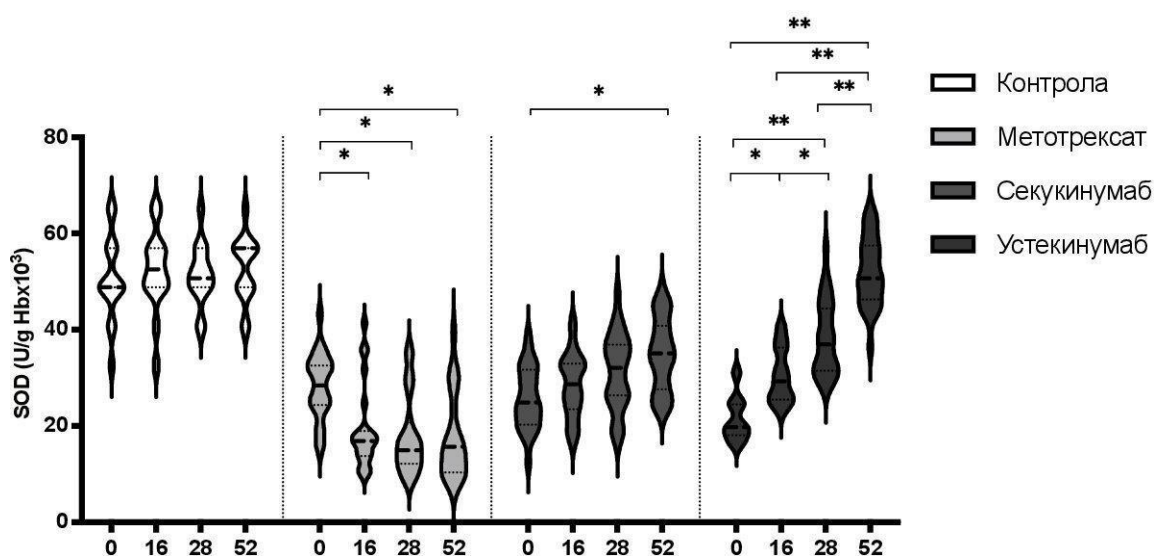
#### 4.4. Активност супероксид дисмутаза (*SOD*) у испитиваним групама и промене током примене терапије

График 10. Промене активности *SOD* између група лечених *MTX*, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (1), након 16. недеље (2), након 28. недеље (3) и након 52. недеље (4).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном. Ознаке статистичке значајности: a - Контрола vs Метотрексат; b - Контрола vs Секукинумаб; c - Контрола vs Устекинумаб; d - Метотрексат vs Секукинумаб; e - Метотрексат vs Устекинумаб; f - Секукинумаб vs Устекинумаб. Ради боље прегледности, статистичка значајност поређења активности *SOD* између група приказане су и у табели 14.

График 11. Промене активности SOD у оквиру група лечених MTX, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (0), након 16. недеље (16), након 28. недеље (28) и након 52. недеље (52).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном ( $p < 0,05$  \*.  $p < 0,001$  \*\*).

Упоређиване су вредности  $O_2^-$  и SOD између група пре почетка терапије и у 52. недељи. Поређења између група су приказана у Табели 14. Вредности  $O_2^-$  биле су значајно веће код пацијената са псоријазом у поређењу са здравим контролама пре почетка терапије, док у 52. недељи није било разлика између група. Активност SOD је била значајно нижа код пацијената са псоријазом у односу на здраве особе, MTX је индуковао даље смањење активности SOD, али чак ни у групама леченим биолошким лековима активност SOD није достигла вредности у контролној групи.

Табела 14. Поређење вредности  $O_2^-$  и SOD између испитиваних група

Супероксид радикал ( $O_2^-$ )		
	Пре терапије	52. недеља
Контрола vs MTX	$p < 0.01^{**}$	$p > 0.05$
Контрола vs Secukinumab	$p < 0.01^{**}$	$p > 0.05$
Контрола vs Ustekinumab	$p < 0.01^{**}$	$p > 0.05$
MTX vs Secukinumab	$p > 0.05$	$p > 0.05$
MTX vs Ustekinumab	$p > 0.05$	$p > 0.05$
Secukinumab vs Ustekinumab	$p > 0.05$	$p > 0.05$
Супероксид димутаза (SOD)		
Контрола vs MTX	$p < 0.01^{**}$	$p < 0.01^{**}$
Контрола vs Secukinumab	$p < 0.01^{**}$	$p < 0.01^{**}$
Контрола vs Ustekinumab	$p < 0.01^{**}$	$p < 0.01^{**}$
MTX vs Secukinumab	$p > 0.05$	$p < 0.05^*$
MTX vs Ustekinumab	$p > 0.05$	$p < 0.01^{**}$
Secukinumab vs Ustekinumab	$p > 0.05$	$p < 0.01^{**}$

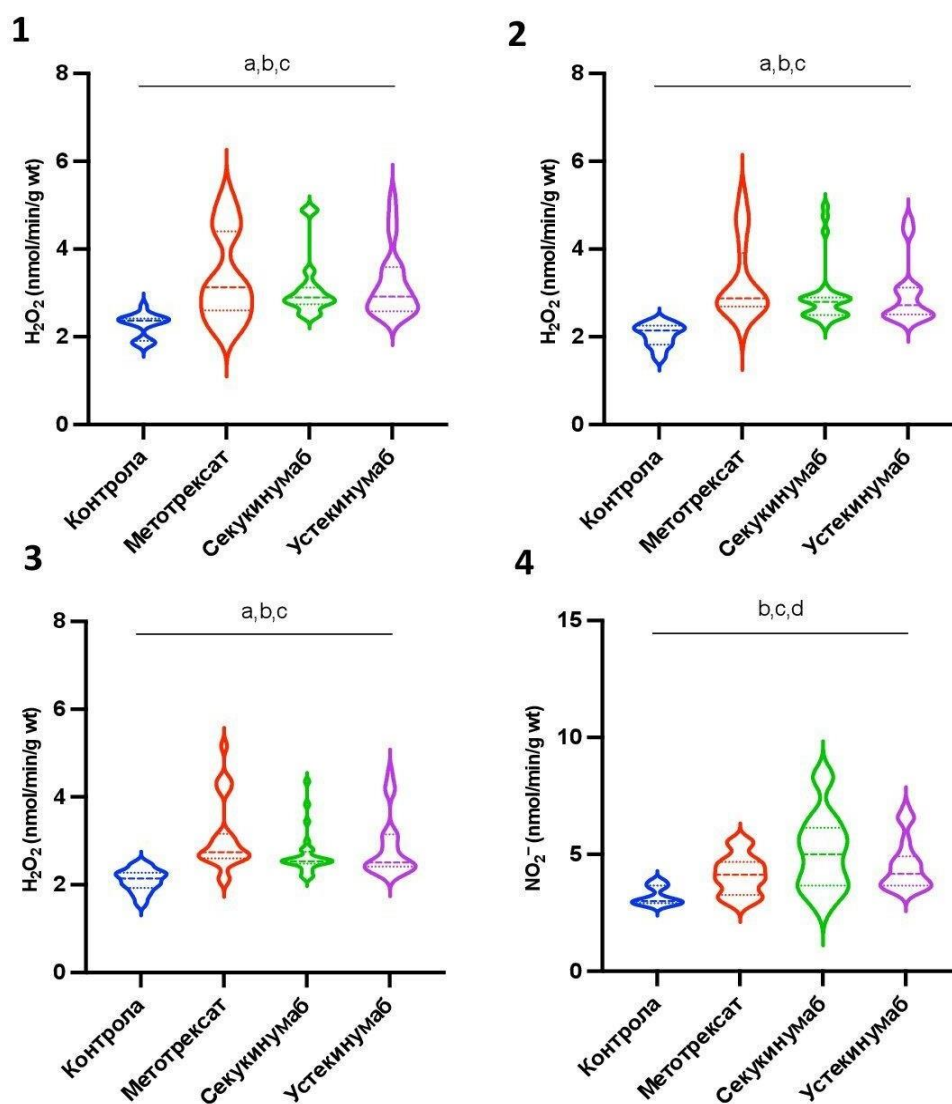
vs – versus

Вредност  $p$  мања од 0.05 је сматрана статистички значајном (\* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ )

#### 4.5. Вредности водоник пероксида ( $H_2O_2$ ) у испитиваним групама и промене током примене терапије

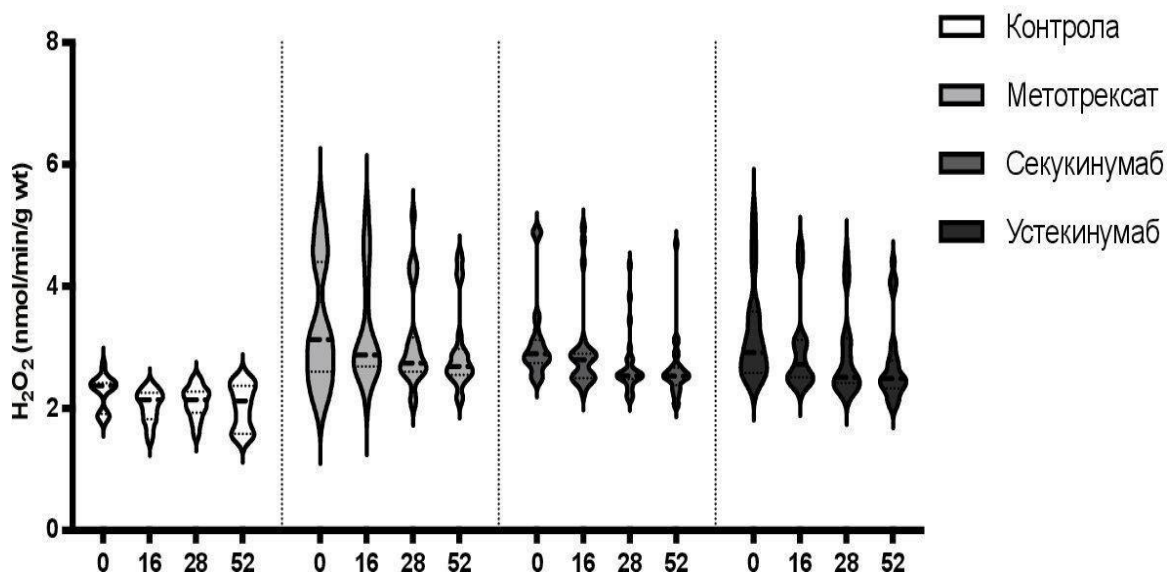
Вредности  $H_2O_2$  биле су сличне у свим групама, здравој контроли и код пацијената са псоријазом, а примењене терапијске процедуре нису изазвале значајну промену нивоа  $H_2O_2$  (Графици 12 и 13). Активност *CAT* је била значајно већа у контролној групи у поређењу са свим групама пацијената са псоријазом. Биолошки лекови нису изазвали значајну промену *CAT* активности, док је *MTX* индуковао смањење активности *CAT* (Графици 14 и 15).

График 12. Промене вредности  $H_2O_2$  између група лечених *MTX*, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (1), након 16. недеље (2), након 28. недеље (3) и након 52. недеље (4).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном. Ознаке статистичке значајности: a - Контрола vs Метотрексат; b - Контрола vs Секукинумаб; c - Контрола vs Устекинумаб; d - Метотрексат vs Секукинумаб; e - Метотрексат vs Устекинумаб; f - Секукинумаб vs Устекинумаб. Ради боље прегледности, статистичка значајност поређења вредности  $H_2O_2$  између група приказане су и у табели 15.

График 13. Промене вредности  $H_2O_2$  у оквиру група лечених *MTX*, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (0), након 16. недеље (16), након 28. недеље (28) и након 52. недеље (52).

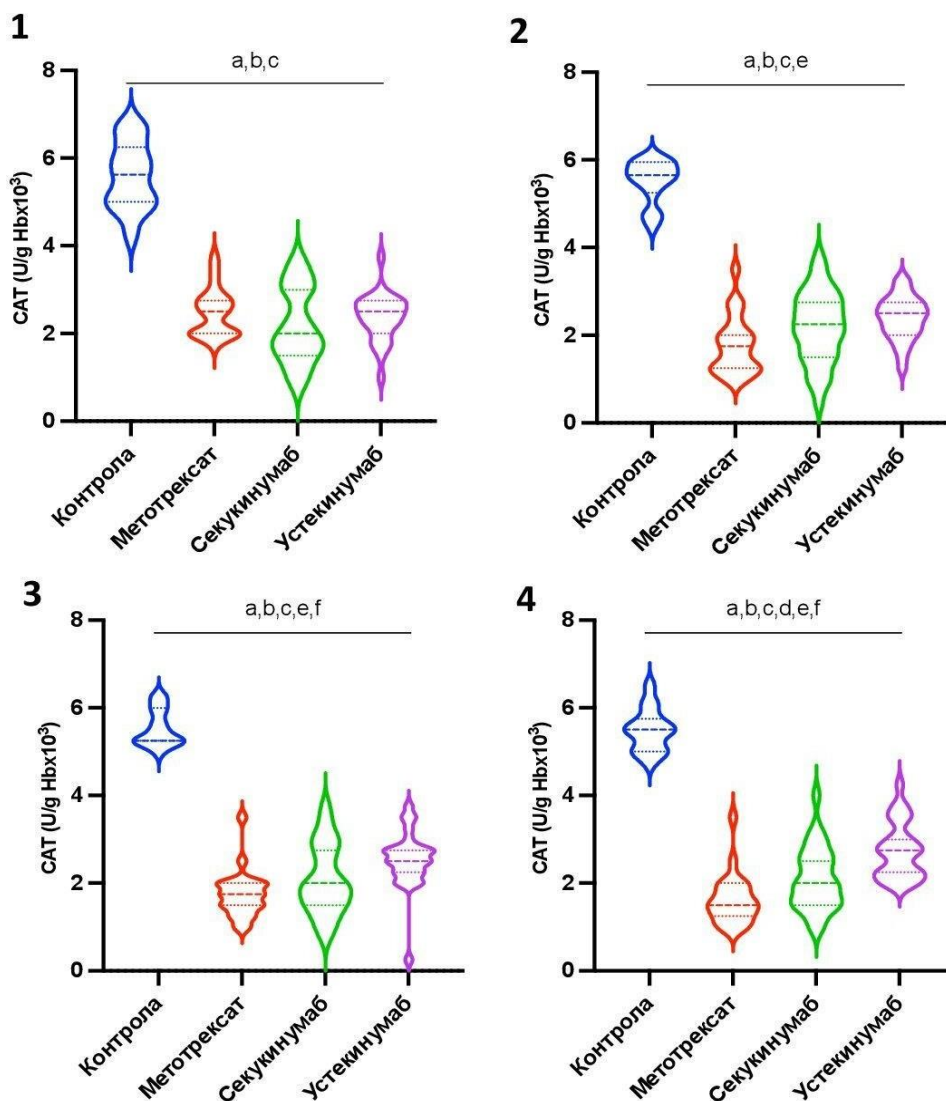


Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном ( $p < 0,05$  \*.  
 $p < 0,001$  \*\*).



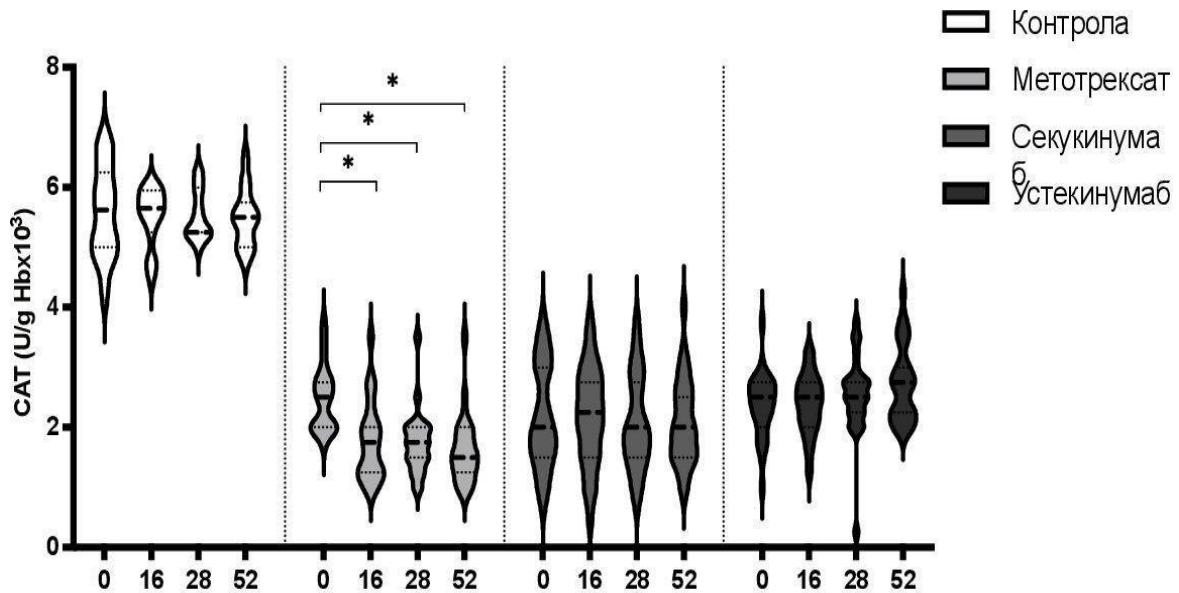
#### 4.6. Активност каталазе (CAT) у испитиваним групама и промене током примене терапије

График 14. Промене активности CAT између група лечених MTX, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (1), након 16. недеље (2), након 28. недеље (3) и након 52. недеље (4).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном. Ознаке статистичке значајности: a - Контрола vs Метотрексат; b - Контрола vs Секукинумаб; c - Контрола vs Устекинумаб; d - Метотрексат vs Секукинумаб; e - Метотрексат vs Устекинумаб; f - Секукинумаб vs Устекинумаб. Ради боље прегледности, статистичка значајност поређења активности CAT између група приказане су и у табели 15.

График 15. Промене активности *CAT* у оквиру група лечених *MTX*, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (0), након 16. недеље (16), након 28. недеље (28) и након 52. недеље (52).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном ( $p < 0,05$  \* .  $p < 0,001$  \*\*).

Вредности  $H_2O_2$  и *CAT* између група су упоређиване пре почетка терапије и у 52. недељи. Поређења између група су приказана у Табели 15. Ниво  $H_2O_2$  је био значајно већи у псоријатичним групама пацијената у односу на контролну групу, а ове вредности су остале веће и на последњој тачки мерења. Активност *CAT* је била нижа код пацијената са псоријазом и терапијским поступцима је нису значајно променили, осим *MTX*, који је додатно смањио *CAT* активност. *Ustekinumab* је изазвао значајно повећање *CAT* активности у 52. недељи у поређењу са пацијентима леченим *MTX* и *Secukinumab*-ом.

Табела 15. Поређење вредности  $H_2O_2$  и *CAT* између испитиваних група

Водоник пероксид ( $H_2O_2$ )		
	Пре терапије	52. недеља
Контрола vs <i>MTX</i>	$p < 0.05^*$	$p < 0.05^*$
Контрола vs <i>Secukinumab</i>	$p < 0.05^*$	$p < 0.05^*$
Контрола vs <i>Ustekinumab</i>	$p < 0.05^*$	$p < 0.05^*$
<i>MTX</i> vs <i>Secukinumab</i>	$p > 0.05$	$p > 0.05$
<i>MTX</i> vs <i>Ustekinumab</i>	$p > 0.05$	$p > 0.05$
<i>Secukinumab</i> vs <i>Ustekinumab</i>	$p > 0.05$	$p > 0.05$
Каталаза ( <i>CAT</i> )		
Контрола vs <i>MTX</i>	$p < 0.01^{**}$	$p < 0.01^{**}$
Контрола vs <i>Secukinumab</i>	$p < 0.01^{**}$	$p < 0.01^{**}$
Контрола vs <i>Ustekinumab</i>	$p < 0.01^{**}$	$p < 0.01^{**}$
<i>MTX</i> vs <i>Secukinumab</i>	$p > 0.05$	$p < 0.05^*$
<i>MTX</i> vs <i>Ustekinumab</i>	$p > 0.05$	$p < 0.05^*$
<i>Secukinumab</i> vs <i>Ustekinumab</i>	$p > 0.05$	$p < 0.05^*$

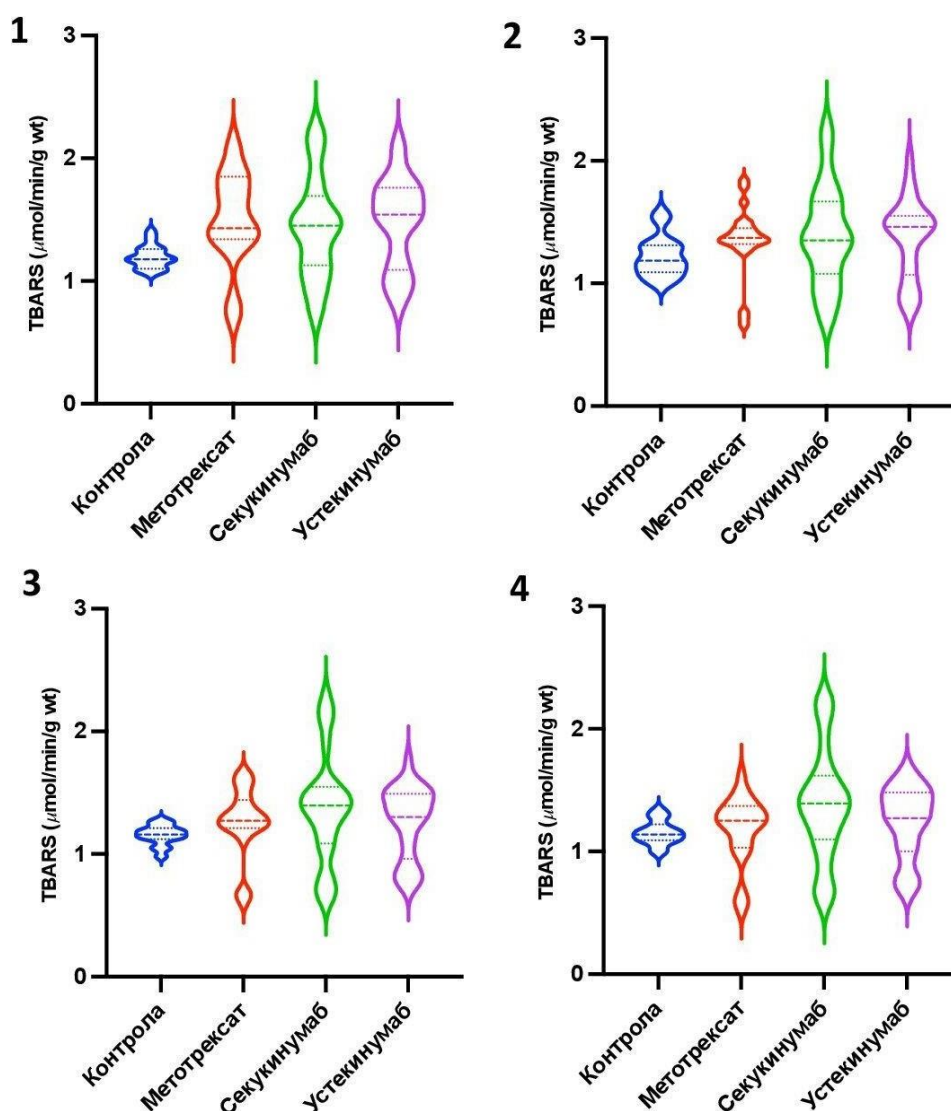
vs – versus

Вредност  $p$  мања од 0.05 је сматрана статистички значајном (\* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ )

#### 4.7. Вредности индекса липидне пероксидације (*TBARS*) у испитиваним групама и промене током примене терапије

Индекс липидне пероксидације мерен као *TBARS* био је на сличном нивоу у свим групама. *MTX* и *Ustekinumab* изазвали су значајно смањење *TBARS* после 52. недеље лечења (Графици 16 и 17). Вредности  $NO_2^-$ , као маркера производње азотног оксида (*NO*), нису се значајно разликовале између група, нити су се значајно мењале током примене испитиваних терапијских поступака (Графици 18 и 19). Вредности *GSH* су биле сличне између свих група. *MTX* је изазвао смањење вредности *GSH*, док је *Ustekinumab* изазвао значајно побољшање *GSH* после 52. недеље терапије (Графици 20 и 21).

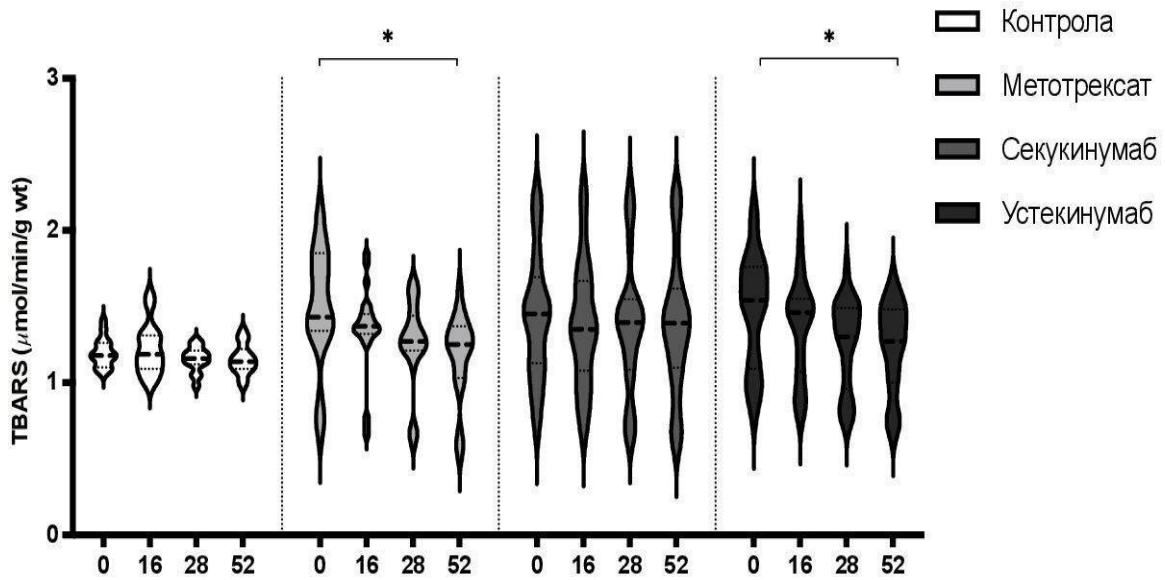
График 16. Промене вредности *TBARS* између група лечених *MTX*, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (1), након 16. недеље (2), након 28. недеље (3) и након 52. недеље (4).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном. Ознаке статистичке значајности: a - Контрола vs Метотрексат; b - Контрола vs Секукинумаб; c - Контрола vs Устекинумаб; d - Метотрексат vs Секукинумаб; e - Метотрексат vs

Устекинумаб; f - Секукинумаб vs Устекинумаб. Ради боље прегледности, статистичка значајност поређења вредности *TBARS* између група приказане су и у табели 16.

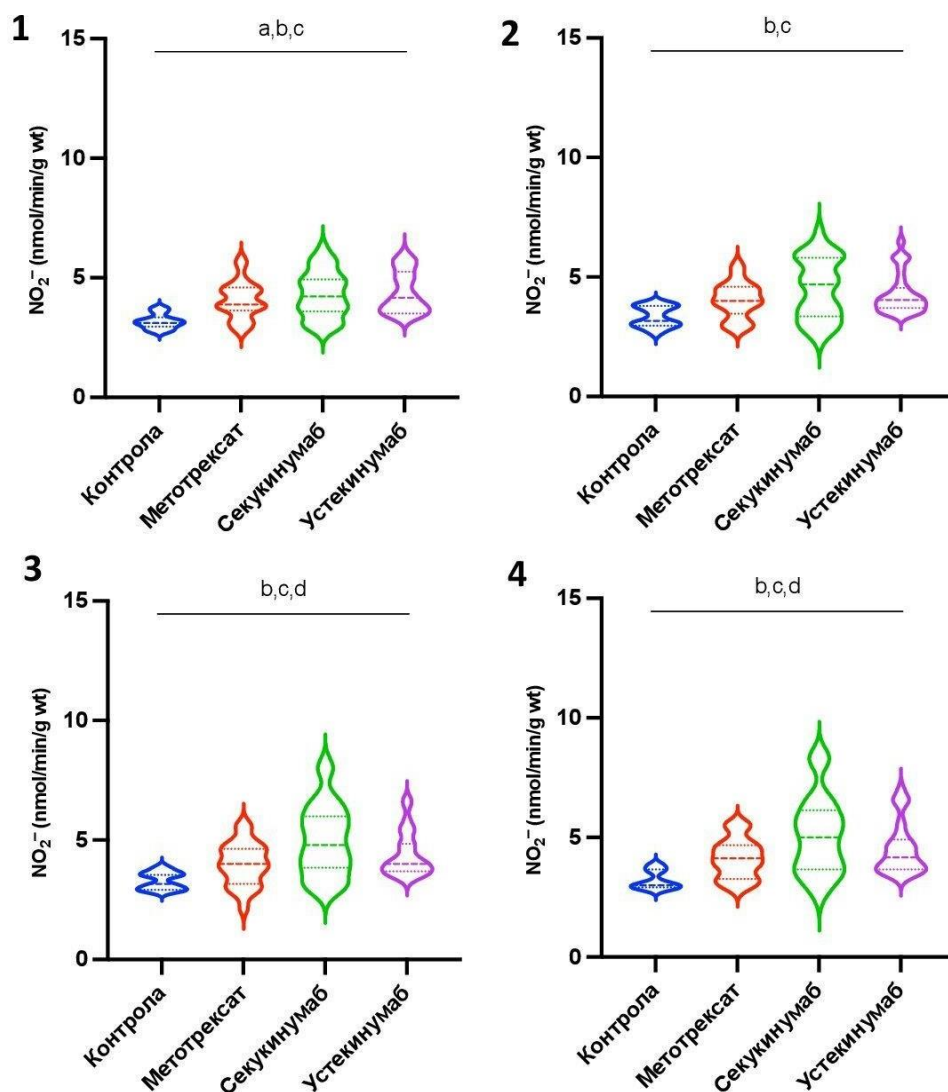
График 17. Промене вредности *TBARS* у оквиру група лечених *MTX*, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (0), након 16. недеље (16), након 28. недеље (28) и након 52. недеље (52).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном ( $p < 0,05$  \*.  $p < 0,001$  \*\*).

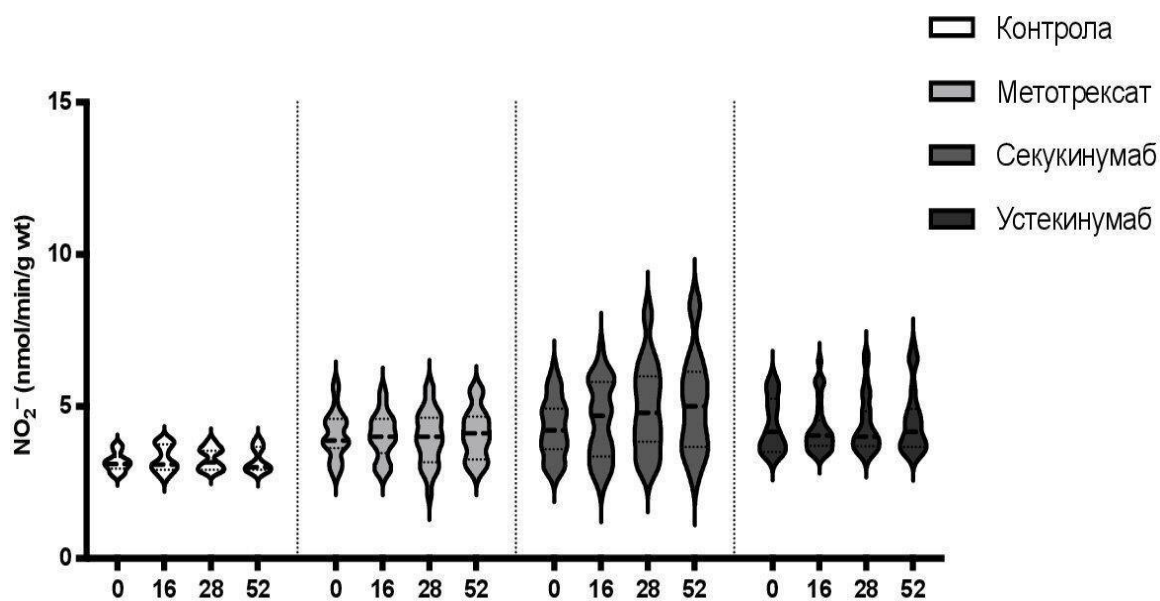
#### 4.8. Вредности нитрита ( $NO_2^-$ ) у испитиваним групама и промене током примене терапије

График 18. Промене вредности  $NO_2^-$  између група лечених МТХ, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (1), након 16. недеље (2), након 28. недеље (3) и након 52. недеље (4).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном. Ознаке статистичке значајности: a - Контрола vs Метотрексат; b - Контрола vs Секукинумаб; c - Контрола vs Устекинумаб; d - Метотрексат vs Секукинумаб; e - Метотрексат vs Устекинумаб; f - Секукинумаб vs Устекинумаб. Ради боље прегледности, статистичка значајност поређења вредности  $NO_2^-$  између група приказане су и у табели 16.

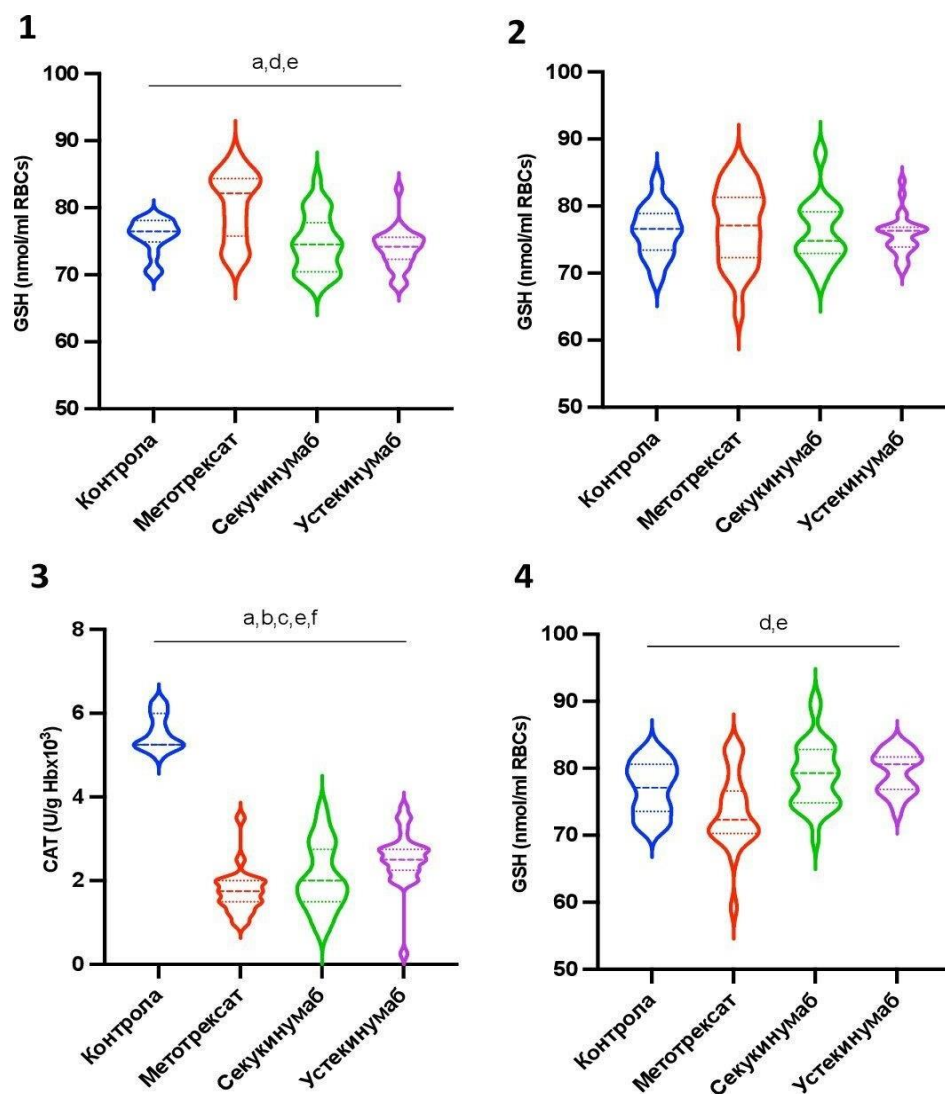
График 19. Промене вредности  $NO_2^-$  у оквиру група лечених *MTX*, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (0), након 16. недеље (16), након 28. недеље (28) и након 52. недеље (52).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном ( $p < 0,05$  \*.  $p < 0,001$  \*\*).

#### 4.9. Вредности редукованог глутатиона (*GSH*) у испитиваним групама и промене током примене терапије

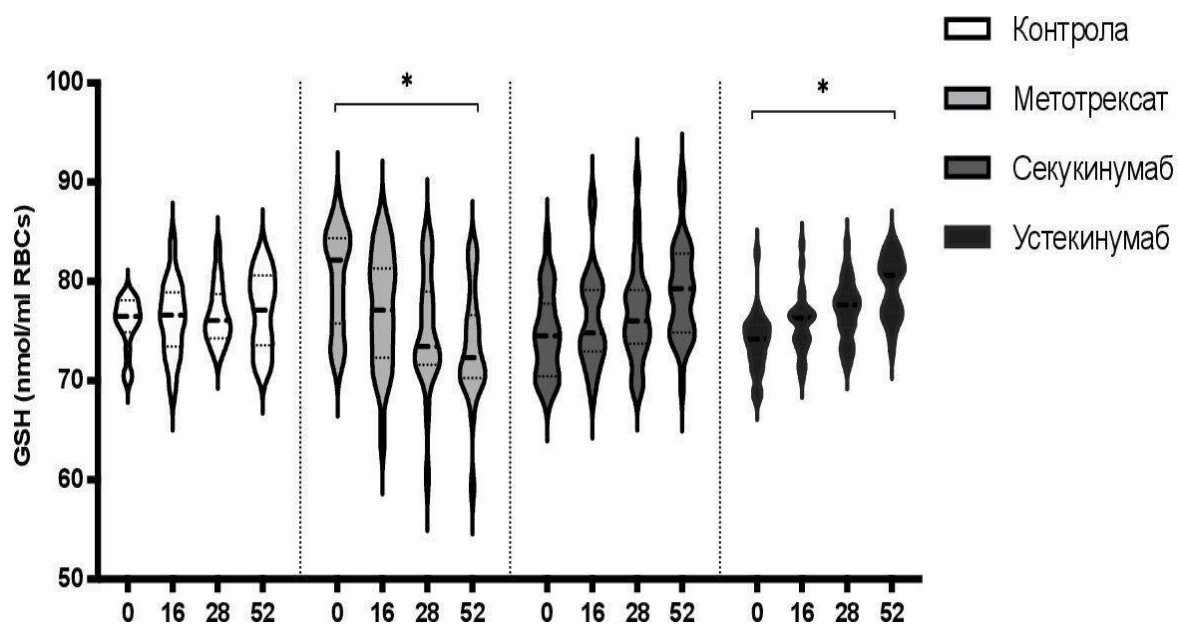
График 20. Промене вредности *GSH* између група лечених *MTX*, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (1), након 16. недеље (2), након 28. недеље (3) и након 52. недеље (4).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном. Ознаке статистичке значајности: a - Контрола vs Метотрексат; b - Контрола vs Секукинумаб; c - Контрола vs Устекинумаб; d - Метотрексат vs Секукинумаб; e - Метотрексат vs Устекинумаб; f - Секукинумаб vs Устекинумаб. Ради боље прегледности, статистичка значајност поређења вредности *GSH* између група приказане су и у табели 16.



График 21. Промене вредности *GSH* у оквиру група лечених *MTX*, секукинумабом и устекинумабом, пре почетка терапије (0), након 16. недеље (16), након 28. недеље (28) и након 52. недеље (52).



Вредност  $p$  мања од 0,05 ( $p < 0,05$ ) сматрана је статистички значајном ( $p < 0,05$  \*.  $p < 0,001$  \*\*).



Вредности *TBARS*,  $NO_2^-$  и *GSH* између група су поређене пре почетка терапије и у 52. недељи. Поређења између група приказана су у Табели 16. Вредности *TBARS* и  $NO_2^-$  нису се значајно мењале и није било разлика између група. Ниво *GSH* у групи леченој *MTX* био је виши у односу на друге групе, али је *MTX* индуковао смањење *GSH*, тако да је после 52 недеље терапије овај биомаркер био значајно нижи у овој групи у поређењу са осталим групама.

Табела 16. Поређење вредности *TBARS*,  $NO_2^-$  и *GSH* у испитиваним групама

Индекс липидне пероксидације ( <i>TBARS</i> )		
	Пре терапије	52. недеља
Контрола vs <i>MTX</i>	p>0.05	p>0.05
Контрола vs <i>Secukinumab</i>	p>0.05	p>0.05
Контрола vs <i>Ustekinumab</i>	p>0.05	p>0.05
<i>MTX</i> vs <i>Secukinumab</i>	p>0.05	p>0.05
<i>MTX</i> vs <i>Ustekinumab</i>	p>0.05	p>0.05
<i>Secukinumab</i> vs <i>Ustekinumab</i>	p>0.05	p>0.05
Нитрити ( $NO_2^-$ )		
Контрола vs <i>MTX</i>	p>0.05	p>0.05
Контрола vs <i>Secukinumab</i>	p>0.05	p>0.05
Контрола vs <i>Ustekinumab</i>	p>0.05	p>0.05
<i>MTX</i> vs <i>Secukinumab</i>	p>0.05	p>0.05
<i>MTX</i> vs <i>Ustekinumab</i>	p>0.05	p>0.05
<i>Secukinumab</i> vs <i>Ustekinumab</i>	p>0.05	p>0.05
Редуковани глутатион ( <i>GSH</i> )		
Контрола vs <i>MTX</i>	p<0.05*	p<0.05*
Контрола vs <i>Secukinumab</i>	p>0.05	p>0.05
Контрола vs <i>Ustekinumab</i>	p>0.05	p>0.05
<i>MTX</i> vs <i>Secukinumab</i>	p<0.05*	p<0.05*
<i>MTX</i> vs <i>Ustekinumab</i>	p<0.05*	p<0.05*
<i>Secukinumab</i> vs <i>Ustekinumab</i>	p>0.05	p>0.05

vs – versus

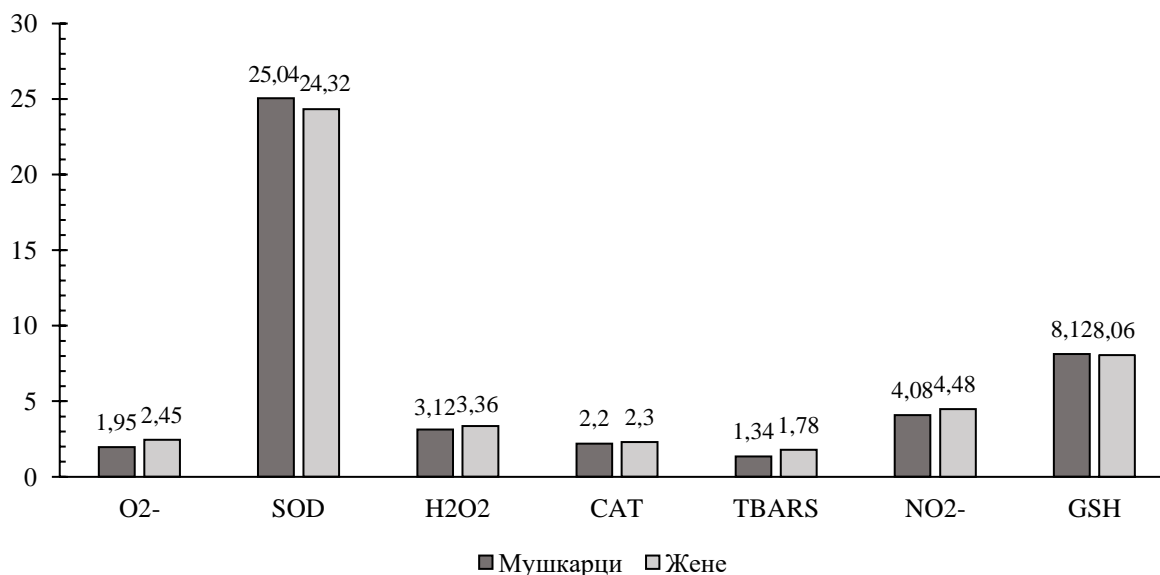
Вредност *p* мања од 0.05 је сматрана статистички значајном (\* - *p*<0.05; \*\* - *p*<0.01)

#### 4.10. Утицај социодемографских и клиничких карактеристика на параметре редокс баланса у испитиваним групама

На Графику 22. приказано је поређење вредности биомаркера ОС и антиоксидационе заштите између полова пре почетка лечења у свим интервентним испитиваним групама, тј. код пацијената са псоријазом. Уочено је да су маркери ОС иницијално већи код жена у односу на мушкарце, док та разлика није примећена када су у питању параметри антиоксидационе заштите.

На Табели 17. приказано је поређење истих параметара између полова у свим испитиваним групама након 52. недеље. Показано је да су вредности параметара ОС поново већи у женској популацији, док пол нема утицаја на параметре антиоксидационе заштите. Такође, показано је да су вредности  $O_2^-$  и  $H_2O_2$  највеће код жена лечених *MTX* за разлику од пацијената на биолошкој терапији, док таква разлика не постоји код мушкараца, нити за друге испитиване параметре.

График 22. Утицај пола пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса пре почетка лечења



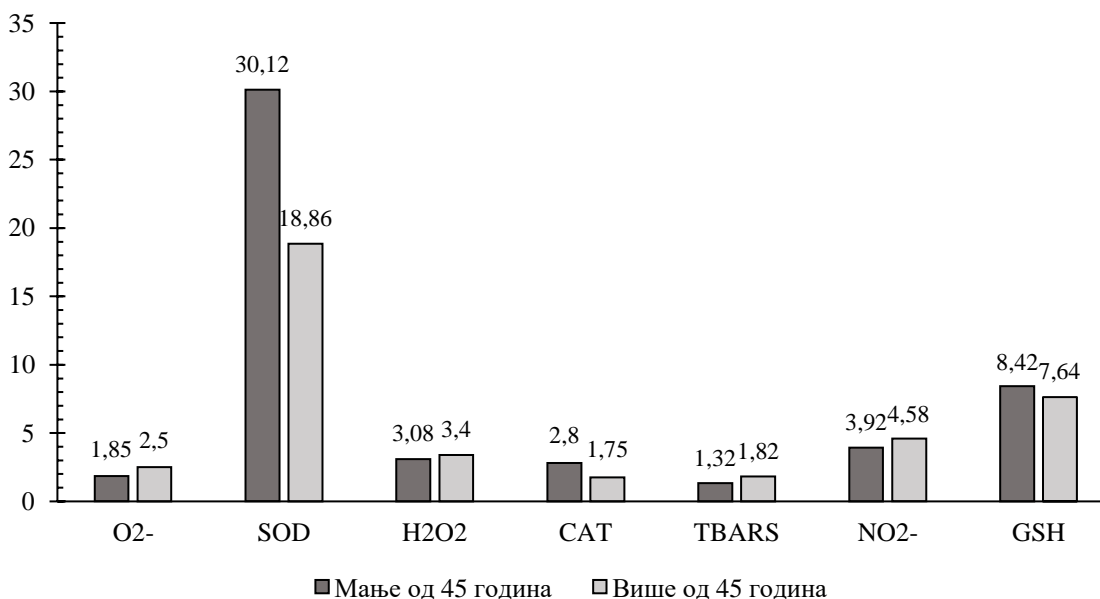
Табела 17. Утицај пола пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса након 52. недеље лечења.

Средње вредности параметара	Мушкарци			Жене		
	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>
$O_2^-$ *	1,30	1,25	1,20	2,35 <sup>#</sup>	1,75	1,70
SOD	12,06	38,28	44,74	12,24	38,48	44,92
$H_2O_2$ *	2,87	2,80	2,82	3,28 <sup>#</sup>	3,02	3,06
CAT	1,45	2,00	2,30	1,45	2,10	2,20
TBARS *	1,24	1,24	1,18	1,38	1,58	1,54
$NO_2^-$ *	4,10	4,10	4,12	4,46	4,56	4,52
GSH	72,2	80,4	79,7	72,1	80,2	79,3

\* $p < 0,05$  <sup>#</sup>издвојене вредности

Поређећи параметре ОС и антиоксидационе заштите између пацијената са псоријазом који имају мање или више од 45 година, дошло се до резултата да и старост има утицаја на редокс баланс. На Графику 23. приказано је како године живота пацијената са псоријазом утичу на повећање ОС, а смањење антиоксидационе заштите, а на Табели 18. како године живота утичу на редокс баланс након примењених терапијских протокола, где је примећен идентични образац. Сви параметри ОС су највиши, а *ADS* најнижи код пацијената старијих од 45 година који су лечени *MTX*.

**График 23. Утицај година живота пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса пре почетка лечења**



**Табела 18. Утицај година живота пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса након 52. недеље лечења**

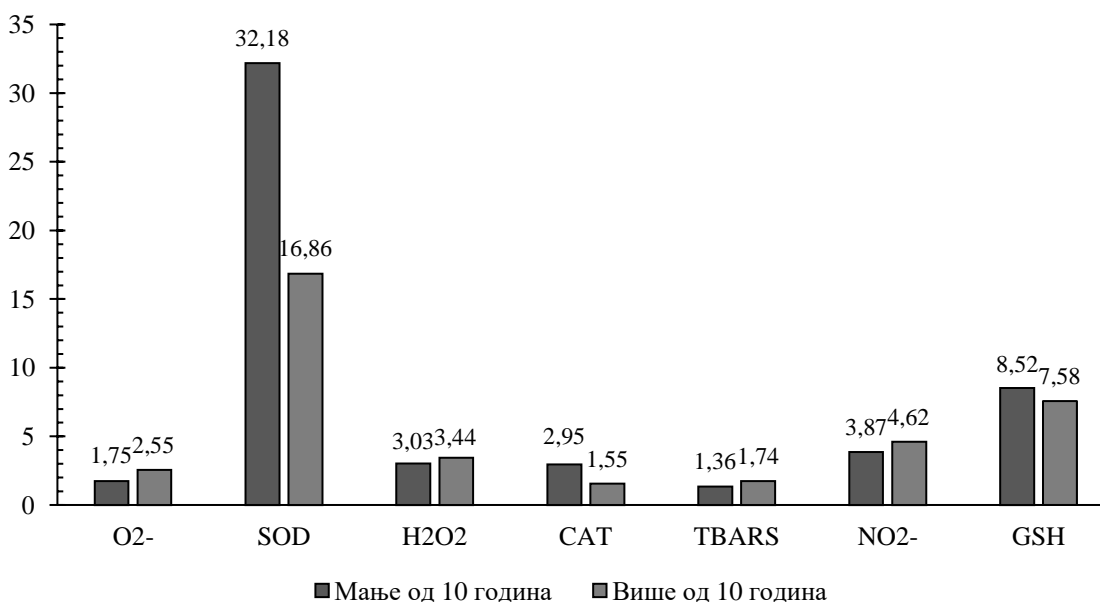
Средње вредности параметара	Мање од 45 година			Више од 45 година		
	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>	<i>MTX</i> <sup>#</sup>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>
<i>O<sub>2</sub></i> - *	1,35	1,20	1,10	2,1	1,80	1,85
<i>SOD</i> *	16,26	58,28	54,76	8,24	18,48	22,98
<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i> *	2,95	2,72	2,64	3,32	3,12	3,08
<i>CAT</i> *	1,85	2,40	2,55	1,05	1,70	1,85
<i>TBARS</i> *	0,98	1,04	1,06	1,50	1,78	1,66
<i>NO<sub>2</sub></i> - *	3,92	3,88	3,89	4,84	4,60	4,62
<i>GSH</i> *	83,4	86,9	89,1	66,1	75,5	71,3

\**p*<0,05 <sup>#</sup>издвојене вредности

Када говоримо о трајању болести код пацијената са псоријазом, дошло се до резултата да су параметри ОС значајно већи, а антиоксидационе заштите значајно мањи између пацијената којима болест траје дуже од 10 година и оних којима траје краће од 10 година. На Графику 24. приказано је како дужина трајања болести код пацијената са псоријазом утиче на ОС и антиоксидациону заштиту пре увођења терапије, а на Табели 19. како дужина трајања болести утиче на редокс баланс након примењених терапијских

процедура. Убедљиво најниже вредности *ADS* имају пацијенти лечени *MTX* којима болест траје дуже од 10 година, а исти ти пацијенти имају највише вредности  $O_2^-$  и  $H_2O_2$ , док за остале параметре није нађена значајна разлика између различитих терапијских приступа и дужине трајања болести.

**График 24. Утицај дужине трајања псоријазе на параметре редокс баланса пре почетка лечења**



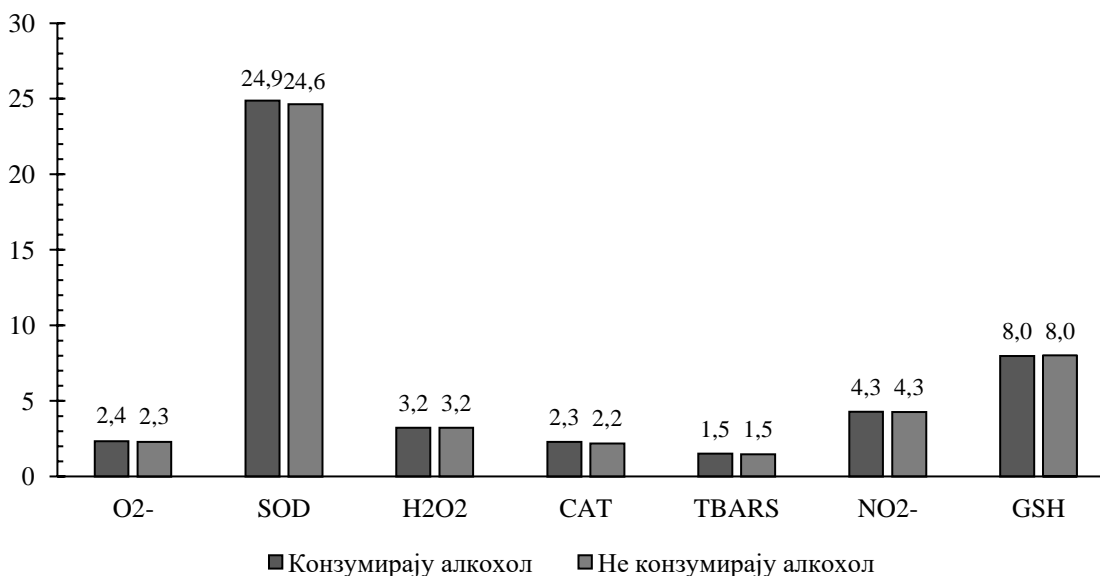
**Табела 19. Утицај дужине трајања псоријазе на параметре редокс баланса након 52. недеље лечења**

Средње вредности параметара	Мање од 10 година			Више од 10 година		
	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>
$O_2^-$ *	1,35	1,25	1,30	2,05 <sup>#</sup>	1,60	1,65
SOD *	15,46	46,26	42,86	9,74 <sup>#</sup>	30,18	32,68
$H_2O_2$ *	2,87	2,79	2,84	3,39 <sup>#</sup>	3,07	2,98
CAT *	1,90	2,20	2,25	1,10 <sup>#</sup>	1,90	1,95
TBARS *	1,16	1,26	1,19	1,57	1,58	1,52
$NO_2^-$ *	4,12	4,01	3,98	4,46	4,52	4,48
GSH *	80,2	83,2	82,7	70,4 <sup>#</sup>	79,5	79,8

\* $p < 0,05$  <sup>#</sup>издвојене вредности

Слично претходним примерима, очекивало би се да редовно или повремено конзумирање алкохола код пацијената са псоријазом доводи до повећања параметара ОС и поремећаја антиоксидационе заштите, али занимљиво конзумирање алкохола нема никаквог утицаја на редокс равнотежу, како пре увођења терапије (График 25), тако и након примењених терапијских процедура (Табела 20).

**График 25. Утицај конзумирања алкохола код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса пре почетка лечења**



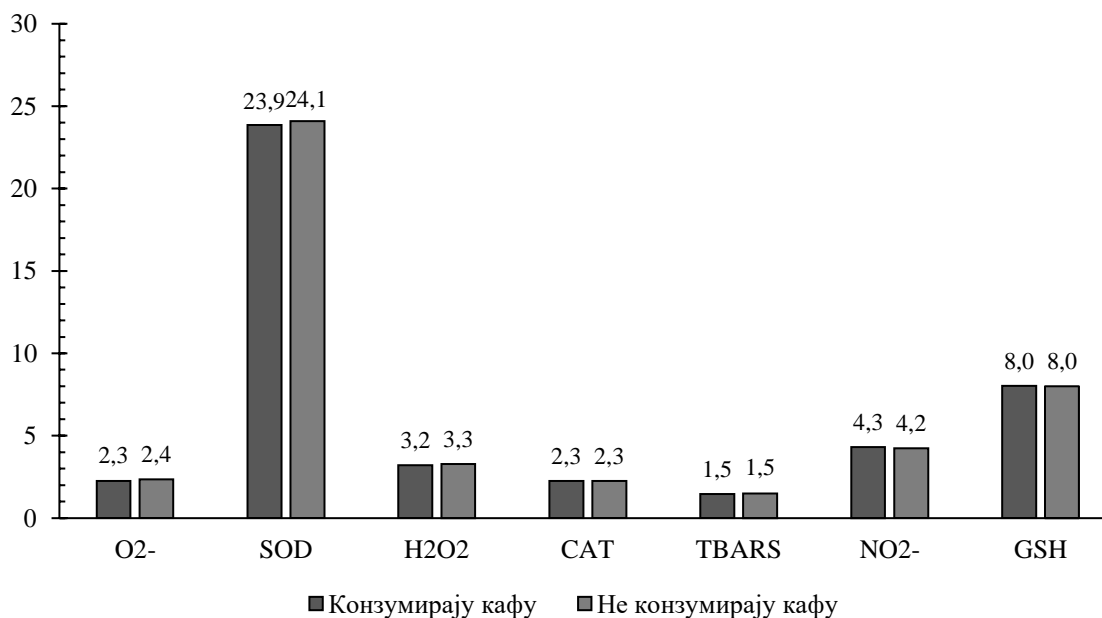
**Табела 20. Утицај конзумирања алкохола код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса након 52. недеље лечења**

Средње вредности параметара	Конзумирају алкохол			Не конзумирају алкохол		
	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>
<i>O<sub>2</sub>-</i>	1,7	1,5	1,45	1,75	1,55	1,45
<i>SOD</i>	12,46	38,26	44,26	12,74	38,84	42,98
<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	3,16	2,92	2,84	3,14	2,94	2,82
<i>CAT</i>	1,45	2,05	2,20	1,40	2,0	2,25
<i>TBARS</i>	1,32	1,48	1,34	1,30	1,46	1,36
<i>NO<sub>2</sub>-</i>	4,24	4,40	4,20	4,30	4,38	4,18
<i>GSH</i>	72,6	80,2	79,7	72,4	80,5	80,1

\*p<0,05

Слично томе, редовно или повремено конзумирање кафе код пацијената са псоријазом нема никаквог утицаја на редокс равнотежу, како пре увођења терапије (График 26), тако и након примењених терапијских процедура (Табела 21).

**График 26. Утицај конзумирања кафе код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса пре почетка лечења**



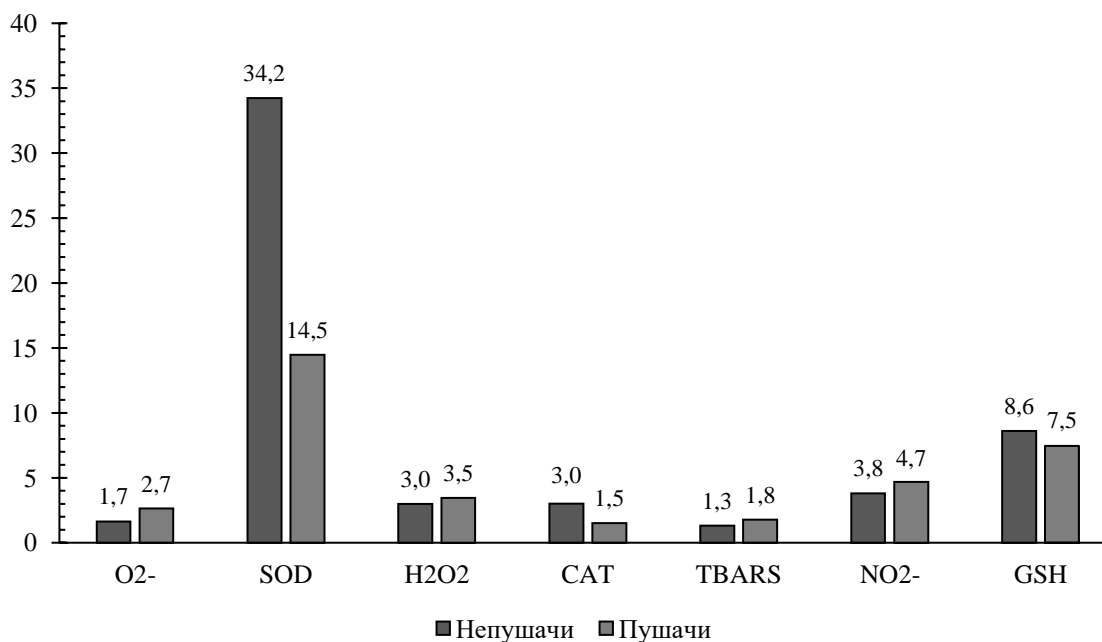
**Табела 21. Утицај конзумирања кафе код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса након 52. недеље лечења**

Средње вредности параметара	Конзумирају кафу			Не конзумирају кафу		
	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>
<i>O<sub>2</sub>-</i>	1,65	1,45	1,55	1,8	1,6	1,45
<i>SOD</i>	11,96	36,46	43,76	12,84	39,66	44,84
<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	3,18	2,94	2,86	3,14	2,92	2,80
<i>CAT</i>	1,40	2,0	2,20	1,50	2,10	2,20
<i>TBARS</i>	1,34	1,50	1,34	1,28	1,44	1,38
<i>NO<sub>2</sub>-</i>	4,26	4,42	4,22	4,28	4,36	4,20
<i>GSH</i>	72,1	80,4	79,9	72,8	80,1	80,3

\*p<0,05

Са друге стране, пушачи имају знатно више параметре ОС, а знатно смањену антиоксидациону заштиту међу пацијентима са псоријазом, како пре увођења терапије (График 27), тако и након примењених терапијских процедура (Табела 22). Најниже вредности *ADS*, а највише вредности  $O_2^-$  и  $H_2O_2$  имају пушачи са псоријазом лечени *MTX*, док за остале параметре није нађена значајна разлика.

**График 27. Утицај пушења код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса пре почетка лечења**



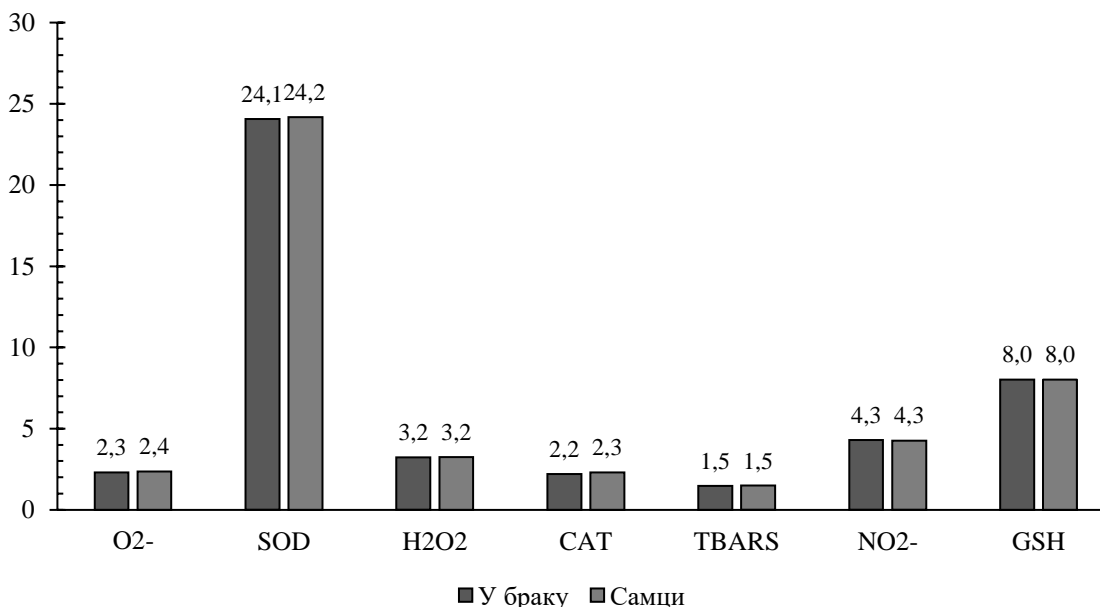
**Табела 22. Утицај пушења код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса након 52. недеље лечења**

Средње вредности параметара	Непушачи			Пушачи		
	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>
$O_2^-$ *	1,30	1,30	1,25	2,10 <sup>#</sup>	1,70	1,70
SOD *	16,46	56,26	52,86	9,24 <sup>#</sup>	26,18	28,68
$H_2O_2$ *	2,82	2,77	2,81	3,43 <sup>#</sup>	3,09	3,02
CAT *	2,00	2,25	2,35	0,90 <sup>#</sup>	1,85	1,90
TBARS *	1,12	1,20	1,18	1,40	1,56	1,54
$NO_2^-$ *	4,04	4,02	3,99	4,52	4,54	4,50
GSH *	80,4	82,8	83,1	70,8 <sup>#</sup>	78,7	78,8

\* $p < 0,05$  <sup>#</sup>издвојене вредности

Брачни статус код пацијената са псоријазом нема никаквог утицаја на редокс равнотежу, како пре увођења терапије (График 28), тако и након примењених терапијских процедура (Табела 23).

**График 28. Утицај брачног/партнерског статуса пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса пре почетка лечења**



**Табела 23. Утицај брачног / партнерског статуса пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса након 52. недеље лечења**

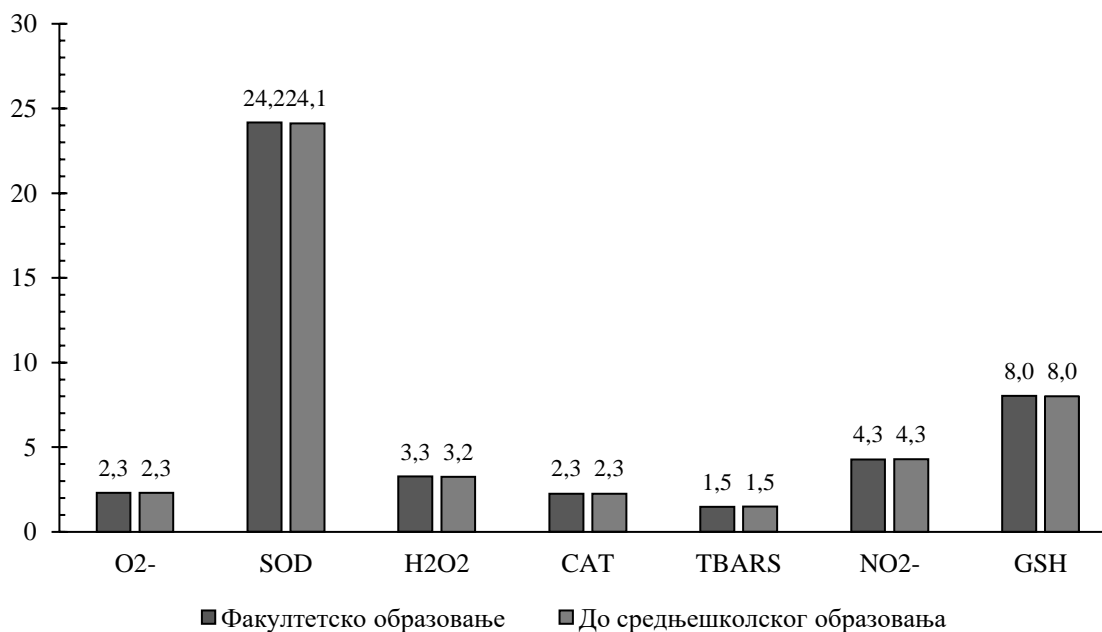
Средње вредности параметара	У браку			Самци		
	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>
<i>O<sub>2</sub>-</i>	1,70	1,40	1,35	1,70	1,40	1,35
<i>SOD</i>	12,06	38,86	44,08	12,14	39,16	44,24
<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	3,16	2,90	2,86	3,16	2,92	2,84
<i>CAT</i>	1,40	2,10	2,20	1,45	2,05	2,20
<i>TBARS</i>	1,32	1,48	1,36	1,30	1,46	1,36
<i>NO<sub>2</sub>-</i>	4,24	4,44	4,26	4,30	4,38	4,28
<i>GSH</i>	72,3	80,3	80,0	72,5	80,2	80,4

\*p<0,05



Слично томе, ни степен образовања пацијената са псоријазом нема никаквог утицаја на редокс равнотежу, како пре увођења терапије (График 29), тако и након примењених терапијских процедура (Табела 24).

**График 29. Утицај степена образовања пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса пре почетка лечења**



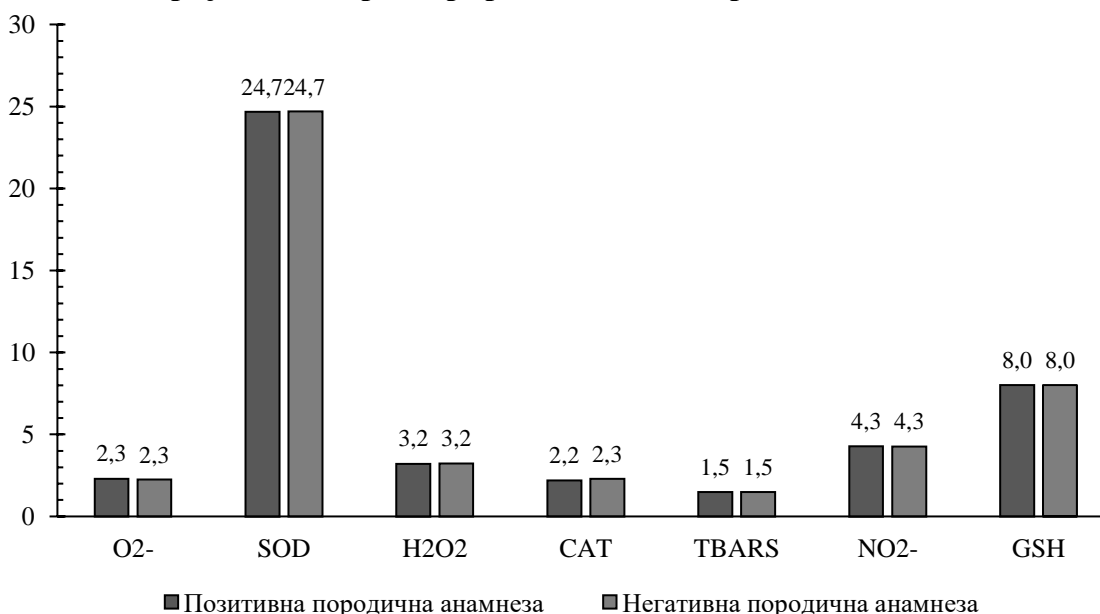
**Табела 24. Утицај степена образовања пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса након 52. недеље лечења**

Средње вредности параметара	Факултетско образовање			До средњешколског образовања		
	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>
<i>O<sub>2</sub>-</i>	1,75	1,55	1,45	1,75	1,50	1,55
<i>SOD</i>	11,98	37,66	43,98	12,74	38,44	44,56
<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	3,12	2,90	2,83	3,16	2,94	2,83
<i>CAT</i>	1,40	2,05	2,20	1,50	2,05	2,20
<i>TBARS</i>	1,30	1,48	1,34	1,32	1,46	1,38
<i>NO<sub>2</sub>-</i>	4,27	4,40	4,20	4,27	4,38	4,24
<i>GSH</i>	72,0	80,2	80,1	72,9	80,3	80,1

\*p<0,05

Поређећи параметре ОС и антиоксидационе заштите између пацијената са псоријазом који имају или немају чланове породице оболеле од псоријазе дошло се до резултата да позитивна породична анамнеза нема никаквог утицаја на редокс баланс како пре почетка лечења (График 30), тако и након 52. недеље лечења (Табела 25).

**График 30. Утицај породичног оптерећења код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса пре почетка лечења**



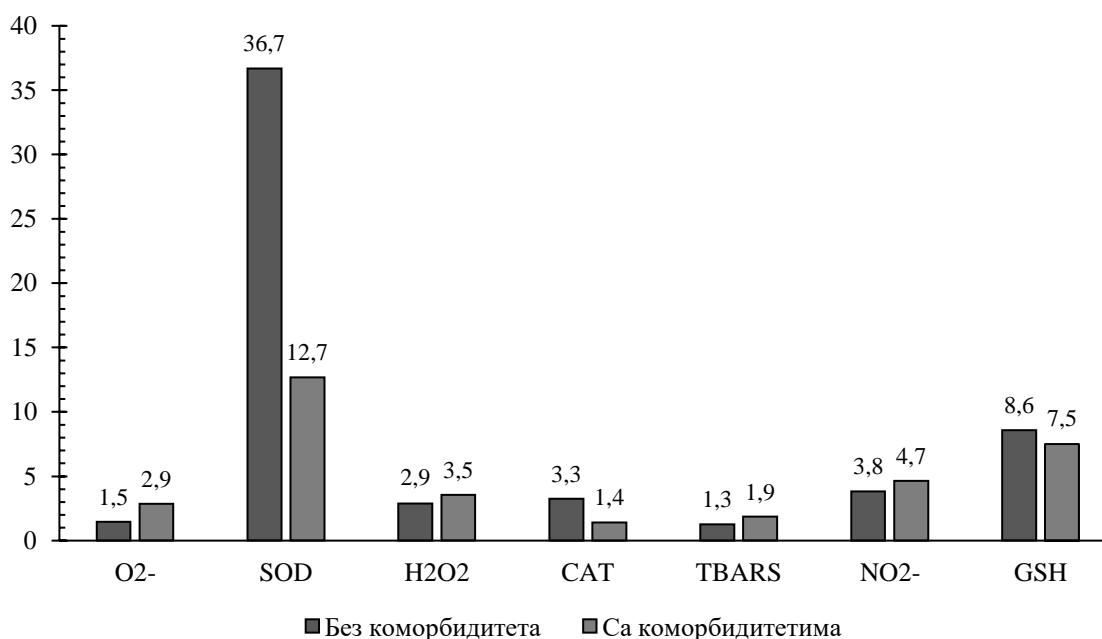
**Табела 25. Утицај породичног оптерећења код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса након 52. недеље лечења**

Средње вредности параметара	Позитивна породична анамнеза			Негативна породична анамнеза		
	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>
<i>O<sub>2</sub>-</i>	1,8	1,45	1,5	1,75	1,5	1,45
<i>SOD</i>	12,76	40,28	44,18	12,72	39,94	43,94
<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	3,16	2,96	2,8	3,18	2,93	2,84
<i>CAT</i>	1,50	2,0	2,20	1,40	2,0	2,25
<i>TBARS</i>	1,34	1,50	1,38	1,32	1,48	1,36
<i>NO<sub>2</sub>-</i>	4,28	4,42	4,22	4,32	4,40	4,18
<i>GSH</i>	72,4	80,2	79,9	72,8	80,3	80,2

\*p<0,05

Насупрот томе, пацијенти са псоријазом који имају било који придружени коморбидитет имају знатно више параметре ОС, а знатно смањену антиоксидациону заштиту у поређењу са пацијентима који болују само од псоријазе, како пре увођења терапије (График 31), тако и након примењених терапијских процедура (Табела 26). Најниже вредности  $ADS$ , а највише вредности  $O_2^-$  и  $H_2O_2$  имају пацијенти са псоријазом који имају придружене коморбидитете, а лечени су  $MTX$ , док за остале параметре није нађена значајна разлика.

**График 31. Утицај присуства коморбидитета код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса пре почетка лечења**



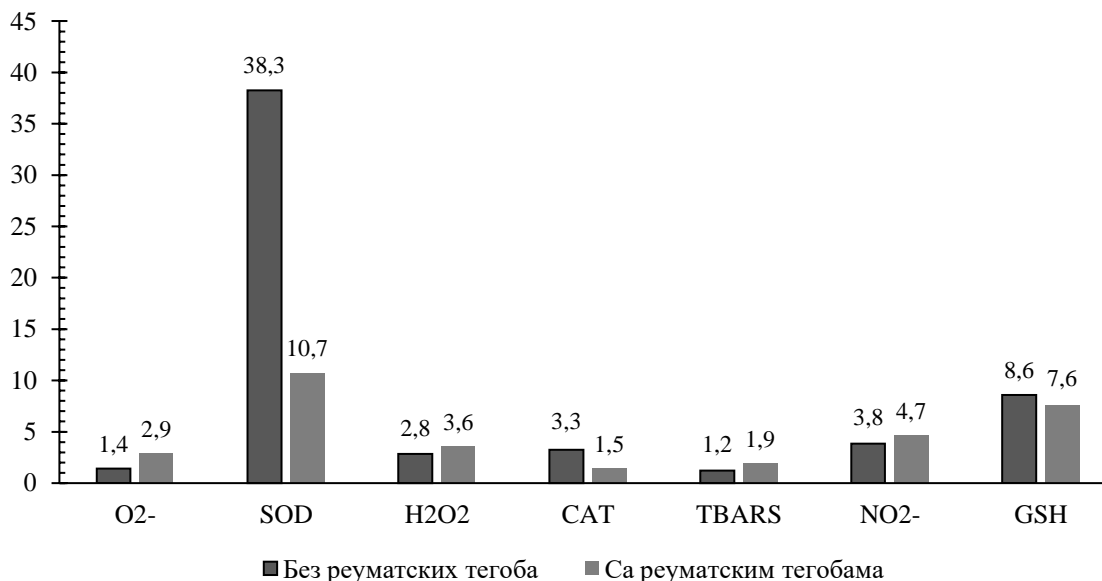
**Табела 26. Утицај присуства коморбидитета код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса након 52. недеље лечења**

Средње вредности параметара	Без коморбидитета			Са коморбидитетима		
	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>
$O_2^-$ *	1,35	1,20	1,25	2,05 <sup>#</sup>	1,75	1,80
SOD *	14,96	54,26	53,66	10,24 <sup>#</sup>	28,18	29,28
$H_2O_2$ *	2,84	2,73	2,75	3,46 <sup>#</sup>	3,11	3,04
CAT *	1,85	2,25	2,45	1,10 <sup>#</sup>	1,85	1,95
TBARS *	1,14	1,22	1,18	1,48	1,58	1,56
$NO_2^-$ *	4,16	4,0	3,98	4,46	4,52	4,56
GSH *	80,1	83,8	83,4	70,2 <sup>#</sup>	78,3	78,2

\* $p < 0,05$  <sup>#</sup>издвојене вредности

Слично важи и за пацијенте са псоријазом који имају реуматолошких манифестација (било дијагностикован псоријазни артритис или само артралгију без јасно испољене болести) који имају знатно више параметре ОС, а знатно смањену антиоксидациону заштиту у поређењу са пацијентима који болују од псоријазе без реуматолошких сметњи, како пре увођења терапије (График 32), тако и након примењених терапијских процедура (Табела 27).

**График 32. Утицај присуства реуматских тегоба код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса пре почетка лечења**



**Табела 27. Утицај присуства реуматских тегоба код пацијената са псоријазом на параметре редокс баланса након 52. недеље лечења**

Средње вредности параметара	Без реуматских тегоба			Са реуматским тегобама		
	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>	<i>MTX</i>	<i>UST</i>	<i>SEC</i>
<i>O<sub>2</sub></i> - *	1,35	1,40	1,20	2,05 <sup>#</sup>	1,80	1,90
<i>SOD</i> *	18,48	59,26	54,86	9,64 <sup>#</sup>	24,38	26,62
<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i> *	2,84	2,80	2,82	3,48 <sup>#</sup>	3,11	3,05
<i>CAT</i> *	1,90	2,30	2,35	1,10 <sup>#</sup>	1,75	1,80
<i>TBARS</i> *	1,26	1,22	1,16	1,44	1,58	1,60
<i>NO<sub>2</sub></i> - *	4,16	4,01	4,02	4,40	4,56	4,52
<i>GSH</i> *	81,2	83,2	83,4	70,1 <sup>#</sup>	78,3	78,1

\* $p < 0,05$  <sup>#</sup>издвојене вредности

С обзиром да сви пацијенти који имају поред плак псоријазе и захваћеност нокатних плоча, имају или дијагностикован псоријазни артритис или само реуматске тегобе, јасно је да су то исти пацијенти који имају знатно више параметре ОС, а знатно смањену антиоксидациону заштиту у поређењу са пацијентима који немају захваћање нокатних плоча, како пре увођења терапије, тако и након примењених терапијских процедура.

**V**  
**ДИСКУСИЈА**

## 5. ДИСКУСИЈА

Циљ овог истраживања био је да се процене и упореде вредности биомаркера оксидационог стреса и елемената антиоксидационог одбрамбеног система код пацијената са псоријазом лечених различитим терапијским приступима. Терапијска опција за једну групу био је *MTX*, док су друге две групе лечене биолошким лековима, *Ustekinumab*-ом, блокатором *IL-12/IL-23*, и *Secukinumab*-ом, блокатором *IL-17A*.

### 5.1. Социодемографске и клиничке карактеристике испитаника

На репрезентативном узорку од 78 пацијената оболелих од псоријазе у овој студији (додатних 15 су чинили здрави испитаници као контрола) покушано је да се насумично изабере доминантно пацијенти средње животне доби да би улога старења имала што мањи утицај на параметре *OC* и *ADS*, па је просечна старост наших испитаника у интервентним групама била око 45 година, али је исто тако око 10% пацијената било млађе од 30 година (без укључивања педијатријских пацијената), а око 15% старије од 65 година (Табела 9). Подаци из литературе говоре да се болест јавља подједнако код оба пола, а да се код жена развија нешто раније [1, 17-19], али је у нашој кохорти било више мушких испитаника, скоро 1,6:1 у корист мушкараца (График 1). Ову разлику можемо приписати озбиљнијем приступу болести, посебно код млађих жена, које углавном чешће долазе на контролне прегледе и веродостојније спроводе прописане како топикалне, тако и системске терапијске процедуре, у односу на мушкарце, што је и потврђено у рандомизованој кохортној студији [171], тако да је узорак испитаника у овој студији доминантно у корист мушког пола, јер су они углавном имали теже клиничке слике и стицали критеријуме за укључење у студију.

Просечно трајање болести код испитаника у све три терапијске категорије је око 15 година, мада је код око 25% испитаника болест трајала краће од 5 година, а код скоро 40% дуже од 20 година, са појединачним пацијентима чија болест перзистира више од 3 деценије (Табела 10). Према литературним подацима, познато је да болест може почети у било ком узрасту, мада је појава првих манифестација у раном детињству и одмаклој старости врло ретка, а описују се два пика јављања: први од 15. до 30. године и други од 50. до 60. године, али је код 75% пацијената почетак пре 40. године живота [1, 17-19]. Свим испитаницима је услов за улазак у студију било постојање тежег облика болести, без обзира на трајање болести, али је очекивано да старији пацијенти имају већи број коморбидитета и да је код њих због хроничног тока болести и неизвесних периода рецидива и ремисије покушано са више терапијских опција, па је направљен балансиран узорак испитаника да би се добила адекватна процена испитиваних терапијских опција на редокс равнотежу.

Када узмемо у обзир животне навике пацијената са псоријазом (Табела 11), у овој студији је добијен резултат да алкохол конзумира скоро 60%, кафу 75%, а цигарете око половине испитаника. Велика *Mendelian* рандомизована студија [172] је показала да пушење има велики утицај како на развој псоријазе, тако и на појаву релапса и одржавање хроничног инфламаторног процеса, доказали су чак да има велике разлике у клиничком испољавању болести између пацијената који користе више од једне паклице цигарета дневно у односу на оне који пуше само повремено, тако и да има разлике и када је у питању дужина пушачког стажа. Са друге стране, добијен је занимљив резултат да повремено, умерено конзумирање алкохола нема већег утицаја на развој и одржавање инфламаторног процеса код псоријазних пацијената, али са друге стране, свакодневно или скоро свакодневно конзумирање утиче на већу инциденцу коморбидитета. Слично важи и за конзумирање кафе, у овој студији смо само поделили испитанике на

конзументе и неконзументе кафе и у каснијем току пратили ефекат на редокс равнотежу, а већа рандомизована студија *BarreaL* и сарадника која се бавила утицајем конзумирања кафе је установила да конзумирање до 3 шољице кафе дневно има чак позитиван ефекат на смањење инфламације и редукцију *PASI* скорa, али конзумирање више од 4 шољице дневно има супротан ефекат и још повећава могућност појаве коморбидитета [173]. Само 40% испитаника је било у браку, док је потомство у тренутку испитивања имало око 70% испитаника. Са психолошке стране гледано, стабилан брак и потомство имају велики позитиван утицај на квалитет живота пацијената са псоријазом, али исто тако псоријаза је врло често удружена са анксиозношћу, депресијом и суицидалним идејама, јер промене на кожи које могу да виде други људи доводи до посрамљености, губитка самопоуздања, избегавања социјалних контаката, сексуалних проблема, као и нарушавања радне способности, што повећава инциденцу развода бракова, што је доказано у неколико студија [4, 27, 50, 174]. Само 20% из ове кохорте је завршило високо образовање. Доступан је само ограничен број података о демографском и социоекономском статусу пацијената са псоријазом и њиховој корелацији са тежином болести и утицајем на квалитет живота. *Bardazzi* и сарадници су на репрезентативном узорку у Болоњи доказали да пацијенти са нижим образовним нивоом, запослени на тежим физичким пословима и са нижим примањима имају већу вероватноћу да имају умерену до тешку псоријазу, узимајући у обзир *PASI* и *DLQI* скорове и глобалну тежину болести [175].

Од укупног броја пацијената са псоријазом, нешто преко половине је имало негативну породичну анамнезу у смислу постојања псоријазе у породици, док са друге стране, болест је углавном присутна код родитеља (25%) или даљих рођака (15%), док деца пацијената најређе оболевају или се једноставно код њих болест још увек није испољила (Табела 12). Сва епидемиолошка и имуногенетска испитивања потврђују да је предиспозиција за псоријазу наследна, па тако код једнојајчаних близанаца болест се испољава у 90% случајева, а код двојајчаних у око 30-40%, док у појединим етничким групама, око 90% болесника има барем једног рођака оболелог од псоријазе. Вероватноћа да дете оболи, ако један од родитеља има псоријазу је 25%, али уколико су оба родитеља оболела тај проценат износи 60-70% [7, 22]. Међутим, и поред јасне генетске предиспозиције (идентификовано око 60 генских локуса који могу бити укључени у развој псоријазе), постоји полигенски или мултифакторски начин наслеђивања, због утицаја фактора средине на начин наслеђивања [7, 22-24].

Псоријаза као хронична болест се препознаје као фактор ризика за развој многих патолошких стања, пре свега псоријазног артритиса, а након тога кардиоваскуларних поремећаја, метаболичког синдрома, развоја малигнитета, као и психијатријских болести [4, 7, 8, 21, 28]. У овом истраживању, покушано је да се направи што више балансирани узорак, па 40% испитаника није имало других коморбидитета поред псоријазе, око 15% је имало метаболички синдром, док су преостали пацијенти имали или повишен притисак (25%), гојазност или шећерну болест (по 10%) самостално (Табела 13). Због великог утицаја на редокс равнотежу, нису укључени пацијенти са историјом нестабилне ангине пекторис или инфаркта миокарда, као и пацијенти са инфламаторним болестима црева.

Када говоримо о постојању реуматоидног артритиса код испитаника, 40% је било без реуматских манифестација, 35% је имало јасно постављене критеријуме за дијагнозу артритиса, док је 25% има тегобе везане за зглобове, углавном артралгије, али још увек без дефинитивно потврђене дијагнозе болести (График 2). Учесталост артритиса је чак око три пута већа код пацијената са псоријазом него у општој популацији, а манифестује се обично између 35. и 45. године, код око 30% пацијената са псоријазом. Болест може претходити псоријази или да је прати по клиничком току, нема правила какву ће

клиничку форму псоријазе имати пацијенти са артритисом, али је захватање нокатних плоча виђа у преко 90% ових пацијената. У овом испитивању је стопроцентна повезаност реуматолошких манифестација и псоријазе на нокатним плочама. Свакако, у последње две деценије је пожељно и препоручљиво у свакодневној пракси обратити пажњу на било какве реуматске тегобе и урадити *EARP* упитник како би се проценио степен тих тегоба и размотрила потреба за даљим испитивањем и лечењем од стране реуматолога [5, 20, 21, 40, 43]. Због другачијег патофизиолошког обрасца настанка и испољавања болести, поред плак псоријазе, са или без реуматолошких тегоба или захватања нокатних плоча, пацијенти са инверзном и палмоплантарном псоријазом, као и еритродермичном или генерализованом пустулозном формом нису укључивани у истраживање, због избегавања неконзистентних резултата.

Сви испитаници су пре укључивања у студију лечени, поред локалне и неким од протокола системске терапије за псоријазу. Није било пацијената који су претходно лечени неком другом биолошком терапијом. За пацијенте у групама леченим биолошком терапијом, више од половине (око 55%) је претходно лечено само *MTX*, нешто преко 30% је поред *MTX* користило и *Acitretin* и/или ПУВА терапију у различитим комбинацијама, док је мање од 10% испитаника имало потребу за применом свих доступних терапијских опција, док је 90% пацијената лечених *MTX* претходно добијално *Acitretin* и/или ПУВА терапију у различитим комбинацијама (График 3). Због *washout* периода од најмање 4 недеље и избегавања добијања неконзистентних резултата, пре увођења планираних терапијских модалитета, терапија је обустављена свим пацијентима који су примењивали системску или локалну терапију.

## 5.2. Исход лечења псоријазе различитим терапијским процедурама

На слици 21 приказано је постепено побољшање кожних промена код пацијената са псоријазом. Прва слика представља клиничку слику пре ординирања терапије, а потом клиничку слику на евалуацији пацијената у 16., 28. и 56. недељи од примене терапијских процедура (*MTX*, *Secukinumab* и *Ustekinumab*). Све примењене терапијске мере довеле су до евидентног побољшања локалног клиничког налаза. Дијагноза псоријазе је пре свага клиничка, на основу инспекције и извођења карактеристичних клиничких феномена, али у нејасним случајевима је потребно урадити и биопсију кожних промена [1, 8, 9, 26]. Код 5 испитаника из ове студије је било потребе да се уради биопсија кожних промена, а патохистолошке карактеристике кожних лезија 3 пацијента пре увођења терапије различитим лековима и после 52. недеље од лечења су такође представљене на слици 21, на којој се види драстично побољшање патохистолошког налаза.

Како би се проценила тежина псоријазе, тј. активност болести направљени су бројни системи скоровања који омогућавају да се на што објективнији начин процени тежина болести, али служе и за процену ефекта терапије. Оба система скоровања за процену активности болести, и *PASI* и *BSA*, на основу којих су кандидати испуњавали услове за ординирање системске терапије (*PASI* и/или *BSA* скор >10), значајно су смањени у све три групе лечених пацијената. Због претходног покушаја лечења *MTX*, очекивано је да пацијенти на биолошкој терапији имају благо већи *PASI* (око 19,5) и/или *BSA* (око 23) скорове пре ординирања терапије у односу на пацијенте лечене *MTX* (*PASI* око 17,5 и *BSA* око 22), с обзиром да имају израженију клиничку слику.

Све три испитиване групе имају значајно побољшање тегоба након 16. недеља терапије (средња вредност *PASI* скор за *MTX* око 4, за оба биолошка лека око 2), када се очекује улазак болести у ремисију (*PASI*<3). До краја праћења пацијената најбољи ефекат на смањење *PASI* скор показала је примена *Secukinumab*-а, а најслабији терапија *MTX*. Такође, уочава се тренд одржавања блажих манифестација болести, код појединих



пацијената потпуна регресија, али и постепено погоршање код појединих пацијената након првобитног периода побољшања, у свим групама током времена праћења до 52. недеље, али без неке велике разлике у средњој вредности у односу на 28. недељу (График 4). Због хроничитета, на овакве резултате свакако утиче животни стил пацијената, придружени коморбидитети, комплијантност у примени терапије и слично. Скоро идентичан образац је примећен и приликом праћења *BSA* скорa за све пацијенте из интервентних група (најбољи ефекат примена *Secukinumab*-а, најслабији *MTX*), са том разликом што је *BSA* скор код пацијената на *MTX*, након иницијалног драстичног побољшања након 16. недеља лечења, остаје скоро идентичан током времена праћења, док је за групе на биолошкој терапији евидентно мањи између 16. и 52. недеље (График 5). Ова студија у погледу смањења скорова за процену активности болести није показала ништа ново, јер су добијени резултати у складу са великим бројем претходних истраживањима [79, 80, 89–91, 95–98, 105–107]. Такође, сви истраживачи који су се бавили овом темом су сложни у оцени да, иако су и *MTX* и биолошки лекови утицали на смањење активности псоријазе, у свакој студији, биолошки лекови су били ефикаснији [16, 28, 42, 89, 91, 94]. Иницијалне процене говоре у прилог мање појаве и нежељених ефеката код примене биолошке терапије, али дугорочне процене, како ефикасности, тако и штетности, тек треба да буду спроведене [16, 28, 90, 94–98, 105–107].

Када говоримо о тежини реуматолошких тегоба код наших испитаника, коришћен је *EARP* упитник за олакшано постављање дијагнозе псоријатичног артритиса (*PsA*) и његово разликовање од других облика артритиса, али се може користити, чак се и препоручује код пацијената са псоријазом са било каквим реуматским тегобама [43]. Насумично су иницијално пацијенти на *Ustekinumab*-у имали најблаже тегобе (*EARP* око 2,5, док је за *MTX* и *Secukinumab* преко 3), али код свих испитаника је примећено евидентно побољшање након почетних 16. недеља лечења (смањење *EARP* за више од 1), са том разликом што пацијенти на *MTX* и *Ustekinumab*-у одржавају тренд побољшања током времена, док пацијенти на *Secukinumab*-у имају скоро идентичан скор током времена (График 6). Томе очигледно доприноси чињеница да је највећи број пацијената са реуматолошким тегобама и пацијената са најизраженијим реуматолошким тегобама, лечени управо *Secukinumab*-ом и да је овај лек најчешће употребљаван биолошки лек од стране реуматолога за лечење псоријазног артритиса [94, 95, 101].

У складу са претходно изнетим чињеницама и побољшаним свим скоровима који мере активност болести, очекивано је и да је квалитет живота свих лечених пацијената мерен *DLQI* упитником драстично побољшан у првих 16. недеља лечења. Најубедљивије побољшање квалитета живота су пријавили пацијенти лечени *Ustekinumab*-ом, а најмање пацијенти лечени *MTX*. За сва три лека је примећено да се и у овој категорији процене ефикасности лекова пацијенти вероватно навикну и нема претеране разлике између 16. и 52. недеље лечења (График 7). Свакако да је *DLQI* упитник субјективна процена сваког пацијента понаособ и да на његову интерпретацију утичу сви претходно наведени параметри попут хроничитета, коморбидитета, комплијантности у примени терапије, али и неке баналне свакодневне ствари, попут тренутног расположења, годишњег доба, временских прилика и слично [44].

### 5.3. Вредности параметара оксидационог стреса и антиоксидационе заштите у испитиваним групама

Примарна улога имуног система је одбрана домаћина од различитих врста патогена, али и од измењених сопствених ћелија. Да би се постигла одговарајућа имунолошка одбрана један од главних механизма који се користе је стварање фагозома, формације која настаје након ендоцитозе микроорганизма или сопствених ћелија које су предодређене за апоптозу, унутар цитоплазме фагоцита, а један од механизма њиховог убијања је ослобађање *ROS* и протеолитичких ензима унутар фагозома. *ROS* се генерише у процесу „респираторног праска“ унутар фагозома, којим се троше велике количине кисеоника, који се након тога претвара у високореактивне супероксидне радикале супероксид анјон радикал ( $O_2^-$ ) и водоник пероксид ( $H_2O_2$ ), који играју важну улогу у елиминацији патогена [147, 148, 176]. Ако знамо да је инфекција један од главних покретача имуног одговора у патогенези велике већине аутоимуних болести, између осталих и псоријазе, а такође и један од главних узрока настанка релапса код пацијената код којих болест дуже траје, јасно нам је зашто се ови параметри ОС издвајају као једни од најзначајнијих [149-151].

Сличним механизмима се може објаснити и липидна пероксидација мембране ћелија нападнутих аутоимуним процесом. Антигена мимикрија која покреће развој аутоантитела и појачана фагоцитна активност макрофага су имплицирани као један од главних патогенетских механизма којим започиње процес уништавања аутоантителима и ослобађају се нови страни пептидни фрагменти, који се поново представљају *T*- и *B*-лимфоцитима и врше поновну стимулацију имуног система. Као резултат свих ових процеса долази до повећане липидне пероксидације мембране ћелија нападнутих аутоимуним процесом, као и ДНК, различитих протеина и липида. Очекивано је да се сличан процес дешава и у стањима релапса аутоимуне болести [176].

Азот моноксид (*NO*) је један од највише испитиваних параметара оксидационог стреса, првобитно описан као фактор релаксације из ендотела, важан је молекул који је укључен у многе физиолошке и патолошке процесе. Као антикоагуланс, *NO* изазива вазорелаксацију и такође инхибира адхезију и агрегацију тромбоцита, и као такав, опсежно је проучаван у кардиологији због његове улоге у атеросклерози и исхемијској болести срца [177]. Међутим, имунолошке студије фаворизују неравнотежу у подгрупама *CD4* помоћничких *T* лимфоцита у патогенези псоријазе, са доказима који подржавају поларизацију у правцу *Th1* имунолошког одговора *in vitro*. Имунолошка регулаторна улога *NO* је одавно препозната у смислу да селективно инхибира експанзију *Th1* ћелија негативном повратном спрегом након инфекција и антигенске стимулације. Најновије студије пак сматрају да је *NO* укључен у патогенезу псоријазе најинтензивније преко мијелоидних ћелија и експресије анти-инфламаторног цитокина *IL-35* [178].

Са друге стране, супероксид дизмутаза (*SOD*), глутатион пероксидаза (*GSH*) и каталаза (*CAT*) учествују у прављењу баланса *OC/ADS*, јер треба да детоксикују супероксидне радикале, пре свега  $O_2^-$  и  $H_2O_2$  и да ублаже липидну пероксидацију. У многим аутоимуним процесима, па тако и код псоријазе, је доказано да вредности антиоксидационих капацитета значајно утичу на испољавање и прогнозу болести [149-151].

Нивои  $O_2^-$  и *SOD* су показали најизраженије промене, упоређујући вредности између група, као и унутар исте групе (Графици 8, 9, 10 и 11). У свим групама пацијената са псоријазом вредности  $O_2^-$  биле су значајно веће у односу на контролну групу (Графици 8 и 9). С друге стране, активност *SOD* је била значајно нижа у групама пацијената са псоријазом у поређењу са здравом контролом (Графици 10 и 11). Све примењене терапијске процедуре изазвале су значајно смањење нивоа  $O_2^-$  (Графици 8 и 9). Оба

примењена биолошка лека изазвали су повећање активности *SOD*, док је *MTX* индуковао даље смањење активности *SOD* (Графици 10 и 11).

Вредности  $H_2O_2$  биле су сличне у свим групама, здравој контроли и код пацијената са псоријазом, а примењене терапијске процедуре нису изазвале значајну промену нивоа  $H_2O_2$  (Графици 12 и 13). Активност *CAT* је била значајно већа у контролној групи у поређењу са свим групама пацијената са псоријазом. *Ustekinumab* је изазвао благо повећање вредности *CAT*, *Secukinumab* није изазвао значајну промену *CAT* активности, док је *MTX* индуковао смањење *CAT* активности (Графици 14 и 15).

Слично као у претходном случају, индекс липидне пероксидације мерен као *TBARS* био је на сличном нивоу у свим групама. *MTX* и *Ustekinumab* изазвали су значајно смањење *TBARS* после 52. недеље лечења (Графици 16 и 17). Вредности  $NO_2^-$  нису се значајно разликовале између група, нити су се значајно мењале током примене испитиваних терапијских поступака (Графици 18 и 19). Вредности *GSH* су биле сличне између свих група. *MTX* је изазвао смањење вредности *GSH*, док је *Ustekinumab* изазвао значајно побољшање *GSH* после 52. недеље терапије (Графици 20 и 21).

Сумирано, све примењене терапијске опције изазвале су смањење вредности  $O_2^-$ , *MTX* и *Ustekinumab* су изазвали смањење *TBARS*, док ни једна терапијска опција нема утицаја на вредности  $H_2O_2$  и  $NO_2^-$  током времена праћења. С друге стране, *Ustekinumab* утиче на повећање вредности параметара антиоксидационе заштите (*SOD*, *CAT*, *GSH*), *Secukinumab* је утицао само на повећање *SOD*, на *CAT* и *GSH* нема утицаја, док је *MTX* изазвао смањење активности свих ових параметара током периода праћења.

Главни признати механизам деловања *MTX* је инхибиција ензима дихидрофолат редуктазе, што даље утиче на синтезу ДНК и резултира смањењем пролиферације ћелија и промоцију апоптозе [79, 80]. *Zimmerman* и колеге су указали на могућност да *MTX* директно чисти  $O_2^-$ , али не и  $H_2O_2$  [164]. *MTX* смањује упалу смањењем проинфламаторних цитокина као што су *IL-17*, *INF-γ*, *IL-6*. Неутрализација слободних радикала и смањење упале могу бити кључни фармаколошки механизми који се односе на благотворно дејство *MTX* у различитим инфламаторним стањима. С друге стране, главна ограничења употребе *MTX* су његови хепатотоксични и нефротоксични ефекти [79, 80, 179, 180]. У *in vitro* студијама показано је да веће дозе *MTX* изазивају смањење нивоа *SOD* и *GSH* у јетри мишева и пацова третираних *MTX* [179, 180]. Претходна студија која се бавила ефектима *MTX* код пацијената са псоријазом показала је безначајно смањење активности *SOD* и *CAT*, комбиновано са повећањем Малонил ди алдехида (*MDA*) у плазми након 12 недеља лечења [161]. Резултати ове студије су показали да је *MTX* смањио вредности  $O_2^-$  и *TBARS*, а без ефекта на  $H_2O_2$  и  $NO_2^-$ , али уз драстично смањење свих антиоксидационих параметара после 52 недеље лечења. Чини се да би корисни клинички ефекти *MTX* могли произаћи из равнотеже његових антиоксидативних / антиинфламаторних и прооксидативних / проинфламацијских ефеката.

Оба примењена биолошка лека, *Secukinumab* и *Ustekinumab*, смањили су производњу  $O_2^-$ , *Ustekinumab* и смањење *TBARS*, и оба лека, налик *MTX*, нису утицали на вредности  $H_2O_2$  и  $NO_2^-$ . Са друге стране, установљена је разлика у утицају на активност елемената антиоксидационе заштите између ових лекова, па тако *Ustekinumab* делује на повећање свих параметара (мада је утицај на *CAT* скоро без статистичке значајности), док *Secukinumab* повећава само активност *SOD*. Постоје врло ограничени подаци о ефектима биолошких лекова на редокс равнотежу код пацијената са псоријазом. У мишијем моделу псоријазе, блокада *IL-17A* је резултирала значајним смањењем оксидационог стреса и упале. Такође је показано да нивои *IL-17A* и тежина болести корелирају са периферним оксидационим стресом и васкуларном дисфункцијом [160]. Друга студија је показала да је блокада *IL-23* индукована *Ustekinumab*-ом у

експерименталном моделу церебралне исхемије резултирала повећањем активности *SOD* у ткиву мозга и активности глутатион пероксидазе (*GPx*) [158]. Студија сличног дизајна је такође показала да церебрална исхемија индукује повећање *MDA* и смањење *GPx*, *GSH*, *CAT* и *SOD* у експерименталном моделу исхемијске-реперфузијске повреде мозга и да примена *Secukinumab-a* резултира смањењем *MDA* и побољшањем нивоа *GPx*, *GSH*, *CAT* и *SOD* [181]. У нашој студији, *MTX* је изазвао смањење активности антиоксидационих параметара.

Што се тиче нивоа  $H_2O_2$ , аутор до сада није пронашао јасну корелацију зашто биолошки лекови не утичу на промену  $H_2O_2$  код пацијената са псоријазом, нити је то до сада објашњено у неким претходним студијама, мада се може претпоставити да је сличан механизам као за *MTX*, да директно неутралишу  $O_2^-$ , али не и  $H_2O_2$  [164]. Ово може објаснити и слаб утицај биолошке терапије на повећање вредности *CAT* као противтеже  $H_2O_2$ . Насупрот томе, за  $NO_2^-$  су до сада добијени потпуно контрадикторни резултати. Једна од претходних студија је показала повећане нивое *NO* и  $NO_2^-$  код пацијената са псоријазом [182], док друга студија указује на смањену биорасположивост *NO* и вазодилатацију зависну од *NO* код пацијената са псоријазом. Предложени механизам претпоставља смањење активности ендотелне *NO* синтетазе посредовано *IL-17* [183]. У нашој студији нивои  $NO_2^-$ , као маркера производње *NO*, били су слични код пацијената са псоријазом и здравих особа, и нису се значајно мењали током терапијских процедура. Непромењене вредности  $NO_2^-$  могу бити последица повећане производње  $O_2^-$  и стварања пероксинитрита (*ONOO^-*), једне од најреактивнијих и најштетнијих реактивних врста [186, 187]. Чињеница која такође изненађује је да је добијен резултат да *Secukinumab* нема никаквог утицаја на липидну пероксидацију мерену као *TBARS*, док *MTX* и *Ustekinumab* изазивају смањење вредности *TBARS*. Само је у једној претходно урађеној студији показано да *Secukinumab* утиче на комплетно смањење плазматског оксидационог стреса, између осталог и *TBARS* [159], али је ова студија спроведена на приказу серије случајева. По истом принципу се онда може објаснити зашто *Secukinumab* нема утицаја ни на активност *GSH* као противтеже *TBARS* и  $NO_2^-$  активности.

Упоредјујући вредности параметара редокс равнотеже између терапијских група пацијената са псоријазом пре почетка терапије и у 52. недељи и контролне групе, установљено је да су вредности  $O_2^-$  биле значајно веће код пацијената са псоријазом у поређењу са здравим контролама пре почетка терапије, док у 52. недељи није било разлика између група. Активност *SOD* је била значајно нижа код пацијената са псоријазом у односу на здраве особе, *MTX* је индуковао даље смањење активности *SOD*, али чак ни у групама леченим биолошким лековима после 52. недеље активност *SOD* није достигла вредности у контролној групи (Табеле 10 и 11). Ниво  $H_2O_2$  је био значајно већи у псоријатичним групама у односу на контролну групу, а ове вредности су остале веће и на последњој тачки мерења након 52. недеље. Активност *CAT* је била нижа код пацијената са псоријазом и терапијским поступцима се није значајно променила, осим у случају *MTX*, који је додатно смањио *CAT* активност. *Ustekinumab* је изазвао значајније повећање *CAT* активности у 52. недељи, у поређењу са пацијентима леченим *Secukinumab*-ом (Табеле 14 и 15). Вредности *TBARS* и  $NO_2^-$  нису се значајно мењале и није било разлика између група пацијената и здравих, како пре, тако и након лечења. Ниво *GSH* је био исти у свим групама пре почетка лечења, али је *MTX* индуковао смањење *GSH*, тако да је после 52 недеље терапије овај биомаркер био значајно нижи у овој групи у поређењу са осталим групама, где нису примећене разлике.

Сумарно, поредећи са контролном групом здравих испитаника, пацијенти са псоријазом имају веће вредности  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ , а мање *SOD*, *CAT*, док су вредности *TBARS*,  $NO_2^-$  и *GSH* скоро идентичне. Било која примењена терапија доводи до нормализације  $O_2^-$ , биолошки лекови доводе до делимичног побољшања  $H_2O_2$  и *SOD*, немају ефекта на *CAT*, *TBARS*,  $NO_2^-$  и *GSH*, док *MTX* индукује смањење свих параметара антиоксидационе заштите.

Из свега наведеног може се произвести закључак да од свих проучаваних параметара редокс равнотеже, на патогенезу псоријазе највећи утицај има осовина  $O_2^-$  и *SOD*, и да биолошки лекови између себе и *MTX* поред њих, због различитог механизма дејства и различитих каскадних путева које инхибирају, имају и различит терапијски утицај и на саме параметре редокс равнотеже, што додатно говори у прилог компликоване патофизиологије псоријазе. Једно од главних ограничења ове студије је број пацијената. Овакве резултате треба проверити праћењем већег броја пацијената који се лече у више различитих центара како би се дошло до свеобухватнијег закључка. Ово истраживање представља солидну почетну основу за будућа истраживања која би додатно расветлила улогу оксидационог стреса у патогенези псоријазе и утицаја различитих терапијских опција. Стога ће се у већој мери јасно разумети потенцијални значај антиоксидационе терапије, као помоћне или терапије одржавања, као и који облик антиоксиданата и у које време би имао највише ефекта.

#### **5.4. Утицај социодемографских и клиничких карактеристика на параметре редокс баланса у испитиваним групама**

Уочено је да су маркери ОС како иницијално, тако и након 52. недеље лечења, већи код жена у односу на мушкарце, док та разлика није примећена када су у питању параметри антиоксидационе заштите (График 22, Табела 17). У бројним истраживањима је доказано да жене са аутоимуним болестима имају значајно више нивое ОС у поређењу са здравим женским контролама и мушким пацијентима са истим патолошким стањима, као што су коронарна и неуродегенеративна болест, атеросклероза и неколико врста карцинома, као и Паркинсонова и Алцхајмерова болести. Пол је повезан са разликама у клиничкој презентацији, почетку, прогресији и исходу одређених аутоимуних болести. Укратко, жене имају јаче ћелијске и хуморалне имунолошке реакције у поређењу са мушкарцима, а полни хормони су вероватно делимично одговорни за већу појаву аутоимуних поремећаја код жена. Утврђено је да полни хормони (нпр. естроген) имају имуномодулаторна својства и утичу на урођене и адаптивне имуне ћелије, презентацију антигена, секрецију цитокина и стварање аутоантитела [184], тако да и полно специфичне разлике у вредностима ОС у патофизиологији псоријазе треба узимати у разматрање.

Свакако је очекивано да године живота пацијената утичу на повећање ОС, а смањење антиоксидационе заштите, што је примећено и код пацијената са псоријазом, а идентичан образац је примећен и након примењених терапијских протокола (График 23, Табела 18). Исто се може рећи и за трајање болести код пацијената са псоријазом, дошло се до резултата да су параметри ОС значајно већи, а антиоксидационе заштите значајно мањи између пацијената којима болест траје дуже од 10 година и оних којима траје краће од 10 година, како пре, тако и након 52. недеље лечења (График 24, Табела 19). Није искључиво тако, али је логично и да старији пацијенти имају дуже трајање болести, што потврђује претходно изнете чињенице. Бројна ранија истраживања су сложна у оцени да се оксидациони стрес повећава током година, па је усвојен и термин *age-related disease* за бројна аутоимуна стања, а свакако и да дужина трајања болести утиче на формирање једне нове редокс равнотеже у организму [185].

Очекивало би се да редовно или повремено конзумирање алкохола или кафе код пацијената са псоријазом доводи до повећања параметара ОС и поремећаја антиоксидационе заштите, али занимљиво да конзумирање и једног и другог нема никаквог утицаја на редокс равнотежу, како пре увођења терапије, тако и након примењених терапијских процедура (Графици 25 и 26 и Табеле 20 и 21). Са друге стране, пушачи имају знатно више параметре ОС, а знатно смањену антиоксидациону заштиту међу пацијентима са псоријазом, како пре увођења терапије (График 27), тако и након примењених терапијских процедура (Табела 22). Већ поменута *Mendelian* рандомизована студија [166] је показала да пушење има велики утицај како на развој псоријазе, тако и на појаву релапса и одржавање хроничног инфламаторног процеса, али да повремено, умерено конзумирање алкохола нема већег утицаја на развој и одржавање инфламаторног процеса код псоријазних пацијената, а тако и студија *BarreaL* и сарадника која се бавила утицајем конзумирања кафе је установила да конзумирање до 3 шољице кафе дневно има чак позитиван ефекат на смањење инфламације, али конзумирање више од 4 шољице дневно има супротан ефекат и још повећава могућност појаве коморбидитета [167].

Са психолошке стране гледано, стабилан брак и потомство имају велики позитиван утицај на квалитет живота пацијената са псоријазом, што је доказано у неколико студија [4, 27, 50, 168]. Исто тако, доказано је да пацијенти са нижим образовним нивоом, запослени на тежим физичким пословима и са нижим примањима имају већу вероватноћу да имају умерену до тешку псоријазу [169]. Међутим, у овој студији је установљено да брачни статус и степен образовања код пацијената са псоријазом немају никаквог утицаја на редокс равнотежу, како пре увођења терапије (Графици 28 и 29), тако и након примењених терапијских процедура (Табеле 23 и 24).

Многи аутори који су се бавили темом оксидационог стреса увидели су да би теоријски смањење формирања слободних радикала требало да буде ефикасније од покушаја да се неутралишу слободни радикали након њихове производње. Ово се свакако предлаже код адултних особа променом животних навика у смислу смањења или престанка пушења, ограничења калорија, ограничена употреба алкохола и кафе, вежбањем које повећава мишићне нивое супероксид дисмутазе, глутатион пероксидазе и смањује глутатион, затим избегавање стреса, побољшање личног задовољства и слично [147, 148].

Поредећи параметре ОС и *ADS* између пацијената са псоријазом који имају или немају чланове породице оболеле од псоријазе, показано је да позитивна породична анамнеза нема никаквог утицаја на редокс баланс, како пре почетка лечења (График 30), тако и након 52. недеље лечења (Табела 25). За настанак псоријазе дефинитивно постоји јасна генетска предиспозиција, али је ипак веома јак утицај спољашњих фактора средине, што се види и на примеру редокс равнотеже [7, 22-24]. Насупрот томе, пацијенти са псоријазом који имају било који придружени коморбидитет имају знатно више параметре ОС, а знатно смањену *ADS* у поређењу са пацијентима који болују само од псоријазе, како пре увођења терапије (График 31.), тако и након примењених терапијских процедура (Табела 26). Слично важи и за пацијенте са псоријазом који имају реуматолошких манифестација (било дијагностикован псоријазни артритис или само артралгију без јасно испољене болести) (График 32 и Табела 27). Псоријаза као хронична болест се препознаје као фактор ризика за развој многих патолошких стања, пре свега псоријазног артритиса, а након тога кардиоваскуларних поремећаја, метаболичког синдрома, развоја малигнитета, као и психијатријских болести [4, 7, 8, 21, 28], због чега је и очекивано да је код пацијената са коморбидитетом повећан оксидациони стрес и смањена антиоксидациона заштита.

# VI

# ЗАКЉУЧЦИ

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

- Све примењене системске терапијске процедуре (*MTX* и биолошка терапија) довеле су до побољшања клиничке слике болести
- Најбоље клиничко побољшање болести на основу *PASI* и *BSA* скорa показали пацијенти на *Secukinumab*-у, а најслабије пацијенти на *MTX*
- Код свих испитаника је примењено евидентно побољшање реуматских тегоба на основу *EARP* скорa након иницијалних 16. недеља лечења, са том разликом што пацијенти на *MTX* и *Ustekinumab*-у одржавају тренд побољшања током времена праћења, док пацијенти на *Secukinumab*-у имају скоро идентичан скор током времена
- Потврђено је скоро идентично драстично побољшање квалитета живота свих лечених пацијената на основу *DLQI* скорa, неvezано за примењену терапијску опцију
- Најзначајније промене у редокс балансу болесника са псоријазом повезане су са вредностима активности  $O_2$ - и *SOD*
- Све примењене терапијске опције изазвале су смањење вредности  $O_2$ -, *MTX* и *Ustekinumab* су изазвали и благо смањење *TBARS*, док ни једна терапијска опција нема утицаја на вредности  $H_2O_2$  и  $NO_2$ - током времена праћења
- *Ustekinumab* утиче на повећање вредности свих мерених параметара антиоксидационе заштите (*SOD*, *CAT*, *GSH*), *Secukinumab* је утицао само на повећање *SOD*, на *CAT* и *GSH* нема утицаја, док је *MTX* напротив изазвао смањење активности свих ових параметара током периода праћења
- Поредићи са контролном групом здравих испитаника, пацијенти са псоријазом имају веће вредности  $O_2$ - и  $H_2O_2$ , а мање *SOD* и *CAT*, док су вредности *TBARS*,  $NO_2$ - и *GSH* скоро идентичне
- Маркери *OC* су већи код жена у односу на мушкарце са псоријазом, док та разлика није примењена када су у питању параметри антиоксидационе заштите
- *OC* је већи, а *ADS* мања код старијих пацијената са псоријазом, код којих болест дуже траје, код пацијената са коморбидитетима и код пушача, док конзумирање алкохола и кафе, позитивна породична анамнеза, брачни и образовни статус немају утицаја на редокс равнотежу код псоријазе



# **VII**

# **ЛИТЕРАТУРА**

## 7. ЛІТЕРАТУРА

1. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021; 397(10281): 1301-15.
2. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21(3): 170-3.
3. World Health Organization. Global report on psoriasis. World Health Organization, 2016. [[Google Scholar](#)]
4. Bu J, Ding R, Zhou L, Chen X, Shen E. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. *Front Immunol*. 2022; 13: 880201.
5. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(5): 4901.
6. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100(3): adv00030.
7. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 4347.
8. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018; 102(5S): 6-12.
9. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(4-5): 490-95.
10. Marcus K. Psoriasis Universalis. (Dermatitis Exfoliativa). *Acta Derm Venereol*. 1920; 1: 291.
11. Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol*. 1988; 119: 445–61.
12. Ingram JT. The approach to psoriasis. *Br Med J*. 1953; 2: 591–94.
13. Baker BS. From Arsenic to Biologicals: A 200 Year History of Psoriasis. Beckenham, England: Garner Press; 2008. [[Google Scholar](#)]
14. Alderson HE. Heliotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 1923; 8: 79–80.
15. Goeckerman WH. Treatment of psoriasis. *Northwest Med*. 1925; 24: 229.
16. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100(3): adv00032.
17. Al Qassimi S, Al Brashdi S, Galadari H, Hashim MJ. Global burden of psoriasis - comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017. *Int J Dermatol*. 2020; 59(5): 566-71.
18. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM; Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020; 369: m1590.
19. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(2): 205-12.
20. Ji C, Wang H, Bao C, Zhang L, Ruan S, Zhang J, Gong T, Cheng B. Challenge of Nail Psoriasis: An Update Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 61(3): 377-402.
21. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1): 59.
22. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med*. 2020; 27(3): 335-42.
23. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100(3): adv00030.
24. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*. 2020; 99(1): 2-8.

25. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis*. 2018; 102(5S): 18-20.
26. Diani M, Cozzi C, Altomare G. Heinrich Koebner and His Phenomenon. *JAMA Dermatol*. 2016; 152(8): 919.
27. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol*. 2018; 57(10): 1165-72.
28. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020; 323(19): 1945-60.
29. Zhou S, Yao Z. Roles of Infection in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(13): 6955.
30. Lo Y, Tsai TF. Updates on the Treatment of Erythrodermic Psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*. 2021; 11: 59-73.
31. Romiti R, Hirayama ALDS, Arnone M, Magalhães RF. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch). *An Bras Dermatol*. 2022; 97(1): 63-74.
32. Abdelhafez MMA, Ahmed KAM, Mohd Daud MNB, Jeffree MS, Kadir F, Baharuddin DMP, et al. Impetigo herpetiformis: A rare pregnancy-specific dermatosis. *Obstet Med*. 2023; 16(1): 5-8.
33. de Waal AC, van de Kerkhof PC. Pustulosis palmoplantaris is a disease distinct from psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2011; 22(2): 102-5.
34. Chularojanamontri L, Rattanakorn K, Julanon N, Chuamanochan M, Griffiths CEM. Acrodermatitis continua of Hallopeau and generalised pustular psoriasis: Should they be the same or different entities? *Exp Dermatol*. 2023. doi: 10.1111/exd.14805. Epub ahead of print.
35. Frew JW, Murrell DF. Highly Resistant Acrodermatitis Continua of Hallopeau and Pustular Psoriasis. *Skin Appendage Disord*. 2017; 3(4): 179-81.
36. Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9: 7.
37. Roett MA. Genital Ulcers: Differential Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020; 101(6): 355-61.
38. Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23(Suppl 1): 13-19.
39. Orsmond A, Bereza-Malcolm L, Lynch T, March L, Xue M. Skin Barrier Dysregulation in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(19): 10841.
40. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patrì A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(8): 1893-1901.
41. Ogdie A, Shin DB, Love TJ, Gelfand JM. Body surface area affected by psoriasis and the risk for psoriatic arthritis: a prospective population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022; 61(5): 1877-84.
42. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, Blauvelt A; International Psoriasis Council Board Members and Councilors. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(1): 117-22.
43. Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, Caimmi C, Confente S, Girolomoni G, et al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(11): 2058-63.
44. Khan JM, Rathore MU, Tahir M, Abbasi T. Dermatology Life Quality Index In Patients Of Psoriasis And Its Correlation With Severity Of Disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020; 32(1): 64-67.
45. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(2): 206-12.

46. Gao N, Kong M, Li X, Zhu X, Wei D, Ni M, et al. The Association between Psoriasis and Risk of Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Analysis. *Front Immunol.* 2022; 13: 918224.
47. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018; 36(1): 21-28.
48. Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M. Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19(3): 363-75.
49. Domingo S, Solé C, Moliné T, Ferrer B, Cortés-Hernández J. MicroRNAs in Several Cutaneous Autoimmune Diseases: Psoriasis, Cutaneous Lupus Erythematosus and Atopic Dermatitis. *Cells.* 2020; 9(12): 2656.
50. Hedemann TL, Liu X, Kang CN, Husain MI. Associations between psoriasis and mental illness: an update for clinicians. *Gen Hosp Psychiatry.* 2022; 75: 30-37.
51. Espinoza LR. The History of Psoriatic Arthritis (PsA): From Moll and Wright to Pathway-Specific Therapy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20(10): 58.
52. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, et al. The CLASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria--a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol.* 2012; 39(1): 154-6.
53. Whitley SK, Li M, Kashem SW, Hirai T, Igyártó BZ, Knizner K, et al. Local IL-23 is required for proliferation and retention of skin-resident memory T<sub>H</sub>17 cells. *Sci Immunol.* 2022; 7(77): eabq3254.
54. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018; 201(6): 1605-13.
55. Hu Y, Chen Y, Chen Z, Zhang X, Guo C, Yu Z, et al. Dysregulated Peripheral Invariant Natural Killer T Cells in Plaque Psoriasis Patients. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 9: 799560.
56. van de Kerkhof PC. From Empirical to Pathogenesis-Based Treatments for Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2022; 142(7): 1778-85.
57. Kamata M, Tada Y. Dendritic Cells and Macrophages in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol.* 2022; 13: 941071.
58. Chiang CC, Cheng WJ, Korinek M, Lin CY, Hwang TL. Neutrophils in Psoriasis. *Front Immunol.* 2019; 10: 2376.
59. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis.* 2022; 13(1): 81.
60. Medovic MV, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Jeremic NS, Jeremic JN, Bolevich SB, et al. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022: 2249834.
61. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet.* 2021; 397(10275): 754-66.
62. Lopez DV, Kongsbak-Wismann M. Role of IL-22 in homeostasis and diseases of the skin. *APMIS.* 2022; 130(6): 314-22.
63. Lwin SM, Snowden JA, Griffiths CEM. The promise and challenges of cell therapy for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2021; 185(5): 887-98.
64. Diotallevi F, Di Vincenzo M, Martina E, Radi G, Lariccia V, Offidani A, et al. Mesenchymal Stem Cells and Psoriasis: Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(23): 15080.
65. González C, Franco M, Londoño A, Valenzuela F. Breaking paradigms in the treatment of psoriasis: Use of botulinum toxin for the treatment of plaque psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020; 33(6): e14319.
66. Curcio A, Kontzias C, Gorodokin B, Feldman S, Kircik L. Patient Preferences in Topical Psoriasis Treatment. *J Drugs Dermatol.* 2023; 22(4): 326-32.

67. Stacey SK, McEleney M. Topical Corticosteroids: Choice and Application. *Am Fam Physician*. 2021; 103(6): 337-43.
68. Castela E, Archier E, Devaux S, Gallini A, Aractingi S, Cribier B, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(3): 47-51.
69. Zhao Y, Asahina A, Asawanonda P, Frez ML, Imafuku S, Hyun Kim D. Systematic review and practical guidance on the use of topical calcipotriol and topical calcipotriol with betamethasone dipropionate as long-term therapy for mild-to-moderate plaque psoriasis. *J Dermatol*. 2021; 48(7): 940-60.
70. Sehgal VN, Verma P, Khurana A. Anthralin/dithranol in dermatology. *Int J Dermatol*. 2014; 53(10): e449-60.
71. Statham BN, Ryatt KS, Rowell NR. Short-contact dithranol therapy--a comparison with the Ingram regime. *Br J Dermatol*. 1984; 110(6): 703-8.
72. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*. 2017; 28(8): 684-96.
73. Dattola A, Silvestri M, Bennardo L, Del Duca E, Longo C, Bianchi L, et al. Update of calcineurin inhibitors to treat inverse psoriasis: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2018; 31(6): e12728.
74. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*. 2018; 33(1): 173-80.
75. Campbell J. Safe and effective use of phototherapy and photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Br J Nurs*. 2020; 29(10): 547-52.
76. Trott J, Gerber W, Hammes S, Ockenfels HM. The effectiveness of PUVA treatment in severe psoriasis is significantly increased by additional UV 308-nm excimer laser sessions. *Eur J Dermatol*. 2008; 18(1): 55-60.
77. Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis: an evolving scenario. *Int J Dermatol*. 2014; 53(5): 525-38.
78. Chu S, Michelle L, Ekelem C, Sung CT, Rojek N, Mesinkovska NA. Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Arch Dermatol Res*. 2021; 313(6): 391-430.
79. Coates LC, Merola JF, Grieb SM, Mease PJ, Callis Duffin K. Methotrexate in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2020; 96: 31-35.
80. van Huizen AM, Sikkil R, Caron AGM, Menting SP, Spuls PI. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: an update of a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2022; 33(8): 3104-18.
81. Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol*. 2004; 150(67): 1-10.
82. Kodali N, Blanchard I, Kunamneni S, Lebwohl MG. Current management of generalized pustular psoriasis. *Exp Dermatol*. 2023; 32(8): 1204-18.
83. Pandey S, Tripathi P, Gupta A, Yadav JS. A comprehensive review on possibilities of treating psoriasis using dermal cyclosporine. *Drug Deliv Transl Res*. 2022; 12(7):1541-55.
84. Dickel H, Bruckner T, Höxtermann S, Dickel B, Trinder E, Altmeyer P. Fumaric acid ester-induced T-cell lymphopenia in the real-life treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(5): 893-905.
85. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(6): 1445-86.

86. Al-Dabagh A, Al-Dabagh R, Davis SA, Taheri A, Lin HC, Balkrishnan R, et al. Systemic corticosteroids are frequently prescribed for psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2014; 18(3): 195-99.
87. Li Y, Cao Z, Guo J, Li Q, Zhu W, Kuang Y, et al. Assessment of efficacy and safety of UV-based therapy for psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2022; 54(1): 159-69.
88. Trøstrup H, Riis PT, Heidenheim M, Bryld LE, Jemec GB. Long-term evaluation of climatotherapy for psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020; 33(3): e13432.
89. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020; 183(4): 628-37.
90. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(4): 1029-72.
91. Warren RB, Chalmers RJ, Griffiths CE, Menter A. Methotrexate for psoriasis in the era of biological therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33(5): 551-54.
92. Montolio Chiva L, Martínez Ferrer À, Mateu Puchades A, Campos Fernández C, Narváez García J, Alegre Sancho JJ. Psoriasis induced by biological therapy. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021; 17(8): 437-39.
93. Langley RG, Cherman AM, Gupta AK. Alefacept: an expert review concerning the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6(13): 2327-33.
94. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(11): 2297.
95. Gottlieb AB, Deodhar A, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Schreiber S, et al. Long-term Safety of Secukinumab over Five Years in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Update on Integrated Pooled Clinical Trial and Post-marketing Surveillance Data. *Acta Derm Venereol*. 2022; 102: adv00698.
96. Daudén E, de Lima GPG, Armesto S, Herrera-Acosta E, Vidal D, Villarasa E, et al. Multicenter Retrospective Study of Secukinumab Drug Survival in Psoriasis Patients in a Daily Practice Setting: A Long-Term Experience in Spain. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11(6): 2207-15.
97. Galica K, Lesiak A, Ciężyńska M, Noweta M, Bednarski I, Narbutt J. Effectiveness and safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis - a real life retrospective study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021; 38(6): 973-78.
98. Griffin L, Boggs J, Ramsay B, Hackett C, Ahmad K, Lynch M. Practical experience of secukinumab in the treatment of psoriasis: experience from a single centre. *Ir J Med Sci*. 2021; 190(2): 639-41.
99. Rosi E, Fastame MT, Di Cesare A, Prignano F. Targeting IL-17A for the treatment of pustular psoriasis: a comprehensive review. *Expert Opin Biol Ther*. 2022; 22(12): 1475-87.
100. Mateu-Puchades A, Santos-Alarcón S, Martorell-Calatayud A, Pujol-Marco C, Sánchez-Carazo JL. Erythrodermic psoriasis and secukinumab: Our clinical experience. *Dermatol Ther*. 2018; 31(4): e12607.
101. Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, Reich K, Deodhar AA, McInnes IB, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(4): 473-79.

102. Mastorino L, Dapavo P, Avallone G, Merli M, Cariti C, Rubatto M, et al. Biologic treatment for psoriasis in cancer patients: should they still be considered forbidden? *J Dermatolog Treat.* 2022; 33(5): 2495-2502.
103. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH; Ustekinumab MS Investigators. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2008; 7(9): 796-804.
104. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, Gasink C, Chakravarty SD, Farahi K, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. *Drug Saf.* 2019; 42(6): 751-68.
105. Gönülal M, Balcı DD, Öztürk A, Doğan S. Effectiveness and safety of ustekinumab for the treatment of psoriasis; six years of clinical experience. *J Dermatolog Treat.* 2023; 34(1): 2241941.
106. Acer E, İğrek A, Erdoğan HK, Saracoğlu ZN. Ustekinumab in psoriasis: Five-year real life experience from a single tertiary centre. *Dermatol Ther.* 2020; 33(2): e13224.
107. Galluzzo M, D'Adamio S, Silvaggio D, Lombardo P, Massaro A, Egan CG, et al. Ustekinumab treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: eight-year real-life experience. *Expert Opin Biol Ther.* 2020; 20(1): 95-104.
108. Miyachi H, Konishi T, Kumazawa R, Matsui H, Shimizu S, Fushimi K, et al. Treatments and outcomes of generalized pustular psoriasis: A cohort of 1516 patients in a nationwide inpatient database in Japan. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86(6): 1266-74.
109. Wang TS, Tsai TF. Clinical experience of ustekinumab in the treatment of erythrodermic psoriasis: a case series. *J Dermatol.* 2011; 38(11): 1096-99.
110. Pescitelli L, Dini V, Gisondi P, Loconsole F, Piaserico S, Piccirillo A, et al. Erythrodermic psoriasis treated with ustekinumab: an Italian multicenter retrospective analysis. *J Dermatol Sci.* 2015; 78(2): 149-51.
111. Halliwell B, Gutteridge JMC (2006) *Free Radicals in Biology and Medicine*, Ed 4. Clarendon Press, Oxford.
112. Sierra-Vargas MP, Montero-Vargas JM, Debray-García Y, Vizuet-de-Rueda JC, Loaeza-Román A, Terán LM. Oxidative Stress and Air Pollution: Its Impact on Chronic Respiratory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1):853.
113. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* 2006;141(2):312-22.
114. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact.* 1994;91(2-3):133-40.
115. Schramm A, Matusik P, Osmenda G, Guzik TJ. Targeting NADPH oxidases in vascular pharmacology. *Vascul Pharmacol.* 2012 May-Jun;56(5-6):216-31.
116. Guzik B, Sagan A, Ludew D, Mrowiecki W, Chwała M, Bujak-Gizycka B, Filip G, Grudzien G, Kapelak B, Zmudka K, Mrowiecki T, Sadowski J, Korbut R, Guzik TJ. Mechanisms of oxidative stress in human aortic aneurysms--association with clinical risk factors for atherosclerosis and disease severity. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2389-96.
117. Chen YR, Zweier JL. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. *Circ Res.* 2014;114(3):524-37.
118. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science.* 1978;201(4359):875-80.
119. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot.* 2003;91 Spec No:179-94.
120. Guo H, Qian H, Idris NM, Zhang Y. Singlet oxygen-induced apoptosis of cancer cells using upconversion fluorescent nanoparticles as a carrier of photosensitizer. *Nanomedicine.* 2010;6(3):486-95.

121. Nam TW, Ziegelhoffer EC, Lemke RA, Donohue TJ. Proteins needed to activate a transcriptional response to the reactive oxygen species singlet oxygen. *MBio*. 2013 Jan 8;4(1):e00541-12.
122. Gao W, Su Z, Liu Q, Zhou L. State-dependent and site-directed photodynamic transformation of HCN2 channel by singlet oxygen. *J Gen Physiol*. 2014;143(5):633-44.
123. Bugaj AM. Vascular targeted photochemotherapy using padoporfin and padeliporfin as a method of the focal treatment of localised prostate cancer - clinician's insight. *World J Methodol*. 2016;6(1):65-76.
124. Lamberti MJ, Vittar NB, Rivarola VA. Breast cancer as photodynamic therapy target: Enhanced therapeutic efficiency by overview of tumor complexity. *World J Clin Oncol*. 2014;5(5):901-7
125. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*. 1995;64:97-112.
126. Del Río LA, López-Huertas E. ROS Generation in Peroxisomes and its Role in Cell Signaling. *Plant Cell Physiol*. 2016. pii: pcw076.
127. Schrader M, Fahimi HD. Mammalian peroxisomes and reactive oxygen species. *Histochem Cell Biol*. 2004 Oct;122(4):383-93.
128. Rhee SG, Chae HZ, Kim K. Peroxiredoxins: a historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling. *Free Radic Biol Med*. 2005;38(12):1543-52.
129. Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiol Rev*. 2019;99(1):311-379.
130. Pautz A, Li H, Kleinert H. Regulation of NOS expression in vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(5):85-101.
131. Griesser M, Shah R, Van Kessel AT, Zilka O, Haidasz EA, Pratt DA. The Catalytic Reaction of Nitroxides with Peroxyl Radicals and Its Relevance to Their Cytoprotective Properties. *J Am Chem Soc*. 2018;140(10):3798-3808.
132. Aguilar Diaz De Leon J, Borges CR. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *J Vis Exp*. 2020;(159):10.3791/61122.
133. Lü JM, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med*. 2010;14(4):840-60.
134. Losada-Barreiro S, Sezgin-Bayindir Z, Paiva-Martins F, Bravo-Díaz C. Biochemistry of Antioxidants: Mechanisms and Pharmaceutical Applications. *Biomedicines*. 2022;10(12):3051.
135. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*. 1990;280(1):1-8.
136. Bowler C, Van Montagu M, Inze D. Superoxide dismutase and stress tolerance. *Annual Review of Plant Biology*. 1992;43:83-116.
137. Klug D, Rabani J, Fridovich I. A direct demonstration of the catalytic action of superoxide dismutase through the use of pulse radiolysis. *J Biol Chem* 1972;247:4839-4842.
138. Bannister JV, Bannister WH, Rotilio G. Aspects of the structure, function, and applications of superoxide dismutase. *CRC Crit Rev Biochem*. 1987;22(2):111-80.
139. Miao L, St Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(4):344-56.
140. Marklund SL. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(24):7634-8.



141. Jung O, Marklund SL, Geiger H, Pedrazzini T, Busse R, Brandes RP. Extracellular superoxide dismutase is a major determinant of nitric oxide bioavailability: in vivo and ex vivo evidence from ecSOD-deficient mice. *Circ Res.* 2003;93(7):622-9.
142. Brown KA, Chu Y, Lund DD, Heistad DD, Faraci FM. Gene transfer of extracellular superoxide dismutase protects against vascular dysfunction with aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(6):H2600-5.
143. Zamocky M, Furtmüller PG, Obinger C. Evolution of catalases from bacteria to humans. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(9):1527-48.
144. Pei J, Pan X, Wei G, Hua Y. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxidation. *Front Pharmacol.* 2023;14:1147414.
145. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med.* 2016;95:27-42.
146. Ramprasath T, Murugan PS, Kalaiarasan E, Gomathi P, Rathinavel A, Selvam GS. Genetic association of Glutathione peroxidase-1 (GPx-1) and NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1(NQO1) variants and their association of CAD in patients with type-2 diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2012;361(1-2):143-50.
147. Zheng X, Sawalha AH. The Role of Oxidative Stress in Epigenetic Changes Underlying Autoimmunity. *Antioxid Redox Signal.* 2022; 36(7-9):423–40.
148. Yang ML, Doyle HA, Clarke SG, Herold KC, Mamula MJ. Oxidative Modifications in Tissue Pathology and Autoimmune Disease. *Antioxid Redox Signal.* 2018; 29(14): 1415–31.
149. Pleńkowska J, Gabig-Cimińska M, Mozolewski P. Oxidative Stress as an Important Contributor to the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): 6206.
150. Dobrică EC, Cozma MA, Găman MA, Voiculescu VM, Găman AM. The Involvement of Oxidative Stress in Psoriasis: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(2): 282.
151. Blagov A, Sukhorukov V, Guo S, Zhang D, Eremin I, Orekhov A. The Role of Oxidative Stress in the Induction and Development of Psoriasis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2023; 28(6): 118.
152. Xu F, Xu J, Xiong X, Deng Y. Solidrosin inhibits MAPK, NF-κB, and STAT3 pathways in psoriasis-associated oxidative stress via SIRT1 activation. *Redox Rep.* 2019; 24(1): 70-74.
153. Müller G, Lübow C, Weindl G. Lysosomotropic beta blockers induce oxidative stress and IL23A production in Langerhans cells. *Autophagy.* 2020; 16(8): 1380–95.
154. Kalkan G, Seçkin HY, Benli İ, Akbaş A, Ateş Ö, Özyurt H, et al. Association of paraoxonase 1 (PON1) L55M and PON1 Q192R gene polymorphisms and risk of psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019; 154(3): 321-26.
155. Srivastava DSL, Jain VK, Verma P, Yadav JP. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and T1 genes and susceptibility to psoriasis disease: A study from North India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018; 84(1): 39-44.
156. Lee YS, Cheon IS, Kim BH, Kwon MJ, Lee HW, Kim TY. Loss of extracellular superoxide dismutase induces severe IL-23-mediated skin inflammation in mice. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(3): 732-41.
157. Ikonomidis I, Papadavid E, Makavos G, Andreadou I, Varoudi M, Gravanis K, et al. Lowering Interleukin-12 Activity Improves Myocardial and Vascular Function Compared With Tumor Necrosis Factor-α Antagonism or Cyclosporine in Psoriasis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(9): e006283.
158. Fan L, Zhou L. Anti-IL-23 exerted protective effects on cerebral ischemia-reperfusion injury through JAK2/STAT3 signaling pathway. *Molecular Biology Reports.* 2021; 48(4): 3475–84.

159. Becatti M, Urban ML, Taurisano G, Mannucci A, Barygina V, Pescitelli L, et al. Secukinumab reduces plasma oxidative stress in psoriasis: A case-based experience. *Dermatol Ther.* 2018; 31(5): e12675.
160. Schüler R, Brand A, Klebow S, Wild J, Veras FP, Ullmann E, et al. Antagonization of IL-17A Attenuates Skin Inflammation and Vascular Dysfunction in Mouse Models of Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2019; 139(3): 638-47.
161. Elango T, Dayalan H, Gnanaraj P, Malligarjunan H, Subramanian S. Impact of methotrexate on oxidative stress and apoptosis markers in psoriatic patients. *Clin Exp Med.* 2014; 14(4): 431-37.
162. Al Maruf A, O'Brien PJ, Naserzadeh P, Fathian R, Salimi A, Pourahmad J. Methotrexate induced mitochondrial injury and cytochrome c release in rat liver hepatocytes. *Drug Chem Toxicol.* 2018; 41(1): 51-61.
163. Akbulak O, Karadag AS, Akdeniz N, Ozkanli S, Ozlu E, Zemheri E, et al. Evaluation of oxidative stress via protein expression of glutathione S-transferase and cytochrome p450 (CYP450) isoenzymes in psoriasis vulgaris patients treated with methotrexate. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018; 37(2): 180-85.
164. Zimmerman MC, Clemens DL, Duryee MJ, Sarmiento C, Chiou A, Hunter CD, et al. Direct antioxidant properties of methotrexate: Inhibition of malondialdehyde-acetaldehyde-protein adduct formation and superoxide scavenging. *Redox Biol.* 2017; 13: 588-93.
165. Auclair C, Voisin E (1985). Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenvald RA (ed) *Handbook of methods for oxygen radical research.* CRC Press Une, Boca Raton, pp 123-132.
166. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979; 95:351-8.
167. Pick E, Keisari Y. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J Immunol Methods.* 1980; 38:161-70.
168. Auclair C, Voisin E (1985). Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenvald RA (ed) *Handbook of methods for oxygen radical research.* CRC Press Une, Boca Raton, pp 123-132.
169. Misra HP, Fridovich I (1972) The role of superoxide-anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 247:3170-3175
170. Beutler E (1982) Catalase. In: Beutler E (ed) *Red cell metabolism, a manual of biochemical methods.* Grune and Stratton, New York, pp 105-106
171. Hernández-Fernández CP, Carretero G, Rivera R, Ferrándiz C, Daudén E, de Cueva P, et al; the BIOBADADERM Study Group. Effect of Sex in Systemic Psoriasis Therapy: Differences in Prescription, Effectiveness and Safety in the BIOBADADERM Prospective Cohort. *Acta Derm Venereol.* 2021; 101(1): adv00354.
172. Wei J, Zhu J, Xu H, Zhou D, Elder JT, Tsoi LC, et al. Alcohol consumption and smoking in relation to psoriasis: a Mendelian randomization study. *Br J Dermatol.* 2022; 187(5): 684-91.
173. Barrea L, Muscogiuri G, Di Somma C, Annunziata G, Megna M, Falco A, et al. Coffee consumption, metabolic syndrome and clinical severity of psoriasis: good or bad stuff? *Arch Toxicol.* 2018; 92(5): 1831-45.
174. DI Altobrando A, Vara G, Filippi F, Sacchelli L, Patrizi A, Bardazzi F. The impact of psoriasis on marriage. *Ital J Dermatol Venerol.* 2022; 157(3): 235-39.
175. Bardazzi F, Tengattini V, Rucci P, Iommi M, Sacchelli L, Patrizi A, et al. Socio-economic status and severity of plaque psoriasis: a cross-sectional study in the metropolitan city of Bologna. *Eur J Dermatol.* 2019; 29(2): 197-202.
176. Al-Shehri SS. Reactive oxygen and nitrogen species and innate immune response. *Biochimie.* 2021; 181: 52–64.

177. Adam LN, Oraha AY, Shekha MS, Al-Habib OAM. Exploring nitric oxide as a crucial prognostic biomarker of coronary artery disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2023; 165: 106717.
178. Zhang J, Zhang Y, Yang Z, Cheng D, Zhang H, Wei L, et al. Inducible nitric oxide synthase-expressing myeloid-derived suppressor cells regulated by interleukin 35 contribute to the pathogenesis of psoriasis. *Front Immunol.* 2023; 14: 1091541.
179. Roghani M, Kalantari H, Khodayar MJ, Khorsandi L, Kalantar M, Goudarzi M, et al. Alleviation of Liver Dysfunction, Oxidative Stress and Inflammation Underlies the Protective Effect of Ferulic Acid in Methotrexate-Induced Hepatotoxicity. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 1933-41.
180. Hasan Khudhair D, Al-Gareeb AI, Al-Kuraishy HM, El-Kadem AH, Elekhrawy E, Negm WA, et al. Combination of Vitamin C and Curcumin Safeguards Against Methotrexate-Induced Acute Liver Injury in Mice by Synergistic Antioxidant Effects. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 866343.
181. Oztanir MN, Dogan MF, Turkmen NB, Taslidere A, Sahin Y, Ciftci O. Secukinumab Ameliorates Oxidative Damage Induced by Cerebral Ischemia-Reperfusion in Rats. *Turk Neurosurg.* 2022; 32(5): 732-39.
182. Sikar Aktürk A, Özdoğan HK, Bayramgürler D, Çekmen MB, Bilen N, Kıran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(7): 833-7.
183. Alba BK, Greaney JL, Ferguson SB, Alexander LM. Endothelial function is impaired in the cutaneous microcirculation of adults with psoriasis through reductions in nitric oxide-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018; 314(2): H343-H349.
184. Pan Z, Chang C. Gender and the regulation of longevity: implications for autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012; 11(6-7): A393-403.
185. Manolakou T, Verginis P, Boumpas DT. DNA Damage Response in the Adaptive Arm of the Immune System: Implications for Autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11): 5842.

## СКРАЋЕНИЦЕ

	Енглески	Српски	Значење
УВ		ултравиолетно	
САД		Сједињене Америчке Државе	
HLA	human leukocyte antigen		хумани леукоцитни антиген
AIDS	acquired immune deficiency syndrome		синдром стечене имунодефицијенције
BSA	Body surface area		Површина захваћености тела
Н	Head		глава
U	Upper extremity		горњи екстремитет (рука)
T	Trunk		труп
L	Lower extremity		доњи екстремитет (нога)
PASI	Psoriasis Area Severity Index		индекс процене тежине псоријазе по регијама на телу
EARP	Early Arthritis for Psoriatic patients		Рано препознавање артритиса код псоријазних пацијената
PsA		Псоријазни артритис	
DLQI	Dermatology Life Quality Index		индекс квалитета живота код кожных болести
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index		индекс процене тежине псоријазе на ноктима
CASPAR	The CIASSsification Psoriatic ARthritis		класификација псоријазног артритиса
IL		Интерлеукин	
NKT	Natural killer T		ћелије убице
INF		Интерферон	
Th	T helper		помоћничке Т ћелије
TNF	Tumor necrosis factor		фактор туморске некрозе
APC	Antigen presenting cells		антиген презентујуће ћелије
TGF	Transforming growth factor		трансформишући фактор раста
ПУВА		Псорален + ултравиолетно А зрачење	
ДНК		Дезоксирибонуклеинска	

		киеселина	
<b>MTX</b>	Methotrexat		метотрексат
<b>РНК</b>		Рибонуклеинска киеселина	
<b>ККС</b>		Комплетна крвна слика	
<b>АЛТ</b>		Аланин аминотрансфераза	
<b>АСТ</b>		Аспартат аминотрансфераза	
<b>ГГТ</b>		Гама глутамил транспептидаза	
<b>АЛП</b>		Алкална фосфатаза	
<b>HBs</b>		Хепатитис В вирус	
<b>Ag</b>	Antigen		антиген
<b>HCV</b>		Хепатитис С вирус	
<b>At</b>	Antibodies		антитела
<b>HIV</b>	Human immunodeficiency virus		вирус хумане имунодефицијенције
<b>РТГ</b>		Рентгенграфија	
<b>PPD</b>	purified protein derivative		пречишћени протеински дериват
<b>ТМ</b>		Телесна маса	
<b>s.c.</b>	Subcutaneous		субкутано
<b>IgG</b>	Immunoglobulin G		Имуноглобулин G
<b>OC</b>		Оксидациони стрес	
<b>ROS</b>	Reactive Oxygen Species		Реактивна кисеонична једињења
<b>RNS</b>	Reactive Nitrogen Species		Реактивна азотна једињења
<b>ADS</b>	Antioxydant Defence System		Антиоксидациони одбрамбени систем
<b>SOD</b>	Superoxide dismutase		супероксид дисмутаза
<b>CAT</b>	Catalase		каталаза
<b>GPx</b>	Glutatione peroxidase		глутатион пероксидаза
<b>GSH</b>	Glutatione		глутатион
<b>NF</b>	Nucleotide factor		нуклеотидни фактор
<b>МАРК</b>	Mitogen activated protein kinases		протеин киназе активирани митогеном

<b>STAT</b>	Signal transducer and activator of transcription	претварач сигнала и активатор транскрипције
<b>PON</b>	paraoxonase	параоксоназа
<b>HDL</b>	High density lipoprotein	липопротеин велике густине
<b>GSTs</b>	Glutathione S-transferase	Глутатион S-трансфераза
<b>JAK</b>	Janus kinase	Јанус киназа
<b>TBARS</b>	Thiobarbituric Acid Reactive Substances	Индекс липидне пероксидације
<b>NO</b>	Nitrogen oxid	Азот моноксид
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Superoxide radical	Супероксид анјон радикал
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Nitrogen dioxide	Азот диоксид
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hydrogen peroxide	Водоник пероксид
<b>УКЦ</b>		Универзитетски клинички центар
<b>NBT</b>	Nitro Blue Tetrazolium	Нитро тетразолијум плаво
<b>HRPO</b>	Horse Radish PerOxidase	Пероксидаза из коњске ротквице
<b>UST</b>	Ustekinumab	Устекинумаб
<b>SEC</b>	Secukinumab	Секукинумаб
<b>vs</b>	versus	против
<b>MDA</b>	Malonil dialdehyd	Малонил диалдеhid

## ПРИЛОГ 1

### Psoriasis area severity index (PASI)

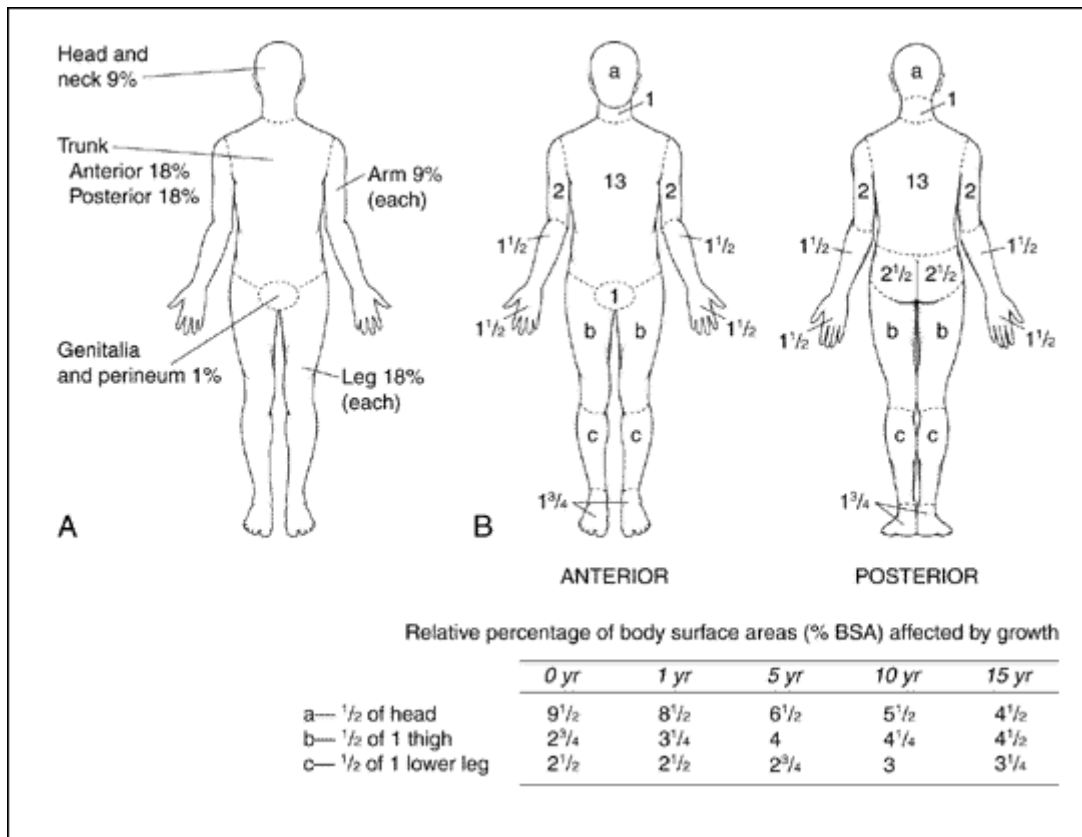
Plaque characteristic	Lesion score	Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Erythema	0 = None				
Induration/Thickness	1 = Slight				
	2 = Moderate				
Scaling	3 = Severe				
	4 = Very severe				
Add together each of the 3 scores for each body region to give 4 separate sums (A).					
<b>Lesion Score Sum (A)</b>					

Percentage area affected	Area score	Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
<b>Area Score (B)</b> <i>Degree of involvement as a percentage for each body region affected (score each region with score between 0-6)</i>	0 = 0%				
	1 = 1% - 9%				
	2 = 10% - 29%				
	3 = 30% - 49%				
	4 = 50% - 69%				
	5 = 70% - 89%				
	6 = 90% - 100%				
Multiply Lesion Score Sum (A) by Area Score (B), for each body region, to give 4 individual subtotals (C).					
<b>Subtotals (C)</b>					
Multiply each of the Subtotals (C) by amount of body surface area represented by that region, i.e. x 0.1 for head, x 0.2 for upper body, x 0.3 for trunk, and x 0.4 for lower limbs.					
<b>Body Surface Area</b>		<b>x 0.1</b>	<b>x 0.2</b>	<b>x 0.3</b>	<b>x 0.4</b>
<b>Totals (D)</b>					
Add together each of the scores for each body region to give the final PASI Score.					

PASI Score =

## ПРИЛОГ 2

### Body surface area (BSA)



Слика јавно доступна - US Department of Health and Human Services Chemical Hazards Emergency Medical Management. *Burn triage and treatment—thermal injuries*. [chemm.hhs.gov/burns.htm](http://chemm.hhs.gov/burns.htm) (приступљено 06.03.2024.)



### ПРИЛОГ 3

#### DERMATOLOŠKI INDEKS KVALITETA ŽIVOTA

Bolnički broj:

Datum:

DLQI

Ime:

Dijagnoza

Rezultat:

Cilj ovog upitnika je da izmeri koliko je problem na koži uticao na Vaš život TOKOM PROTEKLIH NEDELJU DANA. Molimo Vas da označite po jedan kvadratić za svako pitanje.

1.	Tokom proteklih nedelju dana, koliko vas je koža <b>svrbela, zatezala, bolela ili peckala?</b>	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri ste se zbog svoje kože osećali <b>zbunjeno ili upadljivo?</b>	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri Vas je stanje kože ometalo pri odlazanju u <b>kupovinu</b> ili staranju o kući ili <b>bašti?</b>	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije značajno <input type="checkbox"/>
4.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri je stanje kože uticalo na Vaše <b>odevanje?</b>	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije značajno <input type="checkbox"/>
5.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri je stanje kože uticalo na Vaše <b>društvene</b> ili <b>slobodne</b> aktivnosti?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije značajno <input type="checkbox"/>
6.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri Vam je stanje kože otežavalo bavljenje <b>sportom?</b>	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije značajno <input type="checkbox"/>
7.	Tokom proteklih nedelju dana, da li Vas je stanje kože sprečavalo da <b>radite</b> ili da <b>učite?</b>	da ne	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije značajno <input type="checkbox"/>
	Ako je odgovor "Ne", u kojoj meri Vam je tokom proteklih nedelju dana koža predstavljala problem pri <b>obavljanju posla</b> ili <b>učenju?</b>	Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri Vam je stanje kože stvaralo probleme sa <b>partnerom</b> ili bilo kojim od Vaših <b>bliskih prijatelja</b> ili <b>rođaka?</b>	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije značajno <input type="checkbox"/>
9.	Tokom proteklih nedelju dana, u kojoj meri Vam je stanje kože prouzrokovalo bilo kakve <b>seksualne poteškoće?</b>	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije značajno <input type="checkbox"/>
10.	Tokom proteklih nedelju dana, koliki problem Vam je predstavljalo <b>lečenje</b> kože, na primer tako što je njegoa primena stvarala nered u kući, ili Vam je oduzimala vreme?	veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije značajno <input type="checkbox"/>

Molimo Vas proverite da li ste odgovorili na SVAKO pitanje. Hvala Vam.

## ПРИЛОГ 4

**EARP (eng. *Early Arthritis for Psoriatic Patients questionnaire - Early PsA screening questionnaire*)** - upitnik od 10 pitanja razvijen je kako bi se olakšalo postavljanje dijagnoze psorijaznog artritisa (PsA) i njegovo razlikovanje od drugih oblika artritisa. EARP upitnikom može se postaviti sumnja na pojavu PsA kod bolesnika obolelih od psorijaze

- |   |       |
|---|-------|
| 1) Pacijent ima bolove u zglobovima   | DA/NE |
| 2) Pacijent ima potrebu da uzima lekove protiv bolova u zglobovima više od 2 puta nedeljno u poslednja 3 meseca | DA/NE |
| 3) Pacijent se budi noću zbog bola u leđima   | DA/NE |
| 4) Pacijent ima osećaj jutarnje ukočenosti zglobova duže od 30 min.   | DA/NE |
| 5) Pacijent ima jedan prst otečen i bolan duže od 3 dana  | DA/NE |
| 6) Pacijent ima bolove u ručnom zglobu ili zglobovima prstiju   | DA/NE |
| 7) Pacijent ima otok u ručnom zglobu ili zglobovima prstiju   | DA/NE |
| 8) Pacijent ima otok Ahilove tetive   | DA/NE |
| 9) Pacijent ima bolove u skočnom zglobu ili stopalu   | DA/NE |
| 10) Pacijent ima bolove u laktu i kuku  | DA/NE |

### Kada bolesnika uputiti reumatologu ?

Kada ima postavljenu dijagnozu PsO i Više od 3 odgovora "DA" na EARP upitnik

## ПРИЛОГ 5

### UPUĆIVANJE PACIJENTA NA KOMISIJU RFZO ZA ODOBRAVANJE BIOLOŠKE TERAPIJE ZA UMERENU I TEŠKU PSORIJAZU

Zdravstvena ustanova: \_\_\_\_\_

Filijala Republičkog Fonda: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Ime i prezime pacijenta: \_\_\_\_\_

LBO: \_\_\_\_\_

JMBG: \_\_\_\_\_

Datum rođenja: \_\_\_\_\_

Dijagnoza i šifra dijagnoze: \_\_\_\_\_

Lekar: \_\_\_\_\_

#### PODACI I NALAZI POTREBNI PRE ZAPOČINJANJA TERAPIJE BIOLOŠKIM LEKOM

Prethodno primenjena sistemska terapija:

METOTREKSAT	da	ne
ACITRETIN	da	ne
CIKLOSPORIN A	da	ne
PUVA	da	ne
DRUGO (navesti)	_____	

Razlog promene terapije (označiti) i navesti lek:

- Neefikasnost \_\_\_\_\_
- Neželjene reakcije \_\_\_\_\_
- Kontraindikacije \_\_\_\_\_
- Drugo (navesti) \_\_\_\_\_

PASI		DLQI		BSA		EARP	
------	--	------	--	-----	--	------	--

Anamneza i testiranje			komentar/nalaz/rezultat	
Znaci i simptomi aktivne tuberkuloze	da	ne		
QuatiFERON TB test; (RTG pluća po potrebi)	da	ne		
Hepatitis B, hepatitis C, HIV	da	ne		
Prethodna istorija maligne bolesti	da	ne		

Prisutnost maligne bolesti	da	ne	
Imunosupresija u poslednja 3 meseca	da	ne	
Psorijazni artritis	da	ne	
Inflamatorne bolesti creva (Kronova bolest, ulcerozni colitis)	da	ne	

Klinički pregled	komentar/nalaz/rezultat
Visina	
Težina	
Obim struka	
Krvni pritisak	
Kompletan pregled kože	

Analiza krvi	Datum	komentari/nalaz/rezultat
- KKS - Se - Renalna funkcija - Hepatogram - Lipidi - Glukoza - CRP		
Analiza urina Test na trudnoću (ako je relevantno)		

Lekar je razgovarao sa pacijentom o neželjenim efektima	Potpis:	Datum:
Rizik od infekcije, maligniteta. Savetovati izbegavanje žive vakcine 2 nedelje pre, u toku i 6 nedelja posle terapije		
Uključivanje u registar		
Saglasnost pacijenta:	Potpis:	Datum:

**Predlog terapije biološkim lekom ordinirajućeg lekara:** \_\_\_\_\_

Dodatno zapažanje/komentar ordinirajućeg lekara:

Potpis lekara:

\_\_\_\_\_

KOMISIJI REPUBLIČKOG FONDA ZA ZDRAVSTVENO OSIGURANJE ZA ODOBRAVANJE UPOTREBE  
LEKOVA ETANERCEPT, USTEKINUMAB I SEKUKINUMAB ZA LEČENJE UMERENO TEŠKIH DO TEŠKIH  
OBLIKA PSORIASIS IN PLACIBUS

**M I Š L J E N J E**

Pacijentu-osiguranom licu \_\_\_\_\_

JMBG \_\_\_\_\_, LBO \_\_\_\_\_

sa prebivalištem u \_\_\_\_\_, ul. \_\_\_\_\_

u svrhu lečenja od oboljenja Dg \_\_\_\_\_

neophodan je lek \_\_\_\_\_

pod internacionalnim nezaštićenim nazivom (INN) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
*Potpis i štambilj lekara*

*specijaliste dermatovenerologije*

\_\_\_\_\_  
*Potpis i štambilj lekara*

*specijaliste dermatovenerologije*

\_\_\_\_\_  
*Potpis i štambilj lekara*

*specijaliste dermatovenerologije*

Pečat zdravstvene ustanove

Datum: \_\_\_\_\_

## БИОГРАФИЈА

Марија (Владан) Медовић (девојачко Стојановић), специјалиста дерматовенерологије у Центру за дерматовенерологију, УКЦ Крагујевац, сарадник у настави на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Рођена је 06.01.1988. године у Ћуприји, где је завршила основну школу и средњу медицинску школу са одличним успехом. Диплому доктора медицине на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу стекла је у јулу 2013. Од августа 2020. године запослена у Центру за дерматовенерологију, УКЦ у Крагујевцу. Пре тога, у периоду од јуна 2014. до децембра 2015. године била на волонтерском стручном усавршавању у Ургентном центру, УКЦ Крагујевац, а од марта 2016. до јануара 2019. године радила као стручни сарадник у фармацеутским компанијама *Plus Pharmaceuticals* и *Krka-Farma*. Звање специјалисте дерматовенерологије је стекла септембра 2023. године. Од октобра 2020. године учествује у извођењу наставе на Факултету медицинских наука, прво као фацитатор, затим као сарадник у настави на предмету Дерматовенерологија.

Аутор је или коаутор у укупно 10 научно истраживачких радова који су објављени у стручним часописима и зборницима конгреса, како међународног, тако и националног значаја. Од тога је 7 стручно–научних радова публиковано у целини, од чега је у 3 рада први аутор, а у 1 кореспондирајући аутор. Има укупно 6 радова на *SCI* листи.

Члан Удружења дерматовенеролога Србије од октобра 2020. године.

Тренутно учесник једног јуниор пројекта на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Удата, мајка два женска детета.

Најзначајније референце:

1. **Medovic MV**, Milicic VM, Ravic Nikolic AB, Ristic GJ, Medovic RH, Nikolic MR, Stojanovic AZ, Bolevich SB, Bondarchuk GN, Gorbunov AA, Mitrovic S, Jakovljevic VL, Srejovic IM. *Effects of different therapeutic approaches on redox balance in psoriatic patients*. *Biomedicines*. 2024; 12(3): 587. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030587>:

2. **Medovic MV**, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Jeremic NS, Jeremic JN, Bolevich SB, Ravic Nikolic AB, Milicic VM, Srejovic IM. *Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches*. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022: 2249834. DOI: 10.1155/2022/2249834.

3. **Stojanovic M**, Zivkovic V, Srejovic I, Jakovljevic V, Jeremic N, Djuric D. *The role of hydrogen sulfide in homocysteine-induced cardiodynamic effects and oxidative stress markers in the isolated rat heart*. *Physiol Int*. 2016; 103(4): 428-438. DOI: 10.1556/2060.103.2016.4.3.

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Ефекти различитих терапијских модалитета на оксидациони статус пацијената са псоријазом“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 20.03.2024. године,

  
потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

„Ефекти различитих терапијских модалитета на оксидациони статус пацијената са  
псоријазом“

истоветне.

У Крагујевцу, 20.03.2024. године,

  
потпис аутора



**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Марија Медовић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Ефекти различитих терапијских модалитета на оксидациони статус пацијената са псоријазом“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- ⑥ Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 20.03.2024. године,

  
потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>