



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Мирјана (Драган) Бакић

**КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА ИМУНСКОГ ОДГОВОРА
И ОКСИДАТИВНОГ СТРЕСА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА
ПСОРИЈАЗОМ И АТОПИЈСКИМ ДЕРМАТИТИСОМ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2023.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Mirjana (Dragan) Bakić
**COMPARATIVE ANALYSIS OF IMMUNE RESPONSE
AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH
PSORIASIS AND ATOPIC DERMATITIS**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2023.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:

Проф. Др Весна Караниколић, ванредни професор, Универзитет у Нишу, Медицински факултет

Наслов:

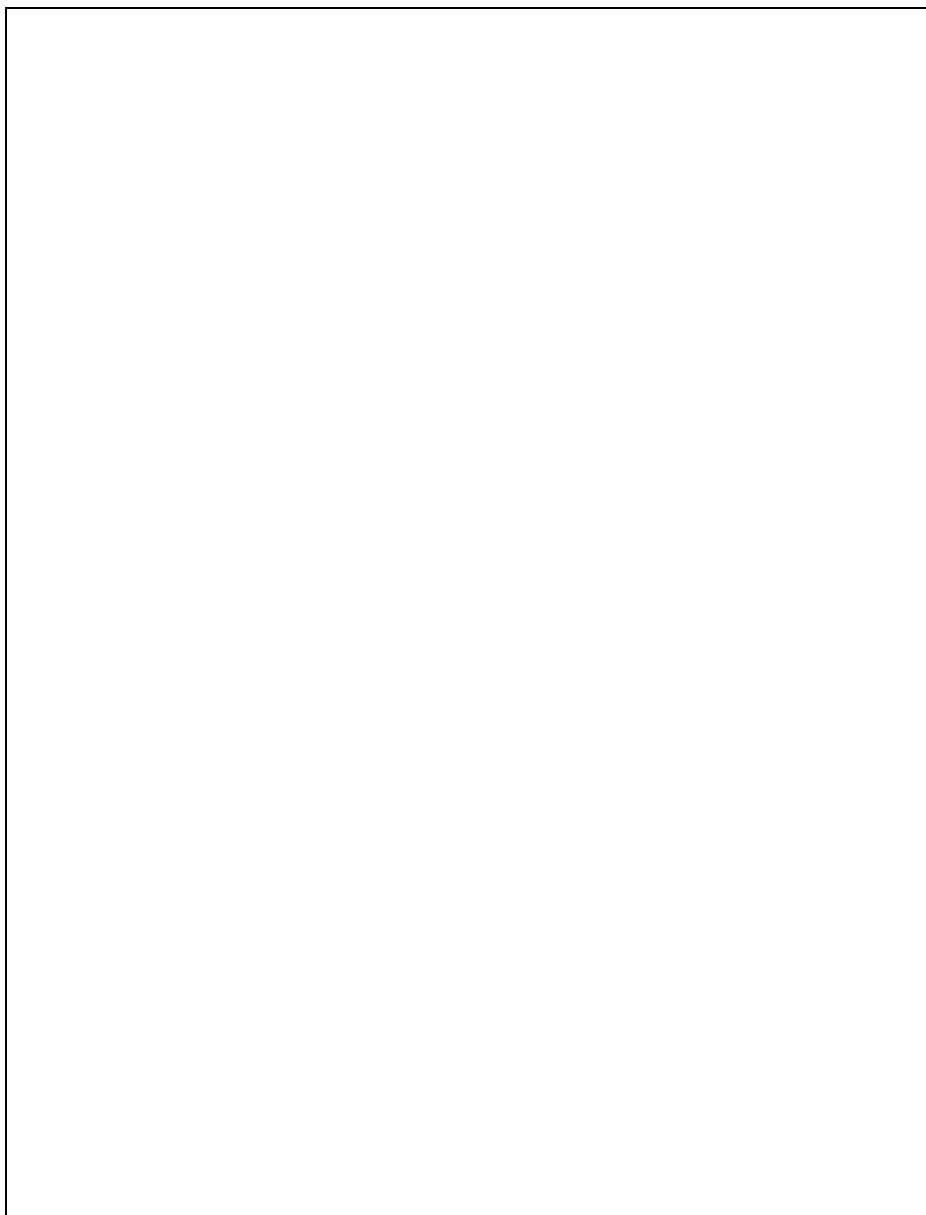
Компаративна анализа имунског одговора и оксидативног стреса код пацијената са псоријазом и атопијским дерматитисом

Резиме:

Циљ: Псоријаза и атопијски дерматитис су хронична инфламаторна, имунски посредована обољења код којих постоји активација Th22 Т-ћелија и Th1 пута са повећаном производњом IL-22 и IFN- γ . Значајну улогу у патогенези PsO и AD има оксидативни стрес, стога се циљ нашег истраживања састојао из компаративне анализе имунског одговора цитокина, протеинских и непротеинских медијатора запаљења и оксидативног стреса за оба обољења. У том смислу испитивали смо могућност детектовања довољно осетљивог и специфичног биомаркера који би могао да укаже на присуство једног од два патофизиолошка ентитета који су предмет овог истраживања, као и детектовања биомаркера или групе биомаркера (модела) који би омогућили предикцију присуства коморбидитета код одређених болесника, као и предикцију високих вредности тежине клиничке слике код псоријазае, као и утицаја на квалитет живота пацијената

оболелих од псоријазе и атопијског дерматитиса. **Методологија:** Код 80 пацијената су вршена антропометријска мерења, процена тежина клиничке слике, као и узорковање крви за биохемијске и хематолошке анализе на основу којих су одређивани целуларни параметри и индекси активације имунског одговора, протеини акутне фазе, цитокини IL-22 и IFN- γ , маркери оксидативног и нитрозативног стреса, као и маркери системске инфламације. **Резултати:** Као маркер раздвајања псоријазе и атопијског дерматитиса, детектован је ензим каталаза. Антиоксидативни скор је показао дијагностичку тачност у предвиђању ризичних вредности тежине клиничке слике псоријазе и утицаја на квалитет живота. Одређене групе биомаркера су детектоване као предиктори типа болести, предиктори присуства коморбидитета, као и предиктори високих вредности индекса квалитета живота пацијената. **Закључак:** Наши резултати указују да ензим каталаза има добру дијагностичку тачност у раздвајању болесника са AD од болесника са PsO. Такође, детектовани су биомаркери као предиктори типа болести, предиктори коморбидитета и предиктори високих вредности индекса квалитета живота пацијената код обе болести. Није утврђено постојање статистички значајне разлике у концентрацији маркера инфламације, CRP, нових инфламаторних индекса изведених из хематолошких параметара (NLR и Tr/Ly однос), као ни имунолошких маркера, IFN- γ и IL-22.

Потребне су будуће, лонгитудиналне студије које ће укључити већи број испитаника како би потврдили наше резултате и утврдили најпоузданије дијагностичке и прогностичке биомаркере за PsO и AD.



Научна област:

Медицина

Научна
дисциплина:

Дерматовенерологија

Кључне речи:

Псоријаза, атопијски дерматитис, инфламација, оксидативни
стрес, цитокини

УДК:

616.5-053.2:577.1(043.3)

CERIF
класификација:

Б 630

Тип лиценце
Креативне
заједнице:

Одабрани тип лиценце. **CC BY-NC-ND**

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Vesna Karanikolić, Associate Professor University of Niš, Medical faculty

Title:

Comparative analysis of immune response and oxidative stress in patients with psoriasis and atopic dermatitis

Abstract:

Aim: Psoriasis (PsO) and atopic dermatitis (AD) are chronic inflammatory, immune-mediated diseases characterized by activation of Th22 T-cells and the Th1 pathway with increased production of IL-22 and IFN- γ . Oxidative stress plays a significant role in the pathogenesis of PsO and AD. Therefore, the aim of our research was to perform a comparative analysis of the immune response of cytokines, protein and non-protein mediators of inflammation and oxidative stress for both diseases. In line with this, we investigated the possibility of detecting a sufficiently sensitive and specific biomarker that could indicate the presence of one of the two pathophysiological entities that are the subject of this research, as well as the detection of a biomarker or a group of biomarkers (models) that would enable the prediction of the presence of comorbidities in certain patients, and the prediction of high values of the severity of the clinical picture in psoriasis, as well as the impact on the quality of life of patients affected by psoriasis and atopic dermatitis. **Methodology:** Eighty patients underwent anthropometric measurements, evaluation of the severity of the clinical picture, as well as blood sampling for biochemical and hematological analyzes, on the basis of which cellular parameters and indices of immune response activation, acute phase proteins, cytokines IL-22 and IFN- γ , markers of oxidative stress, as well as markers of systemic inflammation were determined. **Results:** Catalase enzyme was detected as a marker for distinguishing between psoriasis and

atopic dermatitis. The antioxidant score showed diagnostic accuracy in predicting the risk values of the severity of the clinical picture of psoriasis and the impact on the quality of life. Certain groups of biomarkers were detected as predictors of the type of disease, predictors of the presence of comorbidities, as well as predictors of high values of the quality of life index of the examined patients. **Conclusion:** Our results indicate that catalase enzyme has good diagnostic accuracy in separating patients with AD from patients with PsO. Also, biomarkers were detected as predictors of the type of disease, comorbidity, and high values of the quality of life index of patients in both diseases. No statistically significant difference was found in the concentration of the inflammation marker, CRP, new inflammatory indices derived from hematological parameters (NLR and Tr/Ly ratio), and immune markers, IFN- γ and IL-22.

Further longitudinal studies involving a greater number of subjects are needed to confirm our results and determine the most reliable diagnostic and prognostic biomarkers for PsO and AD.



Scientific Field:

Medicine

Scientific Discipline:

Dermatovenerology

Key Words:

Psoriasis, Atopic dermatitis, inflammation, oxidative stress, cytokines

UDC:

616.5-053.2:577.1(043.3)

CERIF
Classification:

**For example: H 100 Documentation, information, librarianship, archives
B630**

Creative
Commons
License Type:

Selected License Type. For example: CC BY-NC-ND

САДРЖАЈ

1	УВОД.....	1
1.0.	Епидемиологија и клиничка слика псоријазе.....	2
1.1.	Епидемиологија и клиничка слика атопијског дерматитиса.....	10
1.2.	Патогенетски механизам псоријазе.....	16
1.3.	Патогенетски механизам атопијског дерматитиса.....	19
1.4.	Улога оксидативног стреса и инфламације у псоријази и атопијском дерматитису.....	22
1.5.	Коморбидитети у псоријази и атопијском дерматитису ...	25
1.6.	Дијагноза и процена тежине клиничке слике псоријазе....	27
1.7.	Дијагноза и процена тежине клиничке слике атопијског дерматитиса.....	31
1.8.	Терапија псоријазе.....	33
1.9.	Терапија атопијског дерматитиса.....	35
2.	ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА.....	37
3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	38
	Материјал.....	39

Методе.....	39
4. РЕЗУЛТАТИ.....	44
5. ДИСКУСИЈА.....	89
6. ЗАКЉУЧАК.....	101
7. ЛИТЕРАТУРА.....	103

Биографија

Основни подаци

Име и презиме: Мирјана Бакић

Датум и место рођења: 02.10.1976. год.

Образовање: Дипломирала на Медицинском факултету у Нишу, 30.12.2002. године на студијском програму *Медицина* са просечном оценом 8.73 и оценом 10 на дипломском испиту. Обавила обавезан лекарски стаж и положила стручни испит 25.4.2003. године, са одличном оценом.

Заснива радни однос на Медицинском факултету у Нишу на предмету *Анатомија* 2007.-2009/10 године у звању *Асистент*. Завршила академске докторске студије на Медицинском факултету Универзитета у Нишу, одсек молекуларна медицина и одбранила докторску дисертацију под називом *Морфометријске и имунохистохемијске карактеристике парахипокамналне коре човека током процеса старења*, са оценом 10, 05.07.2013. године.

2009.године заснива стални радни однос на Клиници за дерматовенерологију КЦЦГ као клинички лекар, специјализацију из области дерматовенерологије уписала 2012. године на Медицинском факултету Универзитета у Нишу, завршила и положила специјалистички испит 25.12.2015. године, са одличном оценом (5).

У периоду од 2009-2012, ангажована као *Асистент* на предмету *Анатомија* на Медицинском факултету Универзитета у Подгорици, а у периоду од 2018-2023, ангажована као одговорни наставник на предмету *Анатомија* на Факултету за спорт у Никшићу.

Од 24.02.2021. обавља функцију директора Клинике за дерматовенерологију КЦЦГ у Подгорици.

Чланство: Члан је Удружења дерматовенеролога Црне Горе, Удружења медијских онколога Црне Горе, Лекарске коморе Црне Горе, представник дерматовенеролога Црне Горе у Европској Академији дерматовенеролога (EADV). Активни је учесник и предавач по позиву на бројним Конгресима дерматовенеролога у земљи и иностранству.

Листа изабраних публикација:

1. Bakić M, Klisić A, Karanikolić V. Comparative Study of Hematological Parameters and Biomarkers of Immunity and Inflammation in Patients with Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Medicina*. 2023;59, 1622.
2. Bakić M, Klisić A, Kocić G, Kocić H, Karanikolić V. Oxidative stress and metabolic biomarkers in patients with psoriasis. *J Med Biochem* 2023;42:1-9
3. Bakić M., Ratković M., Gledović B., Vujović B., Radunović D., Babić V., Prelević V. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis. *Acta dermatovenerologica Croatica*. 2018; Vol 26. No 1.
4. Bakić M., Jovanović I. Morphological features of corpora amylacea in human parahippocampal cortex during aging. *Acta Medica International* 2017; 4 (1): 25-31.
5. Bakić Marjan., Bakić Mirjana. Epidemiološka i klinička slika skabijesa na teritoriji Podgorice u desetogodišnjem periodu (2006-2015). *Materia Medica* 2016.vol.32, broj 3.
6. Bakić M., Jovanović I., Ugrenović S., Vasović Lj., Krstić M., Stefanović N., Pavlović M., Živković V. Parahippocampal corpora amylacea and neuronal lipofuscin in human aging. *Central European Journal of Medicine*. 2013; 8(6): 749-761.
7. Pavlović M, Jovanović I, Ugrenović S, Vasović Lj, Krstić M, Bakić M, Živković V, Stojanović V. Morphometric analysis of the human anterior pituitary's folliculostellate cells during the aging process. *Annals of Anatomy*; 195(2013)231-237.
8. Pavlović M, Jovanović I, Pavlović S, Stojanović V, Živković V, Bakić M, Kundalić B, Antić V. Morphometric study of connective tissue in the human pituitary during aging process. *Acta Facultatis Medicae Naissensis* 2013; 30(2):79-84.
9. Pavlović S., Zdravković D., Stefanović N., Pavlović M., Bakić M., Živković V., Anatomohistological characteristics of Meckel's diverticulum in human fetuses, *Vojnosanitetski pregled* 2008; 65(8): 606-11 <http://www.vma.mod.gov.rs/vsp/>
10. Živković V., Stefanović N., Đurović-Filipović T., Pavlović S., Stojanović V., Bakić M., Kundalić B., Pavlović M. Oblici akumulacije lipofuscina u ganglijskim ćelijama gornjeg vratnog gangliona kod čoveka <http://www.vma.mod.gov.rs/vsp/>
11. Bakić M. Uloga endotela u inflamaciji, *Acta Medica Medianae*, 2006, 45(4): 32-36
12. Bakić M., Patogenetski aspekti ateroskleroze, *Acta Medica Medianae*, 2007; 46(1): 25-29
13. Milosavljević N., Bakić M., The cohesive role of foreign language in students' adoption of medical knowledge-conjunction of classical learning and web-based learning, *Acta Medica Medianae*, 2008, 47(1): 32-36
14. Bakić M., Nefarmakološki koncept popravljanja endotelne disfunkcije, *Acta Medica Medianae*, 2007; 46(2): 63-67
15. Vuksanović-Božarić A., Abdić N., Bakić M., Ičević M. Angiografski prikaz kolateralne cirkulacije bolesnika sa oboljenjem aorto-ilijakalnog (M. Leriche) i femoro-poplitealnog segmenta. *Medicinski zapisi*, 2007, 62, 62-68

Компаративна анализа имунолошког одговора и оксидативног стреса код пацијената са псоријазом и атопијским дерматитисом

1. Увод

Псоријаза (*Psoriasis vulgaris*-PsO) и атопијски дерматитис (*Dermatitis atopica*-AD) су хронична инфламаторна, имунски посредована обољења која клинички показују различитост. Њихова преваленца у свету износи од 3-10% (1). Атопијски дерматитис показује већу учесталост у млађој животној доби од псоријазе, док код одраслих ове две болести имају сличну заступљеност. Међутим, ова два обољења деле неке заједничке карактеристике, као што су инфилтрација имунолошких ћелија у кожу, измењена експресија проинфламаторних цитокина, утицај генетских, и фактора околине (2). Код оба обољења, Т ћелије преко својих цитокина утичу на епидермалне кератиноците који мењају свој одговор на раст и диференцијацију и на тај начин утичу на главне делове свеукупног фенотипа болести. Псоријаза је болест коју у великој мери покренута Th17 Т-ћелијама које продукују IL-17, док је у основи AD Th2 компонента која стимулише продукцију IL-4 и IL-13. Међутим, код оба обољења постоји активација Th22 Т-ћелија и Th1 пута са повећаном производњом IL-22 и IFN- γ . AD је болест која се често повезује са повећаном продукцијом IgE, присутном алергијом или астмом, вероватно због повећане активације Th2, која у великој мери недостаје у псоријази. Стога се PsO и AD једним делом могу посматрати као одвојене болести са различитим молекуларним и клиничким фенотипом. Међутим, истакнута IL-17 компонента може постојати и код одређених форми AD, као и чињеница да је некада тешко клинички разликовати AD од PsO, те се ова два обољења могу посматрати преко спектра Т ћелијске активности које могу бити различито присутне и на тај начин формирати карактеристике преклапања болести (3). Неке студије су указале да AD и PsO могу да коегзистирају, а распрострањеност конкомитантне AD и PsO (ADPS) била је 1,3% укупне популације којима је дијагностикован AD или PsO (4). У литератури се наводи да оксидативни стрес поспешује Th2 поларизацију као и развој и погоршање AD, а инфламација која постоји код оба обољења генерише и висок ниво продуката оксидације протеина, као и продукте азот монооксида (5).

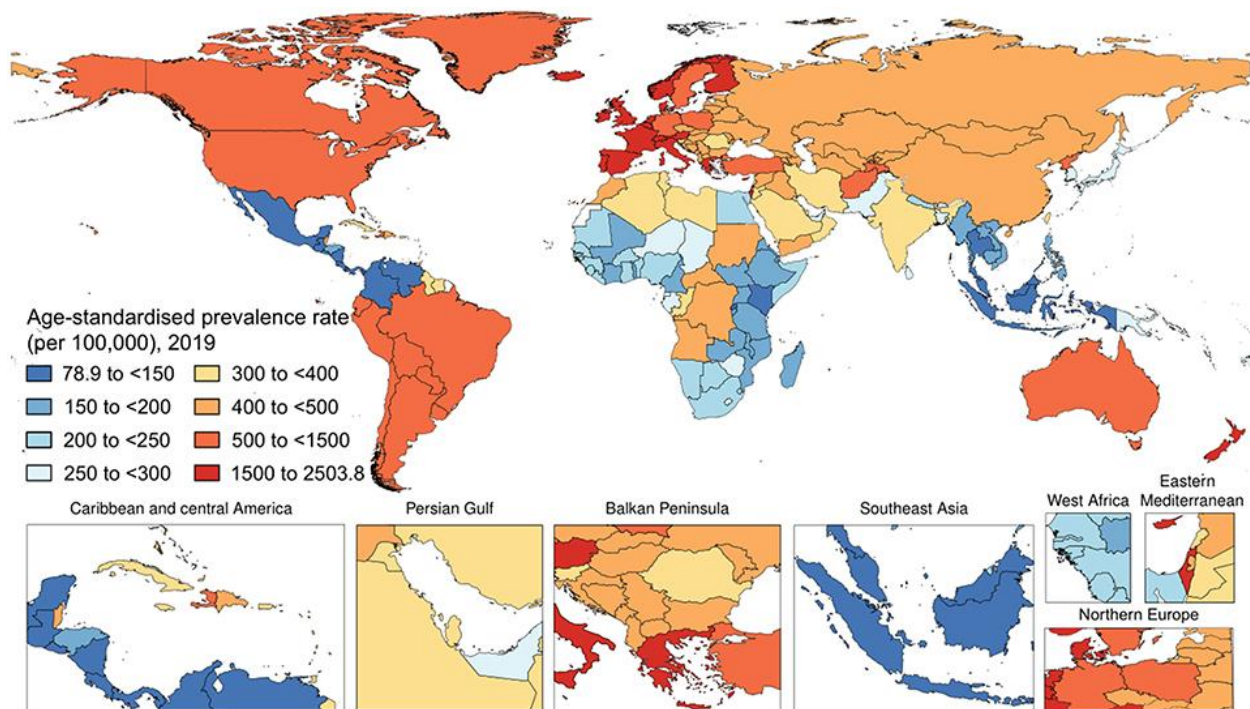
1.1. Епидемиологија и клиничка слика псоријазе

Псоријаза је имунски посредована болест непознате етиологије у чијој основи је поремећај диференцијације и пролиферације кератиноцита удружен са упалном ћелијском инфилтрацијом посебно Т-лимфоцита, макрофага и неутрофила (6). Процењује се да псоријаза погађа 1-3% популације у свету, а преваленца показује варијабилност и износи од 0,05-11,90% (7) (слика 1). Варијабилност у преваленци се може приписати разликама у етничком или расном саставу, генетици, еколошким и климатским условима (8). Инциденца показује линеарни ток, од 0,12% у првој години живота до 1,2% после 18 година. Сматра се да су разни еколошки фактори у корелацији са распрострањеношћу псоријазе, укључујући климу, излагање сунцу и ниво влажности. Утврђено је да се током хладних месеци и током зиме псоријатичне промене погоршавају, док ултравиолетни зраци имају повољан утицај на псоријазу (9). Према подацима Агенције за храну и лекове (FDA) прикупљеним од 2009. до 2010. године, преваленца псоријазе код оних преко 20 година старости била је 3,1-3,2 % у Сједињеним америчким државама. Није било разлике у заступљености између полова, односно мушкараца и жена, али је појава псоријазе значајно већа код особа беле расе у поређењу са осталом популацијом (10). Заступљеност локализације промена је следећа: плак псоријаза 55%, капилицијум 52%, палмарна регија 14%, нокатне плоче 23%, инверзна псоријаза 21% (11). Преваленца у Европи код одраслих се креће од 2,80 до 11,90%, при чему је она најнижа у Великој Британији (2,80 %), а највећа у Норвешкој (11,90% (12). Преваленца у Данској износи 2,22–9,2%, у Италији 1,80–3,10%, Француској 5,20% и Шведској 9,4 % (13). У Азији, преваленца псоријазе износи мање од 0,5% (14). Радови о учесталости псоријазе у нашој земљи нису за сада потпуни, али према досадашњим подацима, претпоставља се да се преваленца у Црној Гори креће од 1-2% укупне популације.

У прилог томе да је предиспозиција за псоријазу наследна несумњиво указују епидемиолошка и имуногенетска испитивања, као и податак да се у 90% случајева псоријаза јавља код једнојајчаних близанаца. Вероватноћа да дете оболи, ако један од родитеља има псоријазу, износи 25%, док је она 60-70%, уколико оба родитеља имају псоријазу (15). И ако се као обољење може манифестовати у било ком животном добу, псоријаза показује бимодалитет почетка болести са два пика, код адолесцената и млађих особа (16 година жене и 22 мушкарци) и старијих особа (57 година мушкарци и 60 жене). Рани почетак псоријазе

је удружен са наследним факторима код половине пацијената, показује снажну повезаност са HLA маркерима, непредвидив ток и потенцијал развоја генерализованих промена. Присуство HLA-Cw 6 антигена је значајно чешћи код особа код којих се болест манифестује пре 40.године живота. Клиничке форме са касним почетком показују малу повезаност са наследним факторима, ниску инциденцу HLA маркера, као што су HLA-Cw2 и HLA-B27 (15, 16). Због тога су предложене две клиничке презентације болести, тип I (рани почетак), које представљају особе млађе од 40 година и тип II (касни почетак) особе старије од 40 година старости (17).

Генетска основа псоријазе је сложена и указује да у њеном настанку учествује више гена. Успешно је детектовано седам локуса. Великој предиспозицији псоријази доприноси ген локализован на 6p21, који се назива PSORS1, на шта указује његова презаступљеност код особа тестираних у свим популацијама (18). Међутим, постоји асоцијација и између псоријазе и других локуса на хромозомима 1p (PSORS7), 1q(PSORS4), 3q (PSORS5), 3q (PSORS5)1q (PSORS4), 3q (PSORS5), 4q (PSORS3), 17q (PSORS2), и 19p (PSORS6). Тежина потврде псоријазе на основу локуса није лака и може се делимично повезати хетерогеношћу међу различитом популацијом. Остаје да се утврди тачна локација укључених гена (17-20). У литератури се описује латентна генотипска псоријаза која подразумева генско оптерећење особе за псоријазу, али без патолошких промена на кожи; субклиничка генотипска псоријаза, код које нема клиничких манифестација болести, али се хистохемијским анализама могу открити поремећаји у епидерму и дерму, као и манифестна или фенотипска псоријаза, код које су клиничке манифестације изражене и где је циљ лечења превођење из фенотипског у генотипски облик (21).



Слика 1. Глобална преваленца псоријазе https://www.frontiersin.org/files/Articles/743180/fmed-08-743180-HTML/image_m/fmed-08-743180-g002.jpg

Клиничке манифестације псоријазе укључују пет подтипова: плак псоријаза, гутатна, еритродермијска, инверзна и пустулозна псоријаза. Најзаступљенија клиничка форма је хронична, *плак псоријаза* и присутна је код око 80-90% пацијената, а манифестује се јасно ограниченим, еритемним папулама и/или плаковима прекривени адхерентном сквамом (слика 2). Предилекциона места су капилицејум, екстензорна страна екстремитета, најчешће лактови и колена, лумбосакрални предео (22). Обично код једне особе преовладава један клинички облик, али постоји и могућност коегзистирања више подтипова или клиничких варијанти код једне особе. Псоријаза се подједнако јавља код мушкараца и жена, и више погађа адултну него дечију популацију (23). Псоријазна лезија има три главне клиничке карактеристике које су присутне код већине клиничких форми, а то су еритем, задебљање и сквама (24). Лезија је јасно ограничена, оштрих ивица. Иницијално могу почети као еритемне макуле (равне и мање до 1цм) или папуле које се могу периферно ширити и стварати плакове прешника од један до неколико сантиметара. Око псоријатичне лезије може се приметити Вороноф-ов прстен, односно бели хало. Понекад промене

конфлуирају и тако стварају *ануларни тип* са централном регресијом псоријазне лезије и променом налик прстену, *гиратни облик* са псоријазним лезијама налик спиралним, *фоликуларни тип* са еритемосквамозном папулом локализованом у пределу фоликула длаке. Термини *рупиодни* и *острацеусни* односе се на различите морфолошке подтипове плак псоријазе, односно хиперкератотичне плакове 2-5 цм у пречнику, налик крусти односно љуштури шкољке (25). Површина промене је тамно црвене боје, њена нијанса може бити од значаја код промена које су локализоване на косматом делу главе, длановима и табанима. Код особа светле пути, боја је више ружичаста, док је код особа тамније пути мање уочљива. Површину псоријазне лезије чини сребрнкаста адхерентна сквама, која може бити различите дебљине и изгледа. Код рупиоидне форме, скваме су жуте или боје воска, а слична боја је и на нокатним плочама-знак капљице уља. Сукцесивно уклањање сквама открива глатку, сјајну мембрану са ситним тачкастим крварењем-Аушпицов знак (25).



Слика 2. Плак псоријаза (Из архиве аутора)

Гутатна псоријаза

Ова клиничка форма чини 2% од укупног броја пацијената који болују од псоријазе. Промене почињу као мале лезије промера 2-10 мм које се центрифугално шире (слика 3). Типично, јавља се код деце, ређе одраслих, после акутне инфекције ждрела или крајника узроковане бета хемолитичким стрептококом. Број промена може бити од неколико до преко

100. Подаци једне студије указују да постоји могућност да код 33% пацијената акутна гутатна форма еволуира у хроничну, плак форму болести (26).



Слика 3. Гутатна псоријаза <https://www.psoriasisexpert.org/wp-content/uploads/2018/03/guttate-psoriasis-pictures-450x450.jpg>

Инверзна псоријаза

Инверзна или флексурална псоријаза се карактерише псоријазним променама у интертригинозним подручјима, као што су инфрамамарна, аксиларна, ингвинална, генитална, умбиликална, ретроаурикуларна, интерглутеална, кубитална и поплитеална регија (слика 4). Промене су еритемне и често имају сјајну површину, због разлике у структури коже прегибних подручја, а коју карактерише мања епидермна кератининизација и бројне апокрине и екрине жлезде, које могу довести до трења и мацерације. Због тога су прегибна подручја подложна Кебнеровом феномену (27, 28). Преваленца инверзне форме међу пацијентима са псоријазом креће се од 3,2 (29) до 7% у кинеској популацији (30), и од 12 (31) до 36% (32) међу Европљанима. Ова разлика се тумачи да ли се генитална локализација посматра као део инверзне псоријазе или се сматра посебним ентитетом. Многи аутори сматрају да су флексурална и генитална псоријаза различити ентитети (33).



Слика 4. Инверзна псоријаза (Из архиве аутора)

Еритродермијска

Псоријазна еритродермија се може развити код 1-2% пацијената оболелих од псоријазе, а манифестује се захватањем преко 80% коже тела, укључујући и лице и нокте (слика 5). Може се развити из два облика, еволуцијом хроничне плак псоријазе, могуће и након преосетљивости на локалну терапију. Други облик спада у групу „нестабилних псоријаза“, која може бити узрокована инфекцијом, као и наглим прекидом локалне кортикостероидне терапије. Генерализована пустулозна псоријаза може прећи у еритродермијску, а могу јој предходити хипокалцијемија, инфекција, примена антималярика и кортикостероида. У клиничкој слици доминира инфламација, едем, десквamacија, губитак телесне тежине, фебрилност и опште лоше стање. Еритродермија може угрозити терморегулациони капацитет коже, што доводи до хипотермије, метаболичких поремећаја, укључујући хипоалбуминемију и анемију због губитка гвожђа, витамина Б 12 и фолата (34).



Слика 5. Еритродермијска псоријаза <https://minio.scielo.br/documentstore/1806-4841/Y3nL5mvTgWb6wHz5X446gff/fc6d71bb54896deb69b9ac9daddcd0942851c7d9.jpg>

Палмоплантарна

Палмоплантарна пустулоза представља локализован облик псоријазе који се карактерише стерилним пустулама на еритемној и десквамованој основи, које су локализоване на кожи дланова и табана (33-35) (слика 6). Најчешће је овај тип псоријазе удружен са псоријазом нокатних плоча. Око 25% случајева је удружено са плак псоријазом, мада се верује да је палмоплантарна пустулоза можда засебна форма болести (36). Не постоји повезаност HLA-Cw 6 или других маркера на хромозому бп која би била у вези са хроничном плак или гутатном псоријазом. Палмоплантарна пустулоза показује предоминацију женског у односу на мушки пол 9:1, са манифестацијом болести између 40-60 година, и показује снажну везу са конзумирањем цигарета (37).



Слика 6. Палмоплантарна псоријаза (Из архиве аутора)

Псоријаза нокатних плоча

Псоријаза нокатних плоча развија се код 10-78% свих особа оболелих од псоријазе (38). Показује снажну повезаност са псоријазним артритисом, посебно дисталних интерфалангеалних зглобова. Нокатне плоче су захваћене код 80-90% пацијената који болују од псоријазног артритиса. Чешће су афциране нокатне плоче на шакама него на стопалима (39).

Псоријаза изазива специфичне измене ноктију (40). Захваћеност матрикса нокта изазива тачкаста удубљења (*psoriasis punctata*), која настају због одвајања паракератотичних подручја од нокатне супстанце (39). Тракаста или неправилна таласаста улегнућа (*onychodystrophia psoriatica*), јављају се када је матрикс нокта јаче измењен. Карактеристична промена је и „уљана мрља“, односно субунгвалне лезије, које због жућкасте боје даје такав изглед (слика 7). Тежа клиничка манифестација нокатне псоријазе јесте онихолиза (*onycholysis psoriatica*) или одизање нокатне плоче паракератотичним масама. Уколико се псоријазне промене матрикса и нокатног кревета јаве истовремено,

долази до отпадања нокатне плоче. Изолована псоријаза нокатних плоча без промена а кожи јавља се у 5% случајева (41).



Слика 7. Псоријаза нокатних плоча (Из архиве аутора)

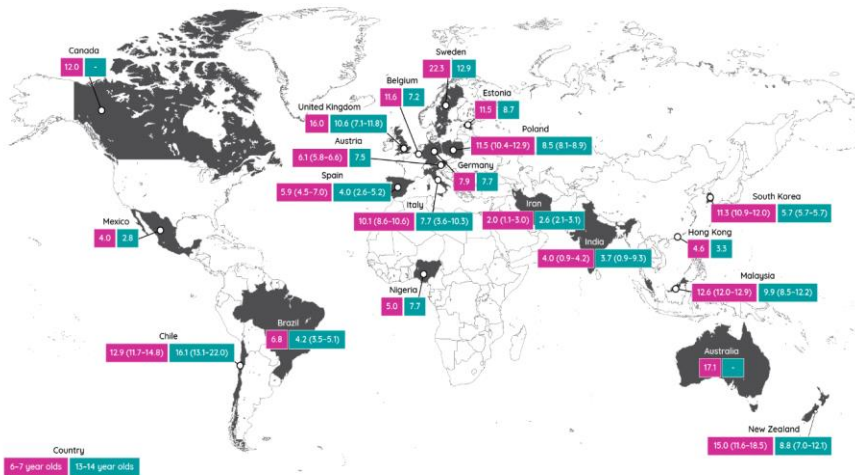
1.2. Епидемиологија и клиничка слика атопијског дерматитиса

Атопијски дерматитис се јавља код 11%-30% деце (42, 43) и 2%-10% одраслих, у зависности од популације (43) (слика 8). Извршене су многе студије како би се утврдила распрострањеност АД у детињству широм света. Међутим, различити дијагностички критеријуми и методологије које користе различити центри и земље отежавају поређење резултата студија и идентификовање истинске распрострањености АД (44). Међународна студија о астми и алергијама у детињству (ISAAC) користи стандардизовану и валидирану методологију како би пружила свеобухватно разумевање преваленције и тежине алергија широм света (45). Ова студија је открила да је преко 20 одсто деце погођено АД у неким земљама, али да постоје значајне разлике у распрострањености између различитих региона, земаља, па чак и центара у истом граду (46). Студија ISAK фазе III анализираше податке 385.853 деце узраста од 6–7 година и 663.256 деце узраста 13–14 година. Резултати су показали да се распрострањеност АД кретала од 0,9% у Индији до 22,5% у Еквадору за прву старосну групу и са 0,2% у Кини на 24,6% у Колумбији за другу старосну групу (47). Вредности распрострањености биле су знатно веће у Скандинавији, северној и западној Европи, Аустралији и урбаним областима у Африци и биле су ниже у источној Европи, на

Блиском истоку, у Кини и централној Азији. У САД је укупна распрострањеност АД била 10,7%. Према студији коју је спровело Национално истраживање о здрављу деце, 9752/102.353 деце до 17 година је дијагностикован АД у Сједињеним Државама. Подаци су указали о широком спектру распрострањености између 8,7 и 18,1%, са већим вредностима распрострањености у многим државама источне обале, које могу бити повезане са урбаним животом (48). Преваленца АД већа је у вишим социоекономским слојевима као и међу урбаним становиштвом (49). Животни стил и чиниоци животне средине доприносе појави клиничке болести. Додир мајке са домаћим животињама и мачкама током трудноће, рано увођење јогурта и разноврсне исхране у првој години живота као и живот деце на сеоским имањима смањују учесталост АД (50, 51). Гојазност је такође фактор ризика за појаву АД, како у раном детињству тако и у одраслом добу (52).

Значај наследних фактора за настанак АД потврђују истраживања која су указала на већи степен подударности овог обољења код једнојајчаних (75%) у односу на двојајчане близанце (25%) (53). Када су оба родитеља оболела, преваленца АД међу децом износи 81%, 59% када је од АД оболео један родитељ, а други пати од респираторне атопије и 56% када други родитељ нема ни атопијски дерматитис ни респираторну атопију (54). Већи утицај мајке на наслеђивање АД потврђен је у студији која је спроведена у северној Норвешкој- уколико је мајка оболела очекује се болест код 57% деце у поређењу са 46% уколико је оболео отац (55).

АД показује већи проценат преваленце у односу на PsO у млађој популацији, док код одраслих ове две болести имају сличну распрострањеност. Код 1,3 % се може дијагностиковати и АД и PsO (4).



Слика 8. Преваленца атопијског дерматитиса

https://th.bing.com/th/id/OIP.bk5IKSIotJpsI8QoKEPzngHaD_?pid=ImgDet&rs=1

Атопијски дерматитис је хронична болест коју карактерише рекурентна екзематозна и сува кожа, ексоријације и пруритус (3-4). Представља првенствено дерматозу дечијег узраста и код 60% почиње у првој години живота, а код 10% после 5.године (56). Постоје четири стадијума AD у односу на узраст пацијента:

Атопијски дерматитис одојчади (од рођења до 2. године живота) карактерише се променама на конвексним деловима лица-чело, образи, поглавина, али могу захватити врат, труп, екстензорне стране екстремитета, шаке и стопала. Доминира запаљење ексудативног карактера, са еритемом, крустама (слика 9). Често се могу детектовати повишене вредности IgE у серуму. Око 70% ове деце испољава различит степен преосетљивости на храну, првенствено кравље млеко и јаја, а честе су и дигестивне тегобе. До краја друге године, тегобе нестају код знатног броја деце (56, 57).



Слика 9. Атопијски дерматитис одојчади (Из архиве аутора)

Атопијски дерматитис детињства (од 3-11-године живота)

Промене су доминантно присутне у прегибним површинама, а карактерише их лихенификација (слика 10). Постепено се развијају хроничне, лихенификоване или екцемске промене на шакама, стопалима и периоралном пределу, чест је и хеилитис. На кожи трупа и екстремитета могу се развити нумуларне екцемске плаже и пруриго папуле.



Слика 10. Атопијски дерматитис у дјетињству (Из архиве аутора)

Атопијски дерматитис адолесцената и младих одраслих болесника

Промене су локализоване на лицу, врату, прегибним површинама, горњој половини трупа (слика 11). Хормоналне промене могу неповољно утицати на болест, посебно код девојака у пременструалној фази циклуса.



Слика 11. Атопијски дерматитис адолесцената (Из архиве аутора)

Атопијски дерматитис одраслих

Код највећег броја пацијената долази до регресије симптома болести до 20.године живота. Међутим, код ових пацијената се до краја живота задржава сува и осетљива кожа која показује склоност ка развоју екземске реакције на многе иритансе и козметске препарате, па се лако могу развити иритантни контактни дерматитис шака, лихен симплекс хроникус и помфоликс (слика 12).



Слика 12. Атопијски дерматитис одраслих (Из архиве аутора)

Клиничка презентација АД подразумева следеће форме (4):

Лихеноидни атопијски дерматитис

Клиничке манифестације лихеноидног атопијског дерматитиса су задебљана, уздигнута и неравна кожа односно присуство лихенификованих плажа, због интензивног свраба (58).

Јувенилна плантарна дерматоза

Јувенилна плантарна дерматоза се углавном јавља на табанима деце и адолесцената. За разлику од атлетског стопала узрокованог гљивичном инфекцијом, типичне манифестације су интензиван свраб, сјајни изглед и еритем на површини првог прста и табана (59).

Атопијски дерматитис нумуларног типа

Атопијски дерматитис нумуларног типа је хронична болест. Клинички, на кожи се могу видети вишеструке лезије у облику металног новца (59), које су јасно дефинисане и праћене осећајем свраба.

Фоликуларни атопијски дерматитис

Клиничка слика фоликуларног атопијског дерматитиса су углавном појединачне папуле, а лезије често захватају фоликул длаке и околни дермис (4). Код деце, лезије често обухватају кожу предње и задње трупа, трбуха, горње екстремитете (59).

Коксаки екцем

Коксаки екцем је специфичан термин за инфекцију вирусом *Coxsackie* код деце са АД (59).

Пустуле и овални улкуси се јављају на кожи предњег лакатног предела и поплитеалне јаме (60).

Псоријазиформни атопијски дерматитис

Псоријаза и атопијски дерматитис су две различите дијагнозе, а псоријазиформни атопијски дерматитис, како само име каже, је атопијски дерматитис са променама на кожи сличне псоријази, које истовремено испољавају карактеристике две болести, као што су свраб и десквamacија (61). Утврђено је да је примена кортикостероида неефикасна и да је фототерапија ефикасан вид терапије (59).

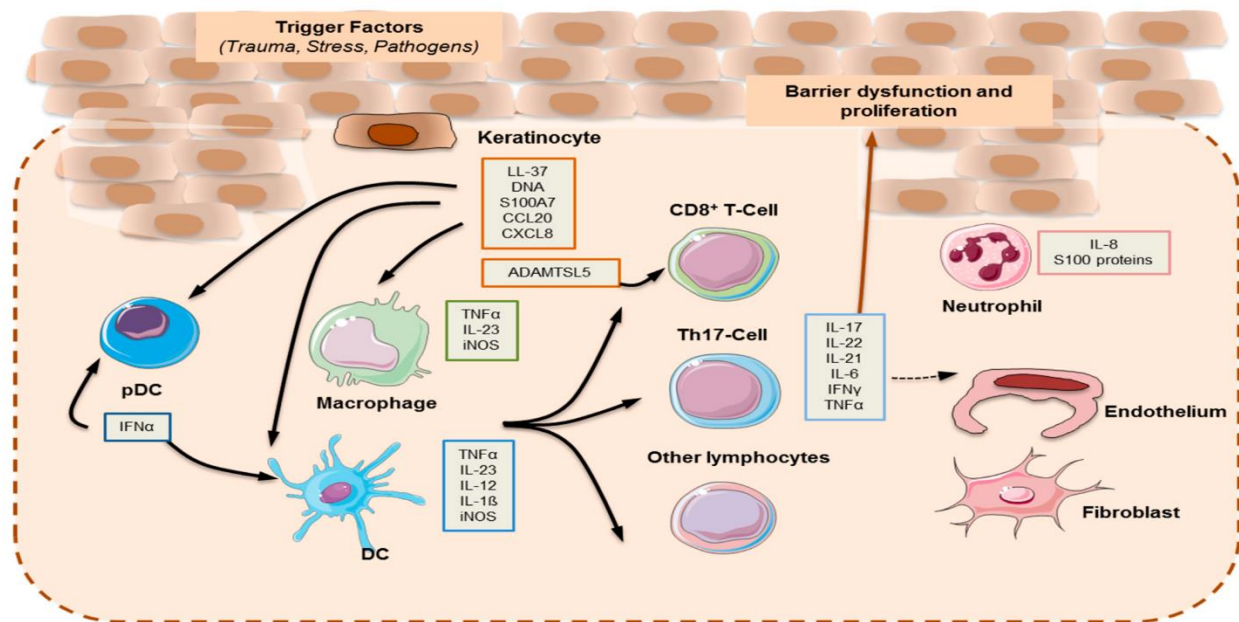
1.3. Патогенетски механизам псоријазе

Псоријаза настаје као последица интеракције урођеног и стеченог имунског система, микробиома и ћелија коже у настанку и одржавању инфламације (62, 63). Дисфункција урођеног и стеченог имуног система, као и активација бројних цитокина и хемокина на крају резултира хроничном упалом са хиперпролиферацијом и дисфункцијом кератиноцита (64). Хистолошки, псоријатичне лезије карактерише ангиогенеза преко инфилтрације инфламаторних ћелија, као што су дендритичне ћелије, макрофаги и Т ћелије (65). Главну улогу у хроничној инфламацији има осовина TNF-IL23-Th17, што доводи до развоја псоријатичних лезија (66). У иницијалној фази, псоријатичне лезије могу бити изазване различитим стимулусима, најчешће инфекцијом, траумом и лековима, када активисани кератиноцити производе антимикуробни пептид кателицидин који гради комплексе са

сопственом ДНК. Ови комплекси су снажни стимулуси који подстичу плазмоцитне дендритичне ћелије да луче IFN- γ , чија продукција стимулише мијелоидне дендритичне ћелије да синтетише TNF- α , IL-12 и IL-23. Посредством IL-12 (активацијом STAT-4) усмеравају диференцијацију Т ћелија ка Th 1 субпопулацији са претежном продукцијом IFN- γ . Са друге стране, IL-23 стимулише диференцијацију Th 17 ћелија које производе IL-17A, IL-17F и IL-22 (67). На овај начин ослобођени цитокини (TNF- α , IL-17, IL-22, IL-6, IL-1 β и IFN- γ) подстичу пролиферацију кератиноцита и њихову продукцију цитокина, хемокина и антимикробних пептида, као и ангиогенезу са активацијом ендотелних ћелија и олакшаним преласком имунских ћелија у псоријазну лезију.

Унутарћелијски сигнални путеви који су кључни за псоријазу обухватају тирозинске киназе, факторе транскрипције и секундарне гласнике попут цикличног аденозин-мофосфата (сАМР) (62, 63, 68). Рецептори за IL-23 и IL-12 после везивања лиганда активишу тирозинске киназе, а оне фосфорилишу протеине STAT3 и STAT4. Они мењају преписивање бројних гена значајних за запаљење а између осталог, изазивају преписивање гена за IL-17, IL-22 и IFN- γ . IL-23, састављен од подјединица p19 и p40, преноси сигнале преко JAK2/TIK2 и STAT у урођеним и адаптивним имуним ћелијама, модификујући на тај начин експресију проинфламаторних цитокина, укључујући IL-17A. IL-17A/F се везује за рецепторе на кератиноцитима, што резултира регрутовањем АСТ1 адаптерског протеина. Ово, заједно са IL17 рецепторским комплексом, активира серију киназа у захваћеној ћелији, које сигнализирају нуклеарни фактор-кБ (NF-kB), да покрене транскрипцију проинфламаторних цитокина, хемокина и антимикробних пептида (69, 70). IL-17A такође стимулише кератиноците да производе више хемокина који покрећу агрегацију неутрофила у епидермис. Реакција епидерма на IL- 17 која потенцира и синергистички реагује са TNF- α , и IL- 22 доводи до усходне регулације стотине генских продуката у лезијама коже и то је типичан молекуларни профил болести у који је укључен IL- 17 (слика 13). Епидермална хиперплазија је директно изазвана IL-22, као и IL-20 који је производ дендритичких ћелија у псоријазу, јер су и ови цитокини активатори STAT-3 (71). IL-36 припада суперфамилији IL-1 и укључује три агониста: IL36 α , IL36 β и IL36 γ (72). Експресија IL-36 γ је висока у лезијама пацијената са псоријазом. IL-36 γ , заједно са IL-17A, стимулише кератиноците да луче TNF- α . STAT3 регулише развој и поларизацију Т ћелија, а NOTCH сигнализација игра главну улогу у регулацији ембрионалног развоја. Сигнализација овог пута је неопходна за

диференцијацију кератиноцита. NOTCH 1 је експримиран у свим епидермалним слојевима, NOTCH 2 у слоју базалних ћелија, а NOTCH 3 у слојевима базалних и спинозних ћелија у нормалном епидермису (73). Код пацијената са псоријазом, постоје високо изражени нивои mRNA NOTCH1 и Хес-1 (74), што може допринети патогенези псоријазе (73). Неке студије сугеришу да микробиом може бити потенцијални окидач у патофизиологији псоријазе, али није утврђено да ли микробне промене на кожи пацијената са псоријазом имају узрочно-последичну везу или су само последица инфламаторне микросредине (75). Разноликост микробиома се смањује на кожи пацијената са псоријазом, тако да одређене врсте бактерија као што су Стафилококус ауреус и Стрептокок су присутне у већем броју у лезионој кожи, док је број Стафилококус епидермидиса, Пропионибактеријума, Маласезије и Коринобактерија смањен (75, 76). Ови микробиоми могу потенцирати диференцијацију Т ћелија у Th17 ћелије, погоршавајући инфламацију коже кроз Th17 осу (77). Међутим, потребна су даља истраживања односа патогенезе псоријазе и микробиома (78).



Слика 13. Патогенетски механизам псоријазе https://www.mdpi.com/ijms/ijms-20-01475/article_deploy/html/images/ijms-20-01475-g005.png

1.4. Патогенетски механизам атопијског дерматитиса

AD је мултифакторијално обољење које је последица синергистичког деловања генетских фактора и фактора средине. У основи патогенезе постоји сложена интеракција поремећаја епидермалне баријере коже, имунског одговора (79-81) и микробиома коже (82), при чему се теорија дисфункције баријере коже сматра главним фактором у механизму настанка AD. Открићем мутације у гену који кодира филагрин учињен је кључни напредак у изучавању генетике и патогенезе AD (83). Филагрин представља главни молекул у одржавању баријерне функције епидерма (81), а интактна епидермална баријера спречава не само продор микроорганизама, алергена и других штетних чинилаца, већ спречава и претеран губитак воде. Дефицит филагрин, као и клаудина-1 и клаудина-23 доводи до поремећаја тесних спојева и детектује се код око 30% пацијената (79). Утврђено је да мутације губитка функције на гену филагрин доводи до агрегације кератинских филамента, олакшавајући сензибилизацију алергена и повећавајући ризик од инфекције и трансепидермалног губитка воде. (84). У различитој мери улогу имају протеини диференцијационог комплекса епидерма: S 100 протеини (S 100A8 и S 100A9), ситни протеини богати пролином и антипротеазе (85). Ламеларна тела у рожастим слојевима коже допремају кључне липиде (холестерол, дуголанчане слободне масне киселине и церамиде) као и антимицробне протеине, бета-дефензин 2 и кателицидин LL-37. Кожа болесника са AD брже губи воду, а поремећена је терминална диференцијација кератиноцита са смањеним садржајем церамида, филагрин и антимицробних пептида (86), као и смањеним садржајем органских киселина (уроканске и пиролидон карбоксилне киселине). То све има за последицу повећан рН епидерма (56, 57, 86), што изазива запаљење подстичући активацију цитокина (нпр. IL-1), док смањена концентрација антимицробних пептида омогућава колонизацију стафилококом ауреус-ом, што додатно оштећује епидермалну баријеру. Цитокини као што су IL-4, IL-13, TNF и IL-25 смањују експресију филагрин и других компоненти диференцијационог комплекса кератиноцита (S 100 протеини) (87).

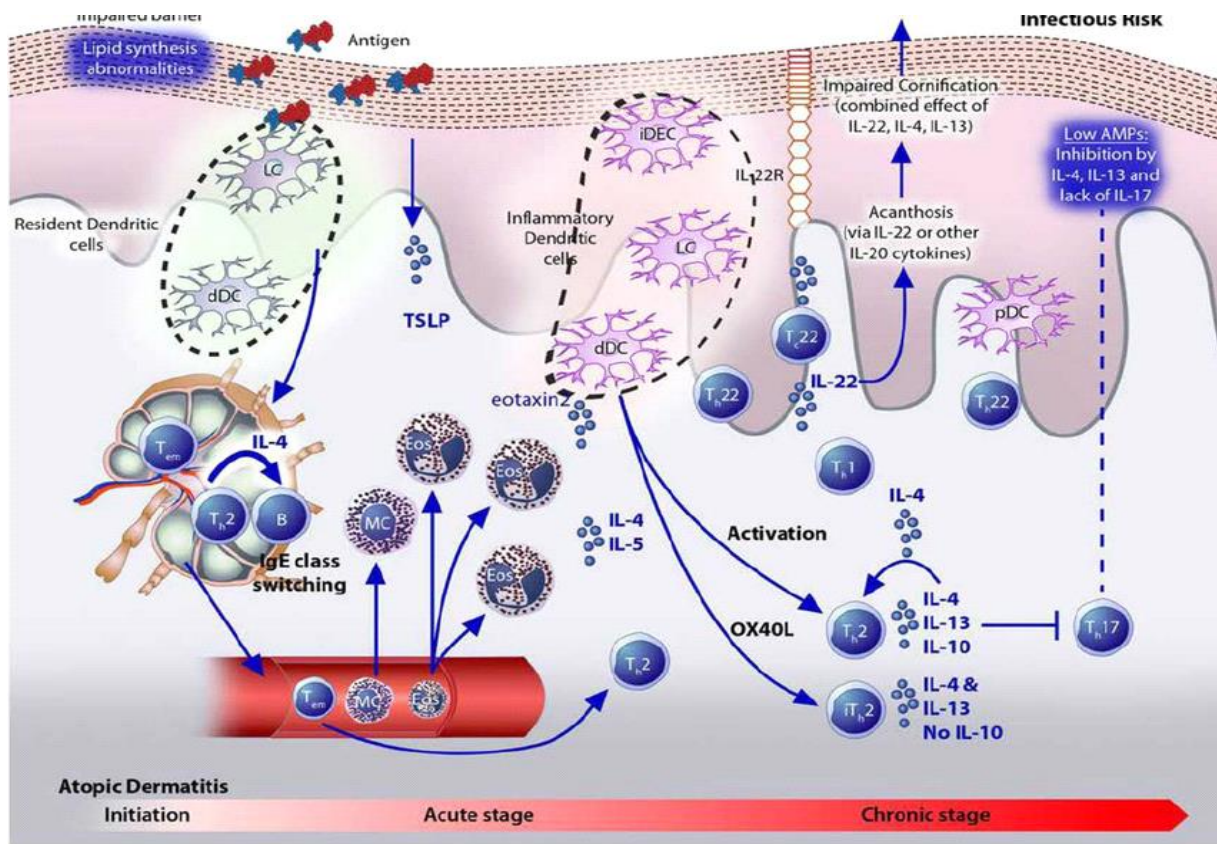
Атопијски дерматитис почиње акутном фазом коју карактерише прекомерна активација Th2, Th22-и Th17-ћелија. Прелазак у хроничну фазу обележен је почетком активирања Th1 ћелија заједно са континуираним активирањем Th2 и Th22 ћелија (88). Тимални стромални

лимфопоетин (TSLP), интерлеукин-4 (IL-4) и IL-13 може да формира позитивну петљу повратних информација при којој TSLP, произведен од стране кератиноцита, покреће Th2 поларизацију (слика 14). Делимично, до овога долази путем активације дендритичких ћелија, док IL-4 и IL-13 делују на кератиноците на даље повећање TSLP нивоа (89, 90). Активирање Th2 ћелија доводи до инхибиције протеина баријерног интегритета као што је лорикрин, филагрин и други, и смањења липида (есенцијалне масне киселине и церамиди) (91, 92, 93). Интерлеукин-22 стимулише хиперплазију, смањује терминалну регулацију и синергише са IL-17 да би се активирали S 100 гени (88). Осим њене кооперативне улоге у регулисању S 100 протеина, IL-17 изгледа да вероватно има ограничену улогу у AD (94). Док је нелезиона кожа клинички без промена, она ипак показује знатну активност болести што је означено специфичним изменама генског израза, неисправном баријерном функцијом и абнормалном имунолошком активацијом (95, 96). Нивои Th2 и Th22 цитокина су већ повећани у нелезионој кожи и праћени су епидермалним задебљањем и изменама у епидермалној диференцијацији лорикрина, филагрин, корнеодезмозина (96). Ове молекуларне промене су у корелацији са повећаном активношћу болести, мерено оценом атопијског дерматитиса односно (SCORAD) бодовања, истичући и клиничку релевантност (97). Дакле, нелезиона кожа већ представља почетну фазу активности болести, сугеришући на могућу системску имунолошку активацију.

IL-4 делује хемотаксично на еозинофиле пацијената са AD, те постоји корелација хемотаксичног одговора еозинофила са активношћу болести (98). Улогу еозинофила у запаљенском одговору показује и повећана концентрација катјонског протеина еозинофила (ECP) у серуму која се може користити као процена стања активности болести и/или терапијског одговора пацијента (99). IL-5 показује проеозинофилно дејство, одлагањем апоптозе, односно продуженим животним веком еозинофила, због чега су они у извесној мери активисани у циркулацији (100). Број мастоцита је повећан у оболелој, и, у мањој мери, у клинички неизмењеној кожи особа са AD (101). IL-33 кога производе кератиноцити пацијената са AD активише мастоците који производе низ медијатора као што су триптаза, химаза, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , TSLP, IL-33 (102). Моноцити излучују простагландин (PG) E2 и IL-10 који су снажни инхибитори продукције интерферона гама (IFN- γ) у Th 1 лимфоцитима. Лангерхансове ћелије имају значајно место у патогенези AD

(80) и присутне су у повећаном броју у оболелој кожи, подстичући развој Th 2 ћелија и активацију еозинофила и мастоцита.

Код око 80% пацијената са АД, у серуму је повећана је укупна вредност IgE (101), и она је последица цитокинске неравнотеже са релативним дефицитом продукције IFN- γ и следствене преваге IL-4 и IL-13 који су главни индуктори IgE (103).



Слика 14. Патогенетски механизам atopијског дерматитиса

[https://www.researchgate.net/profile/Emma-Guttman-](https://www.researchgate.net/profile/Emma-Guttman-Yassky/publication/234156525/figure/fig1/AS:299950488473601@1448525177219/The-pathogenesis-of-atopic-dermatitis-AD.png)

[Yassky/publication/234156525/figure/fig1/AS:299950488473601@1448525177219/The-pathogenesis-of-atopic-dermatitis-AD.png](https://www.researchgate.net/profile/Emma-Guttman-Yassky/publication/234156525/figure/fig1/AS:299950488473601@1448525177219/The-pathogenesis-of-atopic-dermatitis-AD.png)

1.5. Улога оксидативног стреса и инфламације у псоријази и атопијском дерматитису

Значајну улогу у патогенези PsO и AD има оксидативни стрес, који се дефинише као резултат неравнотеже између прозводње реактивних врста кисеоника и азота (ROS/RNS) и количине антиоксидативних молекула у организму (104). Псоријаза је хронична упална болест коже са комплексном етиологијом. Њена патогенеза подразумева динамику интеракције између генетских фактора (висока асоцијација са неким комплексима хистокомпатибилности, као што је HLA Cw6, HLA Cw7) и фактора околине (бактеријски или вирусни инфекције, трауме, стрес), што резултира типичном лезијом на кожи, еритемом и задебљањем саме коже (105). Псоријази такође карактерише хиперпролиферација, непотпуна диференцијација и смањена апоптоза кератиноцита. Ови феномени одређују инфилтрацију упалних ћелија и повећану ткивну васкуларизацију (106). Код псоријазе, као имунски посредоване болести, патогенеза је повезана са активацијом Т лимфоцита (Th-1, Th-17) који су укључени у производњу неколико проинфламаторних цитокина као што су интерлеукини (IL-1, IL-6, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-33) (107, 108), фактор некрозе тумора алфа (TNF- α) и интерферон-гама (IFN- γ) (109, 110). Током нормалних процеса у ћелији настаје продукција реактивних врста кисеоника који због своје велике реактивности, ступају у хемијске реакције са протеинима, липидима, угљеним хидратима, молекулима ДНК, доводећи на тај начин до поремећаја у биохемијском, структурном и функционалном смислу (111). Са друге стране, антиоксидативни систем штити организам од реактивних врста кисеоника, па је оксидативни стрес показатељ да је дошло до оштећења антиоксидативног система, заједно са повећаном производњом ROS-а. (112). Узајамна повезаност инфламације и оксидативног стреса манифестује се ослобађањем реактивних врста кисеоника од стране неутрофила, што погоршава прооксидантно стање, доводећи до активације моноцита и продукције медијаторе запаљења. На тај начин се одржава стање хроничне инфламације. У нормалним околностима, постоји велики број интрацелуларних антиоксидантних система који одржавају редокс баланс у ћелији, као што су ензими супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и глутатион пероксидаза (GSH), као и неензимски систем: алфа токоферол, аскорбинска, глутатион и мокраћна киселина (113-

115). Подаци добијени током последњих деценија сугеришу да ниво ROS-а као што је азот-оксид (NO), водоник пероксид (H₂O₂) и супероксидни ањон (O₂) се повећавају у кожи пацијената са псоријазом (116). Подаци такође показују да су антиоксиданси као што су параоксоназа и витамин Е снижени у серуму пацијената са псоријазом, као и укупан антиоксидативни статус (117), и да постоји негативна корелација између серумске параоксидазе и тежине клиничке слике псоријазе (PASI скор) (118). Ниво липопротеина показује позитивну корелацију са показивачима липидне пероксидације и негативну везану за PON1 активност, сугеришући да су пацијенти са вишим нивоом липопротеина (а) изложенији оксидативном оштећењу (119). Псоријазни кератиноцит повећава одрживост неутрофила и патофизиолошки модел самоодрживих упалних процеса типичних за псоријазу са централном улогом оксидативног стреса са повећаном производњом супероксида, а ефекат је појачан присуством Т лимфоцита, који показује да је псоријазни кератиноцит ефикаснији од здравог кератиноцита да повећа производњу супероксида и да ефикасније изазива адхезију неутрофила него здрав кератиноцит. Као иницијални фактор укључен у процес оксидативног стреса у псоријазу сматра се индуковање неутрофила од стране псоријазних кератиноцита (120).

Оксидативни стрес је посматран у патогенези АД кроз три аспекта: присуство оксидативног стреса, повећан оксидативни стрес током погоршања АД, и смањена антиоксидативна способност. Показано је да се маркери у урину мењају код деце са АД, укључујући и 8-деоксигуанозин (8-OHdG), нитрит/нитрат и селен (121), односно да су њихови нивои виши код деце са АД него код здраве деце. Пацијенти са екцемом имају знатно виши ниво липидне пероксидације мерењем серума малондиалдехида (MDA) и нижим нивоима антиоксиданата укључујући витамине А, С и Е (122, 123). Психолошки стрес, као социјални негативни фактор, је добро познат узрок оксидативног стреса (124) и изазива абнормалност баријерне функције коже код људи (125) и чест је узрок погоршања болести. Ова појава се објашњава повећањем ендогених кортикостероида под утицајем стреса, што последично ремети не само баријеру већ и кохезију стратум корнеума као и епидермалну антимикуробну одбрану (124).

Оксидативни стрес може индуковати инфламацију у кожи која постоји код АД и на тај начин активирати пут нуклеарног фактора-Б (NF-κB) који изазива активност проинфламаторних

цитокина, као што су IL-6, IL-8, IL-9 и IL-33, потенцирајући дермалну упалну инфилтрацију и ослобађање хистамина који изазива погоршање симптома (126-129). Такође је показано да интрадермални водоник пероксид може да изазове свраб кроз хистамински независни пут (130). Оксидативни стрес и редокс дисбаланс може развити или погоршати AD потенцирањем пруритуса или стимулацијом Th2 поларизације (131). С друге стране, инфламација генерише висок ниво ROS/NOS и других оксиданата активирањем неколико ензима који воде ка оксидативном стресу и оштећењу ћелија (126). Оксидативни стрес може директно да изазове оштећење епидермалних кератиноцита оштећењем ДНК, оштећењем ћелије ензима, или оштећење ћелијских мембрана кроз липидну оксидацију. Ове интрацелуларне промене ће се манифестовати хистоморфолошки као епидермални едем/спонгиоза и поремећен стратум корнеум. Један од најважнијих липида укључених у одржавање интактне кожно баријере је церамид. Очувана епидермална баријера има кључну функцију у ограничавању продора алергена и инфективних агенаса и спречавању трансепидермалног губитка воде, па је баријерна функција коже директно оштећена оксидативним стресом који покрећу спољашњи фактори.

Два потенцијална маркера која могу бити значајна за дијагностичку и прогностичку оцену системске инфламације код псоријазе јесу однос неутрофила и лимфоцита (NLR) и однос тромбоцита и лимфоцита (PLR). Они представљају стабилне маркере субклиничке инфламације и релативно лако се могу измерити (132-133). Поред тога, NLR и PLR су идентификовани као потенцијални дијагностички и прогностички маркери других хроничних болести (134-137). Постоји корелација између NLR-а, PLR-а и озбиљности псоријазе (138, 139). NLR и PLR су повећани код пацијената са псоријазом у односу на здраве особе. Такође, тежина клиничке слике псоријазе (PASI скор) може бити у корелацији са NLR вредностима (138). Тромбоцити, чија је вредност повећана током заразних и инфламаторних болести (140), садрже одређени број цитокина и хемокина који имају кључне улоге у псоријазу, као што су IL-1 β и CHCL8 (141-143) PLR је други предложени индикатор системске инфламације (144), јер је њихова вредност код пацијената са псоријазом знатно повећана у поређењу са здравим особама (138, 145). Могући хематолошки параметар праћења код псоријазе је вредност еритроцита (RBC-а) и хемоглобина (Hb), који су код највећег броја значајно смањени и могу бити повезани са активацијом неутрофила и оксидативним стресом (146).

1.6. Коморбидитети у псоријазу и атопијском дерматитису

Пацијенти са псоријазом и АД су обично погођени широким спектром придружених обољења који у значајној мери умањују њихов квалитет живота. Код обе болести хронична упала коже одражава системску инфламацију која може прогресивно да утиче на друге органе (147). „Атопијски марш“ је термин где се АД сматра првом манифестацијом болести која води до алергијског ринита и/или астме (148). Клиничким манифестацијама атопијског дерматитиса у најранијем детињству може предходити повишен ниво IgE (149). Концепт назван „псоријатични марш“ подразумева патогенетску повезаност псоријазе и инсулинске резистенције, ендотелне дисфункције, атеросклерозу и кардиоваскуларне догађаје (150). Пацијенти са PsO имају већу учесталост метаболичког синдрома (151) и дијабетеса (88), док код пацијената са АД постоји повећана могућност развоја инфекција, вероватно због смањеног нивоа IL-17(89, 90). Системска инфламација која се одржава због повећане продукције проупалних цитокина узрокује инсулинску резистенцију која доводи до смањеног ослобађања вазодилаторног фактора као што је азот моноксид, убрзану атеросклерозу и развој компликација као што су инфаркт миокарда или мождани удар (152, 153). Развоју артеријске хипертензије код пацијената са псоријазом доприноси и повећана активност ренин-ангиотензина система (154).

Осим споменутих патофизиолошких механизма, повећана преваленца кардиоваскуларних обољења и метаболичког синдрома код ових пацијената се делимично може објаснити великим психолошким оптерећењем и значајно смањеним квалитетом живота, као и склоности вођењу нездравог стила живота, конзумирању цигарета и алкохола (155, 156).

Повећана смртност узрокована кардиоваскуларним догађајима код пацијената са псоријазом (157) и ризиком од укупне смртности повећава се са тежином клиничке слике псоријазе (158).

Атопијски дерматитис је такође повезан са метаболичким и кардиоваскуларним болестима. Систолни и дијастолни крвни притисак је знатно повећан код адолесцената погођених умереним до тешким АД (159). Смртност од кардиоваскуларних обољења може бити значајно повећана због фактора ризика и начина живота као што су конзумирање цигарета, алкохола, смањена физичка активност. У крви пацијената са АД повећана је активација имунолошких ћелија, укључујући централне и ефекторне меморијске Т ћелије (CD4+,

CD4⁺, CD8⁺; и CD8⁺, CLA⁺, и CLA⁻), Б ћелије и еозинофиле (160, 161), као и специфичне молекуле IL-13, IL-31, IL-33, IL-22 (162). Активирање подгрупа имуних ћелија у крви пацијената са АД показују тенденцију да буду много већи него код пацијената са псоријазом (160). Идентификација биомаркера и њихове јасне улоге у системској инфламацији може обезбедити адекватан механизам за лечење псоријазе и атопијског дерматитиса и њихових придружених обољења.

Псоријазни артритис најчешће се манифестује код 30% пацијената након 10 година од иницијалних кожных манифестација (163). Пацијенти са АД, нарочито са тежом формом болести, су у повећаном ризику за настанак реуматодног артритиса, у односу на пацијенте без АД (164). Болест подразумева прогресивно уништавање зглобног ткива кроз упалне процесе и може довести до функционалне онеспособљености уколико се правовремено не лечи (165). Додатно, механизам болести псоријатичког артритиса има знатно преклапање са псоријазом, са главним улогама за IL-23/IL-17 и IL-22 у оба обољења (165).

Малигнитети

Код пацијената са атопијским болестима постоји повећан ризик за настанак солидних тумора плућа, простате и мокраћне бешике, на шта указују епидемиолошке студије (166, 167). Кохортне студије су указале да код пацијената са атопијским дерматитисом, ризик од лимфома је незнатно повећан, док у контролним студијама није уочен повећан ризик настанка тумора лимфног ткива (168).

Инфекције коже

Пацијенти са АД су подложнији развоју микробиолошких инфекција на лезионим местима, вероватно због смањеног нивоа IL-17 (169, 170). *Staphylococcus aureus* је присутан у више од 90% кожных лезија код пацијената са АД, чему доприноси предходно смањена баријерна функција коже, фаворизујући на тај начин везивање *S.aureus*-а за кератиноците (171). Повећана активност Th2 и IgE већ присутна у АД лезијама може бити стимулисана урођеним имуним одговором који покреће *S.aureus*, што потенцијално доводи до погоршања осећаја свраба, који је интензиван и сталан. Код неких пацијената са тежом клиничком сликом АД, инфекција херпес симплекс вирусом тип 1 може довести до развоја херпетичног ексама. Код трећине деце хоспитализоване због АД, инфективне компликације су повезане

са херпетичним екцемом (172). За разлику од пацијената са АД, пацијенти са псоријазом имају тенденцију да имају смањену подложност кутаним инфекцијама због повећаног нивоа аденозин монофосфата (АМР-а) (173).

Пацијенти са АД и псоријазом имају значајно нарушено ментално здравље, а самим тим и квалитет живота (174, 175). Обе болести су повезане са анксиозношћу, депресијом и не ретко, суицидалним идејама (176).

1.7. Дијагноза и процена тежине клиничке слике псоријазе

Псоријазна лезија има три главне карактеристике: црвенило (еритем), дебљина (индурација) и адхерентна сквама (десквамација), који представљају параметре за процену тежине клиничке слике псоријазе. Тренутно, златни стандард за процену озбиљности плак псоријазе је индекс површине коже захваћене псоријазом (PASI score- Psoriasis Area Severity Index), при чему се свако од три обележја оцењује на скали од 0-4 (табела 1). PASI индекс процењује одвојено четири анатомске регије: глава, горњи екстремитети, труп и доњи екстремитета, а затим комбиновано користећи тежину на основу површине представљена сваком облашћу (глава 0,1, горњи екстремитети 0,2, труп 0,3, а доњи екстремитети 0,4). Површина коже за сваки од четири региона је нумеричка вредност (А) од 0-6 која одговара захваћености 0-100%: 0, без учешћа; 1, < 10%; 2, 10 < 30%; 3, 30 < 50%; 4, 50 < 70%; 5, 70 < 90%; 6, 90-100%. За сваку регију, еритем (Е), индурација (И) и десквамација (Д) је оцењена: 0, без захватања; 1, незнатно; 2, умерено; 3, јасно изражено; 4, веома изражено. Резултат PASI скорa може да варира у интензитету од 0 до 72, са већим резултатом који представља већи степен озбиљности псоријазе (177).

Површина коже (BSA- Body Surface Area)

Процена површине коже (BSA) захваћене псоријазом подразумева правило деветке, на основу површине длана који представља 1% укупне површине тела (BSA) (178). Правило методе деветке претпоставља да укупан BSA чини: глава (9%), предња страна трупа (горњи, 9%; доњи, 9%), задња страна трупа (горњи, 9%; доњи део, 9%), свака нога (предња, 9%; задња страна, 9%), свака рука (9%) и гениталије (1%) (179).

За процену квалитета живота пацијената са псоријазом, најширу примену има дерматолошки индекс квалитета живота (DLQI- Dermatology Quality Life Index) (180). Овај тест се састоји од 10 питања која покривају шест аспеката (симптоми и субјективне тегобе, утицај болести на свакодневне активности, посао и школу). Вредност одговора се креће од 0, без утицаја, до 3, веома јак утицај на квалитет живота. Ово даје укупан опсег од 0-30 где нижи резултат значи бољи квалитет живота (181).

NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) индекс је нумеричко, објективно, једноставно средство за процену псоријазе ноктију, на основу промена нокатног лежишта и матрикса нокта. Карактеристичне промене ноктију које укључују матрикс нокта су удубљења или нокатна импресија, леуконихија, и мрвљене нокатне плоче, док промене у нокатном кревцу дају онихолизу и субунгвалну хиперкератозу, "псоријазна уљана мрља". Индекс озбиљности псоријазе нокатних плоча (NAPSI) је највише свеобухватна процена од болести ноктију која се користи у клиничким испитивањима псоријазе (182). У овом систему, нокат је подељен у 4 квадранта и 1 поен се додељује ако постоји налаз матрикса ноктију и 1 тачка се додељује за нокатни креветац промена која се види, по квадранту, или 0 – 8 по нокту. Ово даје потенцијалну укупну оцену 80 ако су само прсти шака и 160 ако су укључени и нокатне плоче стопала (183).

Рано откривање псоријазног артритиса

Истраживачка група CASPAR, пратећи дуго оболеле од псоријазног артритиса (PsA) развила је тзв. CASPAR критеријуме за постављање дијагнозе PsA. Да би се испунили ови критеријуми пацијент мора да има инфламацију зглобова и три бода од следећих 5 категорија:

- Псоријаза коже: присутна - 2 / лична анамнеза о псоријази -1 / породична анамнеза, пацијент без промена – 1
- Лезије на ноктима: онихолиза, удубљења, хиперкератоза – 1
- Дактилитис: актуелни или анамнеза о дактилитису, регистрован од стране реуматолога – 1

- Реуматоидни фактор: негативан било којом методом осим латекс теста- 1
- Јукста-артикуларно формирање нове кости (искључују се остеофити) на радиографији шака и стопала – 1

По CASPAR критеријумима, псоријазни артритис се сматра присутним код пацијената са упалним артритисом који има најмање 3 поена; специфичност теста је од 98,7 % и осетљивост од 91,4 % (184).

Неколико група аутора развило је скрининг упитнике за употребу у дерматолошкој или општој пракси како би идентификовали пацијенте који би могли бити под високим ризиком за развој PsA (185).

Упитник за рано откривање псоријазног артритиса (EARP- Early Arthritis for Psoriatic Patients) састоји се од 10 питања, са понуђеним одговором да и не, и развијен је кроз преглед типичних симптома и знакова међу пацијентима са установљеном дијагнозом PsA. Питања су следећа: 1. Пацијент има болове у зглобовима, 2. Пацијент има потребу да узима лекове против болова у зглобовима више од два пута недељно у последња три месеца, 3. Пацијент се буди ноћу због бола у леђима, 4. Пацијент има осећај јутарње укочености зглобова дуже од 30 минута, 5. Пацијент има један прст отечен и болан дуже од три дана, 6. Пацијент има болове у ручном зглобу или зглобовима прстију, 7. Пацијент има оток у ручном зглобу или зглобовима прстију, 8. Пацијент има оток Ахилове тетиве, 9. Пацијент има болове у скочном зглобу или стопалу, 10. Пацијент има болове у лакту или куку. Сваки позитиван одговор се рачуна као један, а коначни резултат се израчунава сабирањем позитивних одговора. Упитник EARP има високу осетљивост (91,6%) и специфичност (85,2%) са позитивном вредношћу од 3 може идентификовати већину пацијената са PsA (186).

Лабораторијски налази код пацијената оболелих од псоријазе су у корелацији са тежином обољења.

Умерена анемија може бити често присутна и има карактеристике анемије код хрончних обољења, а последица је поремећаја метаболизма гвожђа и фолата. Гвожђе је саставни део корнеалног слоја, а његовом десквамацијом губи се и до 2.5 мг дневно. У серуму је снижена вредност фолата због измењене епидермопоезе, док је у еритроцитима ниво фолата у

обрнутој пропорцији са процентом захваћене коже псоријазним лезијама. Количина фолата је повишена у кератиноцитима (187).

Ниво мокраћне киселине у серуму је повишен код 30-50% пацијената као последица измењене епидермопоезе, што представља ризик за развој гихта (188).

Вредност албумина је у корелацији са тежином псоријазе и чест је налаз код псоријазног артритиса.

Повишен ниво CRP-а и алфа 2 макроглобулина су често повишени, па CRP може послужити као маркер интензивности псоријазе (189).

На кожи псоријазних лезија, нађен је преко два пута већи број бактерија него на нормалној кожи. Најчешће је то *S.aureus* (188).

Патологија

1. Акантоза која настаје због појачане митотске активности кератиноцита у доњим деловима спинозног слоја, што доводи до хиперплазије епидерма на рачун спинозног слоја
2. Паракератоза која настаје због неправилне диференцијације кератиноцита
3. Патолошка миграција леукоцита, претежно неутрофила, у епидерм из проширених крвних судова едематозних папила доводи до стварања Мунроових апсцеса, као и до стварања пустула (186, 189).

1.8. Диференцијална дијагноза псоријазе

Диференцијално-дијагностички, уколико су промене локализоване на трупцу, треба узети у обзир псоријазиформне екцеме, нумуларне екцеме, себороичне псоријазиформне дерматитисе као и псоријазиформне сифилиде. Треба размотрити и гљивична обољења, а уколико су промене локализоване на шакамама или стопалима, хиперкератотичне облике екцема, порокератоза Mibelli, Morbus Paget и Morbus Bowen. Такође, диференцијално-

дијагностички долазе у обзир Pityriasis lichenoides chronica, Lichen planus, Pityriasis rubra pilaris (188, 190).

1.9. Дијагноза и процена тежине клиничке слике атопијског дерматитиса

Дијагноза атопијског дерматитиса у већини случајева се поставља на основу клиничких знакова и делом резултата алерголошких и лабораторијских тестирања којима се доказује атопија. У свакодневној клиничкој пракси користе се критеријуми по ауторима Ханифина и Рајке – Табела 1, при чему је за постављање дијагнозе неопходно присуство три мајор и три минор критеријума (191).

Табела 1. Дијагностички критеријуми за атопијски дерматитис

<u>Мајор критеријуми</u>	<u>Минор критеријуми</u>
- Дерматитис који захвата флексорне површине код деце старије од две године и одраслих или лице у првој години	- Позитивни прик кутани тестови (И тип преосетљивости)
- Хронични или хронично-рецидивирајући ток болести	- Повећана укупна концентрација IgE у серуму
- Лична и породична анамнеза о атопији	- Појава болести у најранијем детињству (код 90% пре пете године)
- Пруритус	- Сувоћа коже
	- Бледило и/или еритем лица
	- Питуриасис алба
	- Ихтиоза
	- Тамни подочњаци
	- Дени-Морганови инфраорбитални набори
	- Хиперлинеарност дланова
	- Кератосис пиларис
	- Хеилитис
	- Екцем шака и стопала
	- Екцем ареола дојки
	- Свраб приликом знојења
	- Неподношење вуне
	- Бели дермографизам
	- Перифоликуларна акцентуација
	- Набори предње стране врата
	- Супкапсуларна катаракта и кератоконус
	- Склоност бактеријским и вирусним инфекцијама коже (С. ауреус, ХСВ)

	- Смањен ћелијски посредован имунски одговор
	- Погоршање промена на кожи под утицајем емоционалних фактора, фактора средине и иританаса
	- Преосетљивост на храну, нарочито код деце

SCORAD (енгл. SCORing Atopic Dermatitis) је систем процене активности болести (192) који се састоји од 6 знакова: еритем, ексудација/крусте, ексоријације, сувоћа/перутање, едем/папуле и лихенификација, користећи бројчану скалу од 0 до 3 (0, нема; 1, благо; 2, умерено; 3, изражено). На овај део система одлази 60% бодова. Проширеност се оцењује „правилом деветки“ и износи 20% бодова. Субјективни део SCORAD-а (20% бодова) оцењује свраб и несаницу помоћу аналогне визуелне скале. После сабирања свих вредности, теоријски, укупан скор се креће у распону између 0 и 103. Објективни SCORAD систем искључује субјективну оцену пацијента или родитеља и достиже 83 бода (додатних 10 за тешки екцем дланова и лица).

Патологија

Хистопатолошки налаз углавном зависи од морфолошких карактеристика изабране лезије (56, 57). У акутним, ексудативним променама постоји псоријазиформна хиперплазија епидерма, међућелијски едем са формирањем везикула и егзоцитоза лимфоцита, ређе макрофага. У дерму преовлађује периваскуларни инфилтрат сачињен углавном од лимфоцита и макрофага, а ретко се уочавају еозинофили, неутрофили и базофили. У хроничним, лихенификованим лезијама постоји псоријазиформна хиперплазија епидерма, ортохиперкератоза, међућелијски едем, појединачни дискератотични кератиноцити и егзоцитоза лимфоцита. У дерму је присутан периваскуларни инфилтрат састављен од лимфоцита и макрофага, понекад се може уочити повећан број мастоцита (56).

1.10. Диференцијална дијагноза атопијског дерматитиса

Имајући у виду да су клиничке манифестације код АД доста препознатљиве, као и локализација промена и узраст пацијента, постављање дијагнозе је релативно једноставно. Међутим, поједина наследна, као и запаљењска обољења коже нарочито код одојчади и мале деце могу отежати постављање дијагнозе. У том смислу треба размотрити себороични дерматитис, псоријазу, кандидијазу, алергијски контактни дерматитис, пренатални сифилис, Нетертонов синдром, хистиоцитозу Лангерхансових ћелија. Такође, диференцијално-дијагностички узети у обзир и фенилкетонурију, хипер IgE синдром, глутенску ентеропатију (56, 57).

1.11. Терапија псоријазе

Избор терапијског модалитета у првом реду, зависи од тежине клиничке слике псоријазе, али и од старости пацијента, пола, занимања, општег здравственог стања, психичког статуса пацијента. Код благе форме, када је PASI скор мањи од 10, спроводи се локална терапија која подразумева кортикостероиде, аналоге витамина Д и ретиноиде (193). Примена фототерапије, укључујући ултраљубичасте Б, ултраљубичасте А зраке са псораленом, диодни ласер, могу се користити за лечење стабилних псоријатичних лезија, рефракторних плак псоријаза и умерених до тешких форми псоријазе (194). Метотрексат, циклоспорин и ацитретин су најчешће коришћени системски лекови за пацијенте са тешком псоријазом (195). Имајући у виду да примарну улогу у патогенетском механизму псоријазе има TNF- α , IL-23, IL-17 осовина, што доводи до настанка псоријазних лезија на кожи, последњих деценија развијене нове класе лекова који блокирају специфичне молекуларне карике које учествују у патогенези псоријазе (196, 197).

IL-23 -циљана терапија

Tildrakizumab је хуманизовано IgG1 моноклонално антитело које се везује за p19 субјединицу IL-23 (198). Клиничка испитивања (reSURFACE1 и reSURFACE2) су потврдила повољан безбедносни профил (199).

Guselkumab је моноклонално антитело које је усмерено ка IL-23 субјединици p19. Према студијама (VOJAGE 1 и VJAGE 2), гуселкумаб је ефикасан и безбедан биолошки лек. Од

три цитокина који својом активацијом доводе до псоријазе (IL-23 p19, TNF и IL-17), IL-23 p19 је има најмање нежељених догађаја (200).

Ustekinumab је рекомбинантно хумано антителио које инхибира заједничку субјединицу (p40) за IL-12 и IL-23, спречавајући тиме активацију и пролиферацију Т-ћелија које су у кључне у патогенези псоријазе. Студије су показале да овај лек има добру ефикасност и добар безбедносни профил у 5-годишњем прегледу и мало нежељених ефеката (201, 202).

Risankizumab се везује за IL23 субјединицу p19. Резултати испитивања су дали податке који указују да је рисанкизумаб био безбеднији и ефикаснији од устекинумаба и плацеба (203).

IL-17-циљана терапија

Brodalumab је потпуно хумано IgG2 моноклонално антителио које се везује IL17 рецептор. На тај начин ремети продукцију IL17 блокарањем активности IL17A/E/F и показује високу ефикасност у брзом побољшању псоријазе (204).

Xekizumab је хуманизовано моноклонално антителио које се селективно везује за IL-17A (205).

Sekukinumab се везује и блокира IL-17A, и најбрже постиже код великог броја пацијената максималан проценат побољшања (206). Због своје брзе активности, ефикасности и повољне безбедности секукинумаб је биолошки лек прве линије за псоријазу (207).

Bimekizumab је моноклонално антителио које се везује и за IL-17A и IL-17F (208), дајући добар терапијски одговор код пацијената и мало неповољних догађаја (209).

TNF-циљана терапија

Adalimumab је хумано рекомбинантно моноклонално антителио које се везује и за мембрански и за солубилни TNF- α и представља Адалимуа генерално безбедну опцију лечења за одрасле са умереном до тешком псоријазом, али и деце и адолесцената (210).

Certolizumab, моноклонално антителио које циља TNF, показало је значајно побољшање у лечењу умерене до тешке хроничне псоријазе плака (211).

Etanercept је фузиони протеин који се везује за солубилни и мембрански TNF- α . Клиничке студије су показале да је етанерцепт безбедан и ефикасан за одрасле пацијенте са псоријазом

(212), али и у педијатријској популацији. Међутим, већу клиничку ефикасност показује када је комбинован са другим системским терапијама, укључујући метотрексат, ацитретин, циклоспорин, него као монотерапија (213).

1.12. Терапија атопијског дерматитиса

Основна нега коже игра примарну улогу у обнављању и одржавању функције баријере коже код пацијената са АД. Одговарајуће навике у купању подразумевају употребу млаке воде, и уљане купке. Саветује се употреба емолијенаса који садрже уреу, глицерин и церамиде који су ефикасни у смањењу губитка трансдермалне воде, што доводи до хидратације коже и смањење оцене SCORAD индекса промењене коже (214).

Најважнији антиинфламаторни лекови који се користе у терапији АД, посебно у акутној фази болести, су локални кортикостероиди. Њихова примена се препоручује два пута дневно, водећи рачуна при избору лека, о узрасту пацијента и локализацији промена (215).

Топикални инфибитори калцинеурина који делују имуносупресивно и показују ефикасност у смањењу инфламације код АД. Препоручују за краткотрајну, дугорочну и терапију одржавања АД код одраслих и деце након друге године живота (216).

Општа терапија атопијског дерматитиса

Следећи системски лекови се препоручују у лечењу атопијског дерматитиса:

H-1 антихистаминици, који спречавају ослобађање медијатора из мастоцита и базофила, смањујући осећај свраба (217).

Антибиотици (цефалоспорини и макролиди) се примењују када дође до развоја инфекције која је честа код пацијената са АД, с обзиром да нарушена функција баријере епидерма код пацијената са АД олакшава настанак и развој инфекције, у првом реду *S.aureus*-а (218).

Уколико дође до настанка гљивичне инфекције код пацијената са АД, а најчешће је у питању суперинфекција гљивицом *Malassezia sympodialis*, препоручују се *Антимикотици* (219).

Код насталих вирусних инфекција, од којих је најчешћа *Eczema herpeticum*, примењују се *антивирусни лекови* (220).

Повољно терапијско дејство код пацијената са АД, има *фототерапија*, где УВ зраци утичу на смањену продукцију цитокина ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-31, и броја Т ћелија (221). Такође, фототерапија такође утиче на микробиом коже, доводећи до смањене пропорције *S. aureus*-а код пацијената са АД (222).

Циклоспорин се примењује у општој терапији и има инхибиторни утицај на продукцију ИЛ-2, на тај начин доводећи до клиничког побољшања. Потребне су редовне контроле артеријске тензије и реналне функције (223).

Метотрексат (MTX) се примењује у системској терапији код тежих форми АД одраслих и деце након друге године живота. Неопходна је редовна контрола крвне слике, урина и ензима јетре. Након 48 h од његове примене, даје се фолна киселина у једној дози (224).

Код одраслих пацијената са АД, након седамнаесте године, у лечењу се користи *Azathioprin*. Неопходна је редовна контрола крвне слике, биохемијских параметара крви и преглед урина. (225).

Биолошки лекови у лечењу АД

Dupilumab је потпуно хумано моноклонално IgG4 антитело које се везује за α субјединицу ИЛ4 рецептора, након тога блокирајући каскадну сигнализацију ИЛ-4 и ИЛ-13. Ефекти дупилумаба подразумевају смањење упалних медијатора и маркера пролиферације, као и усходну регулацију структурног метаболизма липида и епидермалних протеина који доприносе нормализацији коже (226). Резултати контролних испитивања показале високу ефикасност, као и повољан безбедносни профил код пацијената са умереним до тешким АД (227).

Tralokinumab и *lebrikizumab* су два антитела која циљају ИЛ-13, и која су показала велику терапијску ефикасност и прихватљив безбедносни профил, у лечењу умереног до тешког АД (228, 229).

Инхибитори ИЛ-31 (*Nemolizumab*) значајно смањују осећај свраба, ублажавање клиничких манифестација болести, имајући у виду да преекспресија ИЛ-31, независно од изражавања

мастоцита и лимфоцита, изазива пруритус и клиничке карактеристике код пацијената са AD (230).

Fezakinumab је антагонист IL-22. Овај цитокин је произведен углавном од стране Th22 ћелија, и има важну улогу у патогенетском механизму атопијског дерматитиса (231). Показао је прихватљив безбедносни профил у лечењу умерених до тешких форми AD (232).

Krisaborole инхибира фосфодиестеразу 4 (PDE4), као и производњу инфламаторних цитокина и хемокина, укључујући IFN- γ , TNF, IL-2, IL-5 и IL-10. Такође има директне ефекте на кератиноците, побољшава терминалну диференцијацију и спречава хиперплазију код AD пацијената (233).

Инхибицијом ензима јануз киназе (JAK инхибитори) остварује се имуносупресивно и антипролиферативно дејство (234). *Baricitinib*, орални селективни инхибитор JAK1 и JAK2, има повољан ефекат на смањење осећаја свраба код пацијената са атопијским дерматитисом, одговор. *Tofacitinib*, као локална терапија показала је велику ефикасност, рани терапијски одговор и прихватљив безбедносни профил (74).

2.0. Циљ истраживања

Циљ нашег истраживања се састојао из компаративне анализе имунског одговора цитокина, протеинских и непротеинских медијатора запаљења и оксидативног стреса за оба обољења, и то:

1. детектовање довољно осетљивог и специфичног биомаркера који би могао да укаже на присуство једног од два патофизиолошка ентитета који су предмет овог истраживања
2. проналажење биомаркера или групе биомаркера (модела) који би омогућили предикцију присуства коморбидитета код одређених болесника
3. проналажење биомаркера или групе биомаркера (модела) који би омогућили предикцију високих вредности DLQI скорa

4. проналажење биомаркера или групе биомаркера (модела) који би омогућили предикцију високих вредности PASI скорa

3.0. Материјал и методе

3.1. Материјал

У току истраживања као материјал је коришћена крв 80 пацијената. Крв је добијена од пацијената на Клиници за дерматовенерологију Клиничког центра у Подгорици и Клиници за дерматовенерологију Клиничког центра у Нишу. У истраживање је консекутивно укључено укупно 80 испитаника, старосне доби 18-80 година, од којих 40 са дијагнозом псоријазе (20 мушкараца и 20 жена) и 40 са дијагнозом атопијском дерматитиса (20 мушкараца и 20 жена). За нестандартне анализе (маркери оксидативног стреса) вршена је компаративна анализа са вредностима у крви здравих добровољаца, добровољних даваоца крви.

Материјал је потицао од индивидуа, старости од 18-80 година, код којих је на основу медицинске документације и клиничког прегледа установљено да болују од псоријазе и/или атопијског дерматитиса. Узорковање крви вршено је у Центру за лабораторијска испитивања и дијагностику-Здравствена установа Дом здравља главног града, акредитованој лабораторији према стандарду MEST EN ISO 15189:2016. Временски период од узимања узорка до лабораторијских и биохемијских налаза и замрзавања серума није био дужи од 30 минута.

Студија је изведена у складу са етичким стандардима датим у Хелсиншкој декларацији и у складу са правилима Етичког комитета Универзитетског клиничког центра у Нишу и Медицинског факултета у Подгорици. Све особе од којих је узиман биолошки материјал који се касније користио у студији, као и лични подаци, потписале су пристанак да су обавештене о циљевима и очекиваним исходима студије.

Испитаници су регрутовани на основу добровољног пристанка за учешће у студију, а испуњавали су напред наведене услове.

Критеријуми за укључење испитаника у студију су били:

- добровољни пристанак за учешће у студији
- одрасли узраста 18 до 80 година којима је дијагностикована псоријаза или атопијски дерматитис
- да не постоје дијагностикована неопластична обољења,
- да нису на терапији која може утицати на вредности испитиваних биохемијских параметара (антиинфламаторна, антибиотска, биолошка терапија),
- да не постоји клинички и лабораторијски потврђена акутна инфекција (CRP < 10 mg/L).

Критеријуми за искључење испитаника из студије су били:

- пацијенти који су на терапији системским кортикостероидима, антибиотицима, биолошкој терапији, пацијенти са малигним болестима

3.2. Методе

3.2.1 Антропометријска мерења

Сва антропометријска мерења вршена су јутарњим часовима, у дупликату и приказана је средња вредност. Следећи антропометријски параметри су мерени:

1. Телесна маса (кг)
2. Телесна висина (цм)

Индекс телесне масе (ИТМ) - израчунат као количник телесне масе (изражене у килограмима) и квадрата телесне висине (изражене у метрима):

$$\text{ИТМ} = \text{ТМ (кг)} / \text{ТВ (м)}^2$$

Мерење телесне масе вршено је медицинском вагом са покретним теговима, са прецизношћу мерења до 0,1 кг. Испитанице су мерене ујутру, без узимања хране и напитака, у доњем вешу. Добијене вредности су изражаване у кг.

Мерење телесне висине вршено је помоћу антропометра (висинометра), а испитанице су мерене босе, гологлаве, у стојећем ставу, са рукама опуштеним уз тело, састављених пета и одмакнутих прстију, леђима окренуте металној шипци антропометра, погледа управљеног право напред тако да је доња ивица орбите у истој хоризонталној равни са спољним ушним каналом. Клизач антропометра спуштан је до додира са теменом и читавана је вредност до најближих 0,5 цм.

Сва мерења су вршена два пута заредом, у истом дану, у јутарњим часовима и израчуната је средња вредност.

3.2.2. Биохемијске и хематолошке анализе

Биохемијске и хематолошке анализе су обухватиле одређивање следећих параметара:

I Целуларни параметри и индекси активације имунског и инфламаторног одговора:

1. Стандардни хематолошки параметри, изражени кроз апсолутне вредности броја еритроцита, леукоцита, тромбоцита, леукоцитарне формуле (неутрофила, базофила, еозинофила и лимфоцита) и хематолошке индексе инфламације: неутрофили/лимфоцити (NLR); тромбоцити/лимфоцити (Tr/Ly); средњи волумен Ер (MCV), средњи волумен тромбоцита (MPV), тромбоцитна ширина (MPW).

- индекси активације еритроцита RPR је израчунат као однос ширине еритроцита (RDW) и броја тромбоцита (PLT).
- индекси активације тромбоцита - MPR је израчунат као однос средњег волумена тромбоцита (MPV) и броја тромбоцита (PLT).

II Протеини акутне фазе

- биохемијски маркер инфламације Ц-реактивног протеина (CRP)

III Цитокини

- Детекција нивоа IL-22
- Детекција нивоа IFN- γ

IV Маркери оксидативног и нитрозативног стреса

- Ниво липидне пероксидације изражен кроз ТВА-реагујуће продукте (MDA) и продукте оксидације протеина (AOPP)
- Концентрација продуката азот монооксида-нитрата и нитрита (NO x), нитрита (NO $_2$) и нитрата (NO $_3$)
- Активност ензимске антиоксидантне заштите, супероксид дизмутазе (SOD) и каталазе (CAT)
- Антиоксидативни скор је израчунат из појединачних параметара антиоксидативне заштите (CAT, SOD) (236)
- Прооксидативни скор је израчунат из појединачних параметара оксидативног стреса (MDA, AOPP, NO x , NO $_2$, NO $_3$) (236).
- Окси скор је израчунат као разлика прооксидативног и антиоксидативног скорa (236)

V Маркери системске инфламације, турновера кератиноцита и придружених обољења

- Мокраћна киселина, уреа, креатинин
- Трансаминазе (AST и ALT)
- Глукоза
- Ниво атерогених и антиатерогених липопротеина (укупни холестерол, триглицериди, концентрација холестерола у липопротеинима мале густине (LDL-C) и концентрација холестерола у липопротеинима велике густине (HDL-C), атерогени индекс-израчунат као однос TG/HDL-C, non-HDL-C-израчунат као разлика укупног холестерола и HDL-C)
- De Ritis коефицијент је израчунат на следећи начин = ALT/AST

- Индекс стеатозе јетре (енгл. hepatic steatosis index (HSI)) је израчунат на следећи начин = $8 \times \text{ALT}/\text{AST} + \text{ИТМ}$ (+2, ако особа има дијабетес; +2, ако је особа женског пола) (237)

Венепункција је подразумевала узимање узорака крви на следећи начин:

- а. 2 mL EDTA епрувете за одређивање ККС
- б. 10 mL крви у епрувети за биохемијске анализе за параметре оксидативног стреса (MDA, NO_x, NO₂, NO₃, AOPP, CAT, SOD), IL-22 и IFN- γ

Узорци венске крви узимани су наште, између 7 и 9 сати ујутру, након 12 сати од последњег оброка. Затим су центрифугирани на 3000 обртаја 10 минута на собној температури, а потом аликвоти серума чувани на -80°C до извођења биохемијских анализа. Концентрација IL-22 и IFN- γ су одређене ELISA методом. Активности SOD и CAT (238, 239) су одређиване спектрофотометријски, као и ниво MDA и AOPP, NO_x, NO₂ и NO₃ (240-242). Концентрације CRP-а су одређиване имунотурбидиметријски, док су остали биохемијски параметри одређивани стандардним процедурама-спектрофотометријски (Cobas c503, Roche, Mannheim, Germany). Параметри комплетне крвне слике су одређивани на хематолошком бројачу Sysmex XN 1000 (Sysmex, Kobe, Japan).

Од испитаника се захтевало да избегавају већу физичку активност 24 сата пре венепункције.

3.3. Статистичка анализа

Анализа података је изведена коришћењем програма SPSS, верзија 18.0 (IBM SPSS, INC. Chicago, Illinois, USA).

Провера расподеле података извршена је употребом Shapiro-Wilk теста који се користи за подгрупе са бројем испитаника $n \leq 50$, што је овде био случај.

Утврђено је да већина параметара у бар једној од испитиваних подгрупа одступа од нормалне расподеле па су у даљем току статистичке анализе поређења континуираних

података примењене непараметарске методе и то Mann-Whitney U тест (за поређење две групе података) односно Kruskal-Wallis тест (непараметарска ANOVA) за поређење 3 и више група података, са Mann-Whitney U тестом као post-hoc тестом. Поређење категоријских података изведено је применом Chi-квадрат теста, односно Fisher-овог егзактног теста за поређење две категоријске варијабле. Континуирани подаци су приказани као медијане и границе интерквartilних распона (25. – 75. перцентили), док су категоријски подаци приказани као број (%).

Коришћена је и Z-скор статистика за рачунање редокс скорова из појединачних параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите према обрасцу $Z_i = (X_i - X_{sr})/SD$, при чему су X_{sr} и SD добијене из података здраве популације.

Корелациона анализа изведена је применом Spearmanove непараметарске корелације.

За процену дијагностичке тачности параметара (предиктивне способности према одређеном критеријуму) коришћена је ROC (енгл. *receiver operating characteristic curve*) анализа. Граничне вредности (енгл. *cut-off* вредности) су одређиване преко Youden-овог индекса. Модели који се састоје од више параметара који су касније укључени у ROC анализу интегрисани су применом бинарне логистичке регресионе анализе при чему су у даљој анализи коришћене добијене „предвиђене вероватноће“ (енгл. *predicted probabilities*).

Факторска анализа (анализа главних компоненти) је коришћена да би се редуковао број варијабли а груписање варијабли у мањи број фактора је изведено применом Varimax методе. Груписање параметара у факторе се врши према сличности њихових варијабилности и сваки од фактора објашњава одређени проценат укупне варијабилности коју даје избор параметара/фактора који су остали након екстракције и ротације параметара. Адекватност узорковања је проверавана применом Kaiser-Meyer-Olkin теста (услов је да КМО коефицијент буде већи од 0,500), док је Bartlett-ов тест сферичности потврђивао да су задовољени предуслови за факторску анализу (услов је да P буде $<0,05$). Екстракција фактора је изведена на основу критеријума за Eigenvalue вредности >1 или критеријума са ограниченим (задатим) бројем фактора. Задата је вредност коефицијената за параметре који улазе у састав појединих фактора већа од 0,500, чиме се врши селекција само значајних параметара. Добијеним факторима смо давали имена према комбинацији параметара који су ушли у састав сваког од фактора. Факторска анализа је продуковала скорове (бројчане

вредности) за сваки од издвојених фактора и ти скорови су даље коришћени у бинарној логистичкој регресионој анализи за проверу предиктивне способности сваког од издвојених фактора према одређеним задатим критеријумима.

За процену статистичке значајности свих примењених статистичких тестова основни услов је био да Р вредност буде мања од 0,05.

4.0. Резултати

Ово истраживање формулисано је као студија пресека која је обухватила укупно 80 болесника и то 40 болесника оболелих од псоријазе и 40 болесника оболелих од атопијског дерматитиса. Расподеле свих параметара у подгрупама по типу болести испитане су применом Shapiro-Wilk теста и утврђено је да код већине параметара, у бар једној од две подгрупе расподела одступа од нормалне, па су као мере централне тенденције приказане медијане, док су као мере варијације приказане границе интерквartilних распона, односно 25. – 75. перцентили. У складу са налазом одступања расподеле параметара од нормалне расподеле примењене су непараметарске методе за статистичку обраду података, што је и прецизирано испод сваке табеле/слике.

Основни социо-демографски, антропометријски и клинички подаци болесника приказани су у табели 2.

Табела 2. Социо-демографски, антропометријски и клинички подаци о болесницима са псоријазом и атопијским дерматитисом

Параметар	PsO	AD	P
Пол мушки, n (%)	22 (55)	18 (45)	0,800, 0,251
	женски, n (%)	18 (45)	
Старост (године)	50 (39-67)	42 (34-51)	0,011
ИТМ (kg/m ²)	27,0 (24,0-30,8)	23,8 (21,7-25,0)	<0,001

Пушење, n (%)	НЕ	22 (55)	23 (58)	0,051, 0,500
	ДА	18 (45)	17 (42)	
Дужина трајања болести (године)		8,0 (5,0-13,5)	10 (5,0-17,5)	0,284
Интензитет пруритиса		6,0 (5,0-8,0)	8,0 (7,5-9,0)	0,004
Терапија локална n (%)		30 (75,0)	38 (95,0)	6,3, 0,013
метотрексат n (%)		10 (25,0)	2 (5%)	
Коморбидитети	НЕ	19 (47,5)	20 (50,0)	0,050, 0,500
	ДА	21 (52,5)	20 (50,0)	
PASI		15 (10-18)	/	/
DLQI		20 (18-25)	20 (15-25)	0,515

Категорички подаци су приказани као број (процент), континуирани подаци као медијане (25. – 75. перцентил); P вредност добијена применом Mann-Whitney U теста (континуирани подаци) или Chi (χ^2) тест (категорички подаци)

Расподела болесника по полу се није значајно разликовала код две испитиване групе болесника ($\chi^2=0,800$, $P=0,251$), с тим да је био нешто већи удео мушкараца у групи пацијената са псоријазом и нешто већи удео жена у групи болесника са атопијским дерматитисом. Болесници са псоријазом били су значајно старији од болесника са атопијским дерматитисом ($P=0,011$) и имали значајно виши ИТМ ($P<0,001$). Заступљеност пушача, као и дужина трајања болести нису се значајно разликовали између две испитиване групе болесника. Интензитет пруритиса је био значајно већи у AD групи ($P=0,004$). Уочена је значајна разлика у заступљености одређене терапије, пацијенти са псоријазом су добијали у значајно већем проценту метотрексат у односу на AD пацијенте (25% vs. 5%, $P=0,013$). Удео болесника са коморбидитетима је био једнак у обе испитиване групе, око 50% ($P=0,500$).

Добијене вредности оба скорa, PASI и DLQI у групи болесника са псоријазом указују на просечно гледано, тежак облик обољења, с обзиром на то да се за оба скорa као гранична вредност између умереног и тешког облика узима вредност 10. Медијана PASI скорa је износила 15 а DLQI скорa 20 у овој групи болесника са псоријазом. За болеснике са атопијским дерматитисом рачунат је DLQI скор и утврђено је да медијана износи 20 и за ову

групу болесника, што такође указује на изразито тежак облик болести. Поређењем DLQI скорa између две групе болесника није утврђена статистички значајна разлика.

У табели 3 приказана је детаљна расподела болесника по различитим коморбидитетима. Међу болесницима са псоријазом, као и међу болесницима са атопијским дерматитисом доминирају хипертензија, дијабетес и астма, с тим да је подједнак проценат PsO и AD болесника са хипертензијом (по 35%), двоструко већи проценат PsO болесника са дијабетесом у односу на AD болеснике (20% vs. 10%), док је заступљеност астме била виша код AD групе (17,5% vs.5%).

Табела 3. Расподела различитих коморбидитета код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

Врста коморбидитета	PsO	AD	χ^2 , P
Без коморбидитета, n (%)	19 (48,7)	20 (50,0)	8,9, 0,261
Хипертензија, n (%)	6 (15,4)	5 (12,5)	
Дијабетес, n (%)	3 (7,7)	0 (0)	
Гојазност, n (%)	2 (5,1)	4 (10,0)	
Астма, n (%)	1 (2,6)	2 (5,0)	
Хипертензија + астма, n (%)	1 (2,6)	5 (12,5)	
Хипертензија + дијабетес, n (%)	5 (12,8)	4 (10,0)	
Хипертензија + масна јетра, n (%)	2 (5,1)	0 (0)	
Хипертензија (укупно*), n (%)	14 (35)	14 (35)	
Дијабетес (укупно), n (%)	8 (20)	4 (10)	
Астма (укупно), n (%)	2 (5)	7 (17,5)	

**укупно подразумева самостално и у комбинацији са другим коморбидитетима*

У табели 4 је приказана локализација кожних промена код пацијената оболелих од PsO и AD.

Табела 4 показује највећу заступљеност кожных промена на горњим екстремитетима код обе групе болесника (код око 60% болесника са псоријазом, односно код скоро 80% код болесника са атопијским дерматитисом, $P=0,284$).

Табела 4. Сажети приказ локализације кожных промена код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

Локализација	PsO	AD	χ^2 , P
Груп	9 (22,5)	16 (40)	3,8, 0,284
Горњи екстремитети	25 (62,5)	31 (77,5)	
Доњи екстремитети	14 (35)	8 (20)	
Капилицијум/лице	9 (22,5)	11 (27,5)	
ПЛАК	5 (12,5)	0 (0)	
Прегибби	0 (0)	1 (2,5)	

Подаци су приказани као број болесника (процент), χ^2 , P из Chi-квадрат теста.

Основни биохемијски параметри и индекси за процену метаболичких поремећаја

Концентрације глукозе, уреје, креатинина, мокраћне киселине, ензима статуса јетре (ALT, AST), de Ritis коефицијент и HIS индекс као показатеља потенцијалног развоја масне јетре, приказани су у табели 5.

Табела 5. Концентрације биохемијских параметара и из њих изведених индекса за процену метаболичких поремећаја код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

Параметар	PsO	AD	P
Глукоза (mmol/L)	5,3 (4,9 - 5,9)	5,2 (4,9 – 5,4)	0,178
Уреа (mmol/L)	5,05 (4,00-6,25)	4,55 (3,60 - 5,50)	0,176

Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	68,0 (58,0 - 79,0)	60,0 (55,5 - 67,0)	0,006
Мокраћна киселина ($\mu\text{mol/L}$)	310 (232 – 341)	239 (226 – 290)	0,016
AST (U/L)	23,5 (20,0 - 34,0)	21,0 (20,0 - 22,5)	0,004
ALT (U/L)	24,0 (18,0 - 46,0)	19,0 (16,0 - 22,5)	0,002
De Ritis	1,02 (0,78 - 1,22)	1,15 (0,96 - 1,21)	0,072
HIS	35,9 (31,2 - 40,7)	30,8 (28,6 - 33,4)	<0,001

Подаци су приказани као медијане (25. – 75. перцентил), P из Mann-Whitney U теста.

Болесници оболели од псоријазе имали су значајно више концентрације креатинина, мокраћне киселине, ALT и AST, иако су све вредности биле у оквиру референтног опсега. De Ritis коефицијент је био нешто виши код болесника са дерматитисом (без статистичке значајности, иако у опсегу граничне значајности, $P < 0,100$), док је HIS индекс био значајно виши код PsO групе у односу на AD групу ($P < 0,001$).

Концентрације параметара липидног статуса и фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести израчунати из односа појединачних параметара приказани су у табели 6.

Табела 6. Концентрације параметара липидног статуса и из њих изведених индекса за процену ризика од развоја кардиоваскуларних болести код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

Параметар	PsO	AD	P
Укупан холестерол (mmol/L)	5,02 (4,39 - 6,12)	4,60 (4,06 - 5,26)	0,227
HDL-C (mmol/L)	1,37 (1,09 - 1,63)	1,54 (1,22 - 1,63)	0,233
LDL-C (mmol/L)	2,88 (2,14 - 3,62)	2,47 (2,14 - 3,54)	0,564
TG (mmol/L)	1,68 (0,93 - 2,34)	1,13 (0,75 - 1,90)	0,114
Фактор ризика за кардиоваскуларне болести (HDL/HDL-C)	3,86 (2,89-4,57)	3,05 (2,61 - 4,06)	0,088
Индекс атеросклерозе (LDL-C/HDL-C)	2,20 (1,51 - 2,87)	1,76 (1,39 - 2,61)	0,201
Атерогени индекс (TG/HDL-C)	1,15 (0,61 - 1,74)	0,74 (0,53 - 1,66)	0,124

non-HDL-C (mmol/L)	3,71 (2,80 - 4,69)	3,02 (2,47 - 3,90)	0,087
--------------------	--------------------	--------------------	-------

Подаци су приказани као медијане (25. – 75. перцентил), P из Mann-Whitney U теста.

Параметри липидног статуса као ни већина израчунатих индекса кардиоваскуларног ризика нису се разликовали између две групе болесника. Међутим, уочен је нешто виши фактор ризика за кардиоваскуларне болести (HDL/HDL-C) и non-HDL-C код болесника са псоријазом у односу на болеснике са дерматитисом, иако без статистичке значајности (на нивоу граничне значајности, $P < 0,100$).

Основни хематолошки параметри и индекси за процену прокоагулантних активности израчунати из основних параметара

Основни хематолошки параметри су приказани у табели 7.

Табела 7. Основни хематолошки параметри код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

Параметар	PsO	AD	P
Леукоцити $\times 10^9/L$	7,14 (5,51 - 9,25)	8,12 (5,41 - 9,13)	0,950
Еритроцити $\times 10^{12}/L$	4,76 (4,38 - 5,07)	4,67 (4,40 - 4,99)	0,736
Хемоглобин (g/L)	147 (129 – 154)	138 (125 – 147)	0,104
Хематокрит (L/L)	0,444 (0,409 - 0,458)	0,424 (0,400 - 0,454)	0,229
MCV (fl)	92,1 (89,4 - 94,7)	90,6 (88,6 - 91,8)	0,040
MCH (pg)	30,0 (29,2 - 31,9)	29,4 (28,9 - 30,4)	0,064
MCHC (g/L)	329 (323 – 336)	323 (321 – 332)	0,129
RDW CV (%)	12,7 (12,3 - 13,6)	13,3 (12,6 - 13,7)	0,058
Тромбоцити $\times 10^9/L$	240 (200 – 308)	261 (213 – 313)	0,384
MPV (fl)	9,85 (8,95 - 10,65)	9,43 (8,85 - 10,15)	0,179
PCT (L/L)	0,0023 (0,0020 - 0,0029)	0,0024 (0,0022 - 0,0028)	0,503

PDW (fl)	11,1 (9,2 - 12,6)	10,4 (9,0 - 11,3)	0,173
Неутрофилни гранулоцити $\times 10^9/L$	3,66 (2,60 - 4,89)	4,62 (2,52 - 5,07)	0,373
Лимфоцити $\times 10^9/L$	2,29 (2,04 - 2,98)	2,26 (1,85 - 2,56)	0,400
Моноцити $\times 10^9/L$	0,63 (0,51 - 0,79)	0,62 (0,51 - 0,76)	0,583
Еозинофилни гранулоцити $\times 10^9/L$	0,19 (0,11 - 0,27)	0,19 (0,13 - 0,39)	0,335
Базофилни гранулоцити $\times 10^9/L$	0,05 (0,03 - 0,07)	0,06 (0,03 - 0,06)	0,672

Подаци су приказани као медијане (25. – 75. перцентил), P из Mann-Whitney U теста.

Хематолошки параметри се нису статистички значајно разликовали код болесника са псоријазом и болесника са атопијским дерматитисом, осим вредности MCV параметра који је био значајно већи код PsO у односу на AD (P=0,040). Параметар MCH је био нешто виши код PsO док је RDW CV (%) био нешто виши код болесника са AD, при чему су уочене разлике биле на граници статистичке значајности (P<0,100).

Из основних хематолошких параметара су израчуната два индекса који могу бити показатељи прокоагулантног статуса, односно индекси активације тромбоцита (MPR) и еритроцита (RPR), али се ни они нису статистички значајно разликовали између две испитиване групе болесника (табела 8).

Табела 8. Индекси изведени из хематолошких параметара код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

Параметар	PsO	AD	P
MPR индекс	0,042 (0,032 - 0,051)	0,038 (0,030 - 0,045)	0,233
RPR индекс	0,055 (0,043 - 0,079)	0,051 (0,043 - 0,063)	0,773

Подаци су приказани као медијане (25. – 75. перцентил), P из Mann-Whitney U теста.

Имунолошко-инфламаторни параметри и индекси за процену активације имунског система

Биомаркери инфламације и активности имунског система приказани су у табели 9.

Табела 9. Концентрације маркера инфламације и активности имунског система код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

Параметар	PsO	AD	P
CRP, mg/L	1,55 (0,70 - 4,55)	1,80 (0,60 - 4,20)	0,682
NLR	1,51 (1,05 - 2,08)	1,77 (1,29 - 2,27)	0,100
Tr/Ly однос	100 (82 – 120)	109 (82 – 139)	0,252
IFN- γ , pg/mL	20,3 (17,1 - 24,5)	19,0 (16,9 - 22,5)	0,381
IL-22, pg/mL	59,2 (57,6 - 69,0)	68,5 (57,0 - 76,5)	0,216

Подаци су приказани као медијане (25. – 75. перцентил), P из Mann-Whitney U теста.

Анализом добијених резултата у овом делу студије није утврђено постојање статистички значајне разлике у концентрацији маркера инфламације, CRP, нових инфламаторних индекса изведених из хематолошких параметара (NLR и Tr/Ly однос), као ни имунолошких маркера, IFN- γ и IL-22. Једино је нешто већи однос броја неутрофила и броја лимфоцита код AD групе био на граници статистичке значајности (P=0,100).

Параметри нитрозативног/оксидативног стреса и антиоксидативне заштите код болесника са псоријазом и болесника са атопијским дерматитисом

Параметри чија концентрација указује на ниво оксидативног/нитрозативног стреса код испитиваних болесника, као и статус њихове антиоксидативне заштите приказани су у табели 10.

Табела 10. Концентрације параметара нитрозативног/оксидативног стреса и антиоксидативне заштите код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

Параметар	PsO	AD	P
NOx (нитрити+нитрати, nmol/mL)	10,63 (9,29 - 12,76)	10,24 (6,38 - 13,23)	0,324
NO ₃ (nmol/mL)	6,43 (5,18 - 8,18)	5,84 (2,24 - 8,96)	0,237

NO ₂ (nmol/mL)	4,22 (4,01 - 4,42)	4,09 (3,86 - 4,37)	0,381
MDA (μmol/L)	4,00 (1,67 - 7,49)	5,15 (2,85 - 8,62)	0,146
AOPP (μmol/L)	909 (676 – 1035)	1086 (724 – 1300)	0,145
SOD (U/mL)	6,19 (5,94 - 6,44)	6,00 (5,75 - 6,38)	0,162
CAT (U/L)	0,412 (0,383 - 0,478)	0,521 (0,420 - 0,706)	<0,001

Подаци су приказани као медијане (25. – 75. перцентил), P из Mann-Whitney U теста.

Применом статистичке анализе није утврђено постојање статистички значајне разлике ни код једног параметра нитрозативног/оксидативног стреса и антиоксидативне заштите.

Из основних параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите израчунати су редокс скорови применом Z-скор статистике. Вредности прооксидантног, антиоксидантног и окси скорa приказане су у табели 11.

Табела 11. Вредности редокс скорова израчунатих из појединачних параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

Параметар	PsO	AD	P
Прооксидантни скор	0,61 (-1,18 - 3,14)	0,54 (-1,14 - 4,20)	0,758
Антиоксидантни скор	-0,46 (-1,28 - 1,74)	-0,83 (-1,38 - 0,19)	0,522
Окси скор	0,99 (-0,60 - 2,34)	1,41 (-1,56 - 4,40)	0,577

Подаци су приказани као медијане (25. – 75. перцентил), P из Mann-Whitney U теста.

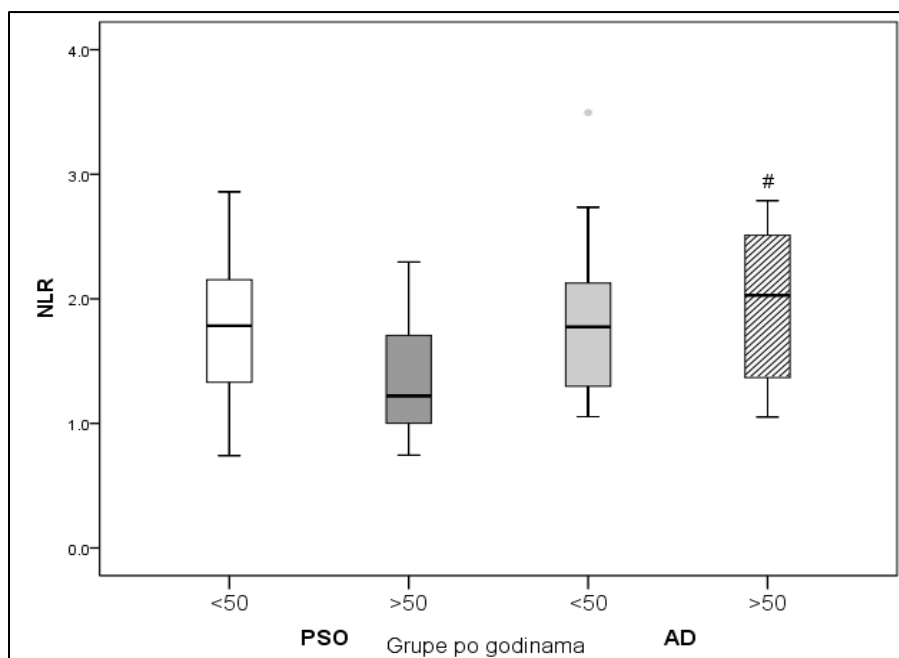
Поређењем редокс скорова у групи болесника оболелих од псоријазе и болесника оболелих од дерматитиса утврђено је да нема статистички значајне разлике, што значи да ни ови параметри нису довољно осетљиви, ни довољно специфични да разликују болеснике са PsO од болесника са AD.

Утицај старости на параметре инфламације и нитрозативног/оксидативног стреса код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

С обзиром на то да је иницијално показано да су PsO болесници били значајно старији од AD пацијената испитали смо утицај старости на испитиване параметре. Све болеснике смо поделили на млађе (<50 година) и старије (>50 година) и у тако добијене 4 нове подгрупе поредили параметре оксидативног/нитрозативног стреса, инфламације и маркере имунског статуса. Болесника са псоријазом старијих од 50 година је било 20, док је таквих боелсника са дерматитисом било 10. Просечне вредности параметара код којих је утврђена разлика у односу на болест и старост приказали смо графички box-plot дијаграмима.

Параметри инфламације, имунског система и нитрозативног/оксидативног стреса и антиоксидативне заштите који су се значајно мењали под утицајем старости и врсте обољења приказани су графички на сликама 15 – 20.

На слици 15 приказан је NLR параметар у зависности од типа болести и старости.

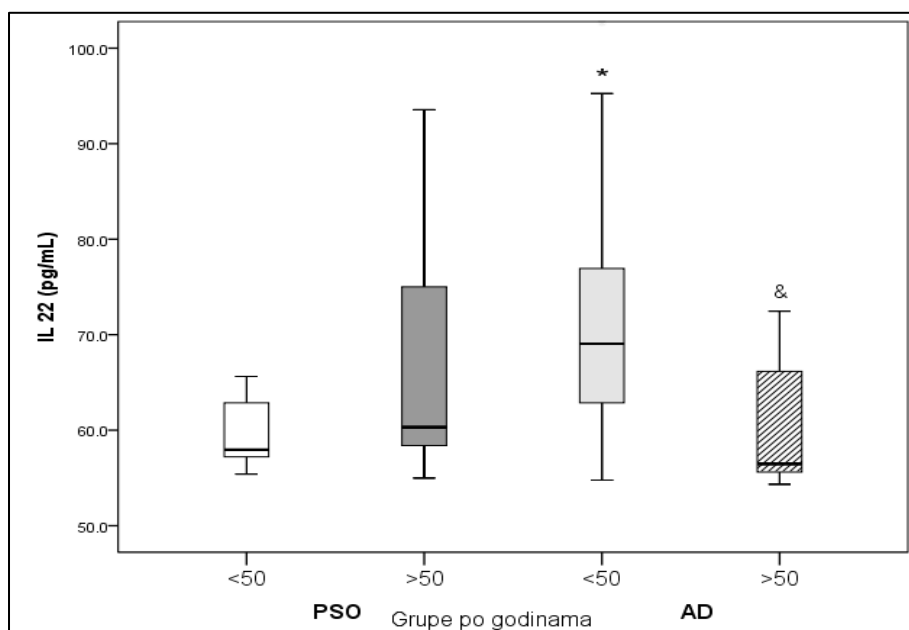


Слика 15. Поређење вредности NLR односа у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом по годинама

$P < 0,05$ vs. PsO (>50 г.) подгрупе

Статистички значајно виши NLR је уочен код болесника са AD старијих од 50 година у односу на болеснике са PsO у истој старосној групи.

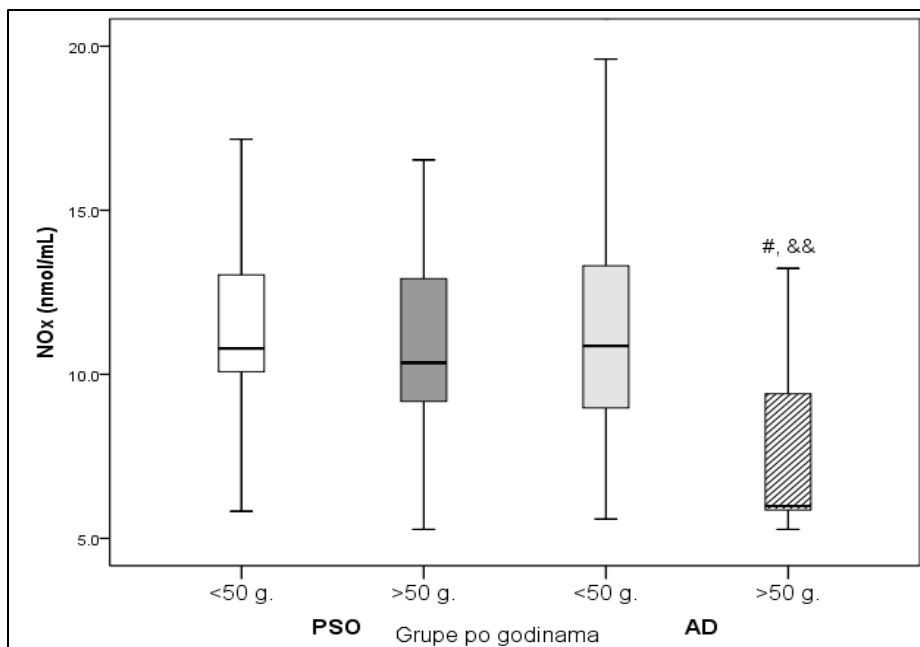
На слици 16 приказане су концентрације IL-22. Применом Kruskal-Wallisovog па затим Mann-Whitney U теста као post-hoc теста, утврђено је да млађи болесници са AD имају значајно више концентрације овог биомаркера активације имунског система у односу на старије болеснике из AD групе ($P < 0,05$). Старији AD болесници имали су значајно ниже концентрације IL-22 у односу на старије болеснике PsO групе ($P < 0,05$).



Слика 16. Поређење концентрације IL-22 у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом по годинама

** $P < 0,05$ vs. PsO (<50 г.) подгрупе; & $P < 0,05$ vs. AD (<50 г.) подгрупе*

На слици 17 приказане су концентрације NOx (укупних нитрата и нитрита) у подгрупама болесника по врсти обољења и старосним групама.

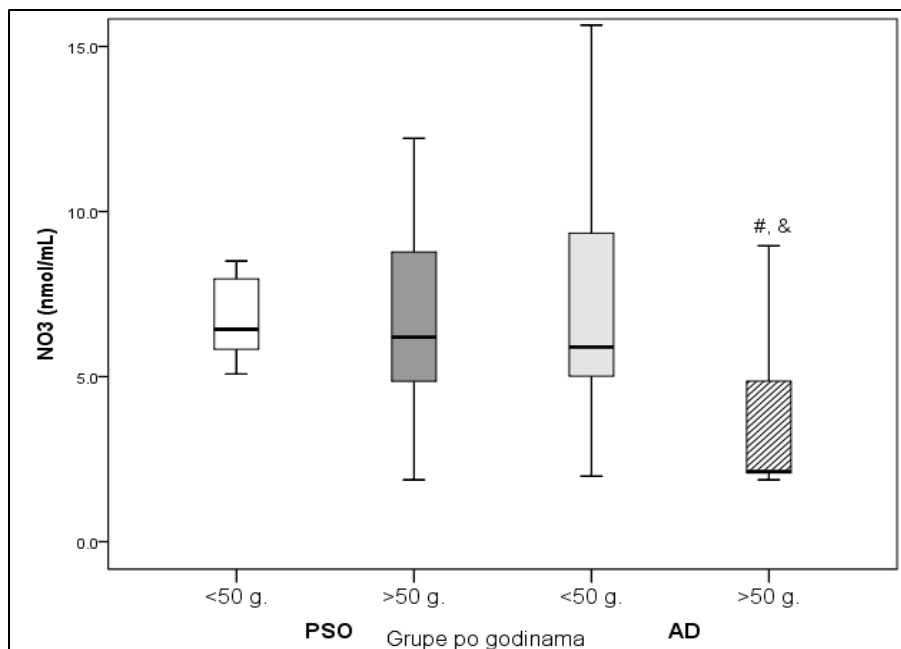


Слика 17. Поређење концентрације NOx у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом по годинама

$P < 0,05$ vs. PsO >50 г. подгрупе; && $P < 0,01$ vs. AD <50 г. подгрупе

Применом статистичке анализе утврђено је да старији AD болесници имају значајно ниже концентрације NOx у крви у поређењу са старијим PsO болесницима ($P < 0,05$), као и у поређењу са млађим AD болесницима ($P < 0,01$).

На слици 18 приказане су просечне вредности NO₃ у подгрупама по типу болести и старости.

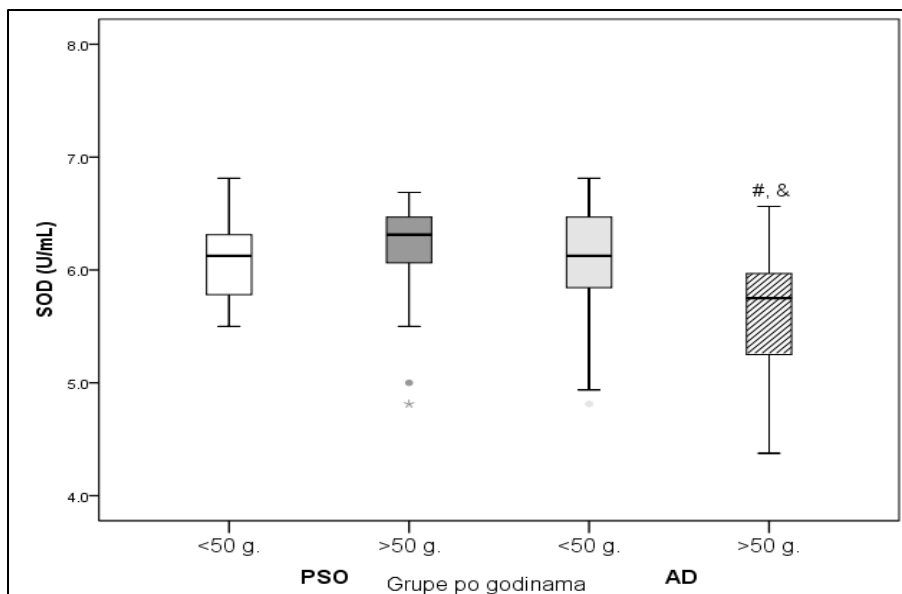


Слика 18. Поређење концентрације NO₃ у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом по годинама

#P<0,05 vs. PsO >50 г. подгрупе; &P<0,05 vs. AD <50 г. Подгрупе

Резултати овог дела студије показују значајно ниже концентрације NO₃ у групи старијих AD болесника у односу на старије PsO болеснике (P<0,05), као и у односу на млађе AD болеснике (P<0,05).

На слици 19 приказане су просечне вредности активности ензима супероксид-дисмутазе у подгрупама по типу болести и старости.

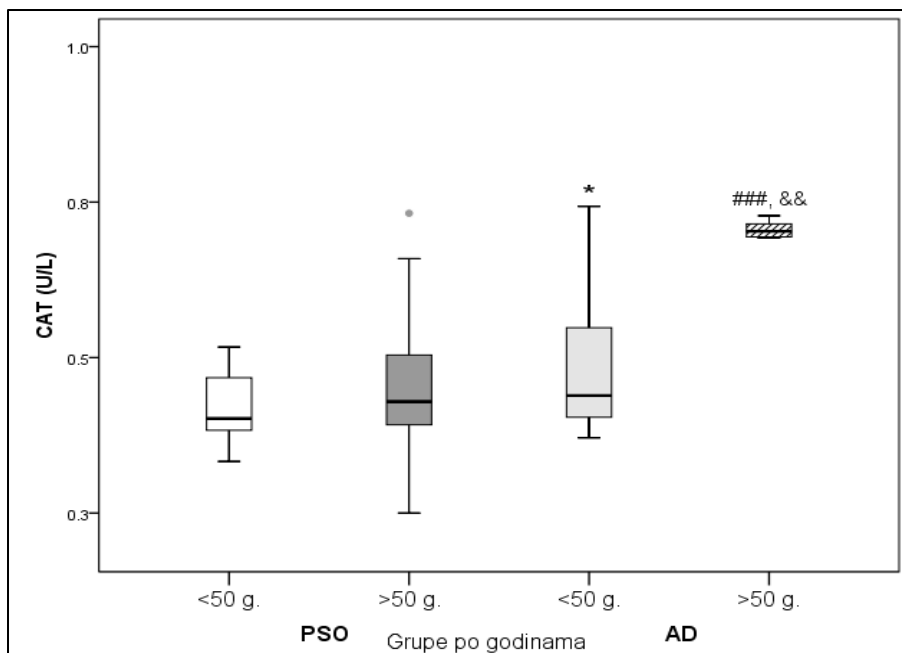


Слика 19. Поређење активности ензима супероксид-дисмутазе у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом по годинама

#P<0,05 vs. PsO >50 г. подгрупе; &P<0,05 vs. AD <50 г. подгрупе

Статистичка анализа (Kruskal-Wallis тест праћен Mann-Whitney U тестом као post-hoc тестом) је показала значајно ниже активности ензима SOD у групи старијих AD болесника у односу на старије PsO болеснике ($P<0,05$), као и у односу на млађе AD болеснике ($P<0,05$).

На слици 20 приказане су просечне вредности активности ензима каталазе у подгрупама по типу болести и старости.

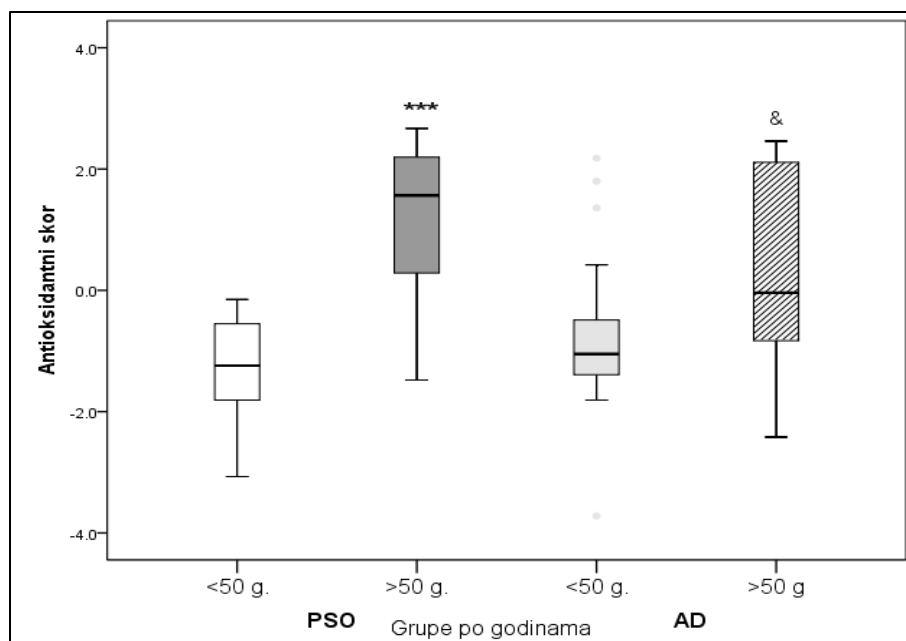


Слика 20. Поређење активности ензима каталазе у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом по годинама

* $P < 0,05$ vs. *PsO* <50 г. подгрупе; ### $P < 0,001$ vs. *PsO* >50 г. подгрупе; && $P < 0,01$ vs. *AD* <50 г. подгрупе

Резултати показују значајно више активности ензима CAT у групи млађих AD болесника у односу на млађе PsO болеснике ($P < 0,05$). Такође утврђене су значајно више активности ензима CAT у групи старијих AD болесника у односу на старије PsO болеснике ($P < 0,001$), као и у односу на млађе AD болеснике ($P < 0,01$).

На слици 21 приказане су вредности антиоксидантног скорa код PsO и AD болесника у подгрупама по старости.

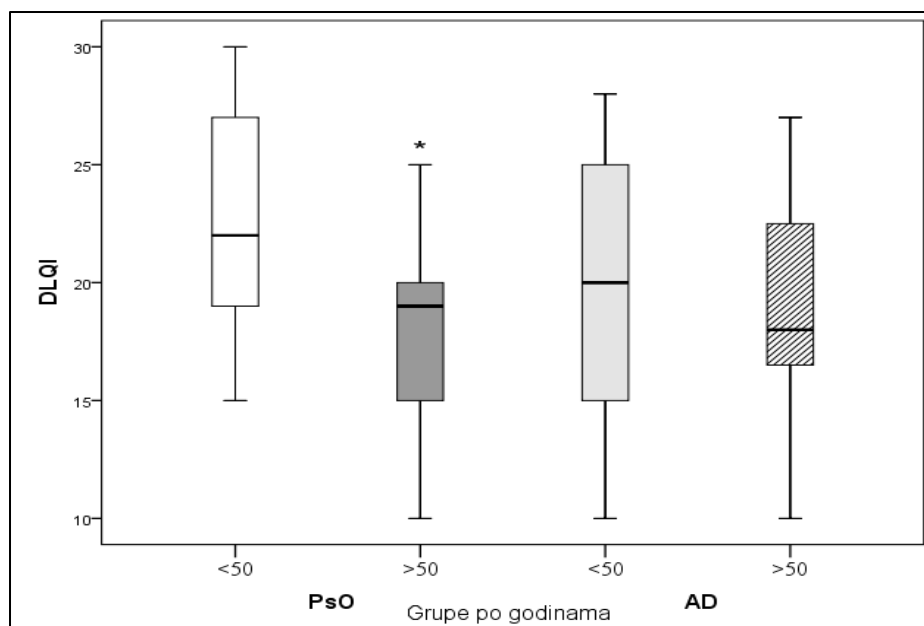


Слика 21. Поређење вредности антиоксидантног скора у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом по годинама

**** $P < 0,001$ vs. PsO <50 г. подгрупе; & $P < 0,05$ vs. AD <50 г. подгрупе*

Резултати показују значајно вишу вредност антиоксидантног скора код старијих PsO болесника у односу на млађе ($P < 0,001$). Такође, утврђена је значајно виша вредност антиоксидантног скора код старијих у односу на млађе AD болеснике ($P < 0,05$), док значајне разлике између подгрупа по типу болести нису уочене.

На слици 22 приказане су вредности DLQI скора у групама по годинама и типу болести.



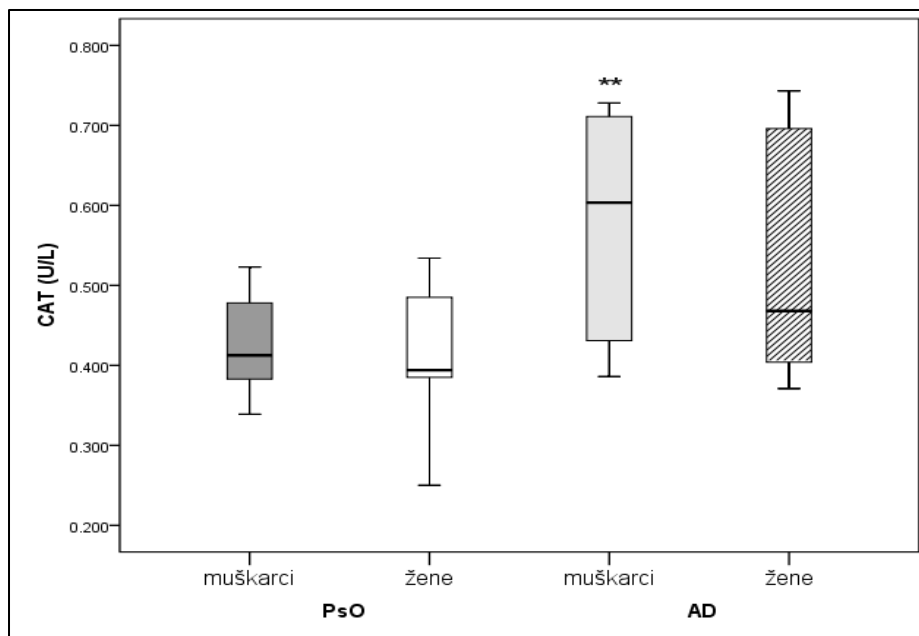
Слика 22. Вредности DLQI SCORE у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом по годинама

**P<0,05 vs. PsO <50 г. подгрупе*

Значајно ниже вредности DLQI SCORE у групи старијих болесника са псоријазом у односу на млађе су уочене у овом делу истраживања, док се вредност овог SCORE није разликовала између осталих анализираних подгрупа.

Утицај пола на параметре инфламације и нитрозативног/оксидативног стреса код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

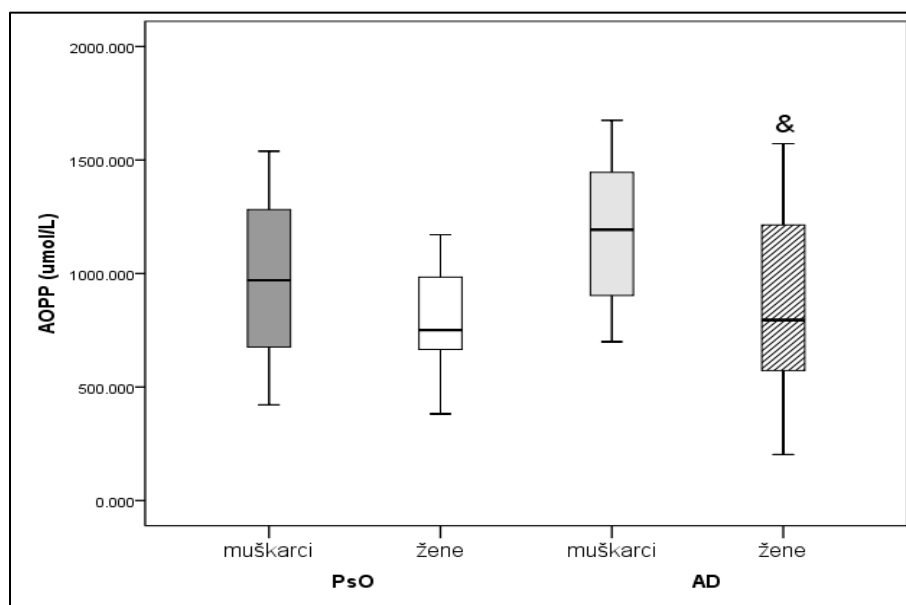
Осим по типу обољења, болеснике смо поделили и по полу, и у тако добијеним подгрупама поредили параметре инфламације, имунског система и нитрозативног/оксидативног стреса. Статистички значајна разлика добијена је само за два параметра оксидативног стреса односно антиоксидативне заштите, док се остали испитивани параметри нису значајно мењали под утицајем пола. За параметре код којих је добијена статистички значајна разлика у 4 подгрупе дат је графички приказ на сликама 23 (ензим каталаза) и 24 (АОРР).



Слика 23. Поређење вредности активности антиоксидантног ензима каталазе у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом по полу

***P<0,01 vs. PsO мушкарци подгрупа*

Поређењем параметара у подгрупама по полу и по типу обољења утврђено је да мушкарци AD групе имају значајно више активности ензима каталазе од мушкараца PsO групе ($P<0,01$), док се активности овог ензима у осталим подгрупама нису значајно разликовале.



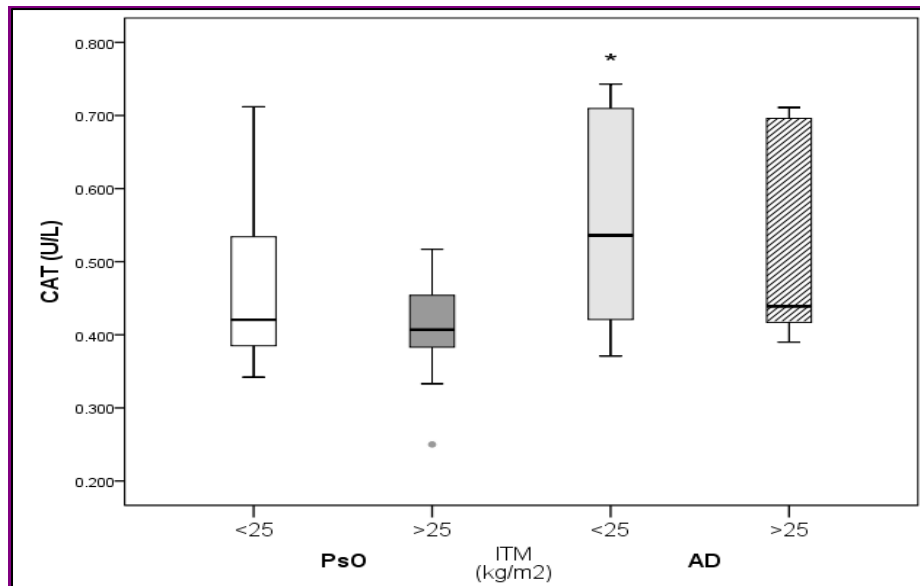
Слика 24. Поређење концентрације АОРР у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом по полу

&P<0,05 vs. AD мушкарци подгрупа

Концентрација AOPP параметра оксидативног стреса је била значајно нижа код жена AD групе у односу мушкарце истог типа болести. Концентрације овог параметра се нису значајно разликовале у осталим испитиваним подгрупама.

Утицај ИТМ на параметре инфламације и нитрозативног/оксидативног стреса код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

Болеснике смо поделили и по вредности ИТМ ($<25 \text{ kg/m}^2$ и $>25 \text{ kg/m}^2$) и у тако добијеним подгрупама смо поредили параметре инфламације, имунског система и нитрозативног/оксидативног стреса. Статистички значајна разлика добијена је само за активност антиоксидативног ензима каталазе и то је графички приказано на слици 25.



Слика 25. Поређење активности ензима каталазе у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом по вредности ИТМ (kg/m^2)

**P<0,05 vs. PsO подгрупа са ИТМ $<25 \text{ kg/m}^2$*

Нормално ухрањени болесници из AD групе су имали значајно више активности ензима каталазе у поређењу са нормално ухрањеним болесницима из PsO групе. Активности овог

ензима између осталих подгрупа по нивоу телесне ухрањености се нису статистички значајно разликовале.

Утицај присуства коморбидитета на антропометријске, биохемијске, хематолошке, инфламаторне, имунолошке и параметре нитрозативног/оксидативног стреса и антиоксидативне заштите

Утицај коморбидитета на ИТМ и основне биохемијске параметре приказан је у табели 12.

Табела 12. Поређење година, ИТМ и биохемијских параметара у подгрупама по присуству/одсуству коморбидитета и типу болести

Параметар	PsO		AD		P
	Без Коморбидитета n=19	Са Коморбидитетима n=21	Без Коморбидитета n=20	Са Коморбидитетима n=20	
Узраст, године	41 (29 – 47)	64 (56 – 70) ^{aaa}	37 (32 – 46)	48 (41 – 52) ^{bbb}	<0,001
ИТМ, kg/m ²	27,4 (24,2 - 30,6)	26,9 (23,9 - 30,7)	23,5 ^{aa} (21,3 - 24,5)	24,1 (21,8 - 26,1)	0,002
Уреа, mmol/L	4,4 (3,6 - 5,1)	5,6 (4,8 - 6,8) ^{aa}	4,5 (4,3 - 5,6)	4,7 (3,6 - 5,5) ^b	0,020
Креатинин, μmol/L	65 (60 – 77)	70 (57 – 85)	63 (59 – 69)	57 (55 – 64) ^b	0,023
Мокраћна киселина, μmol/L	298 (241 – 338)	310 (229 – 336)	239 (222 – 284) ^a	243 (229 – 331)	0,092
Укупан холестерол, mmol/L	4,71 (4,22 - 5,59)	5,75 (4,59 - 6,26)	4,46 (3,67 - 4,70)	4,93 (4,42 - 6,58) ^c	0,030
Триглицериди, mmol/L	1,22 (0,84- 2,06)	2,01(1,10 - 2,38)	0,79 (0,70 - 1,12) ^a	1,71 (1,14 - 2,53) ^{ccc}	<0,001
TG/HDL-C	0,90 (0,57 - 1,69)	1,40 (0,68 - 2,70)	0,61 (0,39 - 0,89)	1,04 (0,72 - 1,98) ^{cc}	0,006
Non-HDL-C	3,45 (2,71 - 3,74)	4,28 (3,06 - 4,89)	2,80 (2,39 - 3,50)	3,71 (2,65 - 5,11) ^c	0,014
ALT, U/L	27,0 (18,5 - 43,0)	22,0 (18,0 - 47,0)	19,0 (15,0 - 26,0) ^a	19,0 (16,0 - 22,0)	0,023
AST, U/L	23,0 (20,5 - 33,0)	24,0 (19,0 - 40,0)	20,0 (19,5 - 21,5) ^a	21,5 (20,0 - 23,0)	0,032
HIS	36,0 (32,0 - 40,7)	35,6 (31,5 - 38,3)	30,6 (28,7 - 32,7) ^{aa}	31,3 (28,6 - 33,4)	0,014

Подаци су приказани као медијане (25. – 75. перцентил), P из Kruskal-Wallis теста;

a,aa,aaa P<0,05, 0,01, 0,001 vs. PsO без коморбидитета;^{b,bbb}P<0,05, 0,001 vs. PsO са коморбидитема; c,ccc P<0,05, 0,001 vs. AD без коморбидитета (Mann-Whitney U тест)

Статистички значајно старији су били болесници са коморбидитетима из PsO групе у поређењу са болесницима из исте групе али без коморбидитета, као и у поређењу са болесницима са коморбидитетима из AD групе. Болесници са псоријазом, без коморбидитета су имали значајно већи ITM у поређењу са болесницима без коморбидитета из AD групе. Присуство коморбидитета повећава значајно концентрацију уреје у PsO групе, иако су те вредности у референтном опсегу и таква разлика нема клинички значај. Уочава се да болесници из AD групе (са коморбидитетима) имају значајно ниже концентрације параметара бубрежне функције (уреа, креатинин, мокраћна киселина) у односу на пацијенте из PsO групе са коморбидитетима. Значајно више концентрације укупног холестерола, триглицерида, TG/HDL-C и Non-HDL-C имали су болесници са коморбидитетима у односу на оне без у AD групи. Значајно више концентрације триглицерида се уочавају код болесника из PsO групе. Трансаминазе су биле значајно ниже код AD групе без коморбидитета у односу на PsO групу без коморбидитета, иако су све те вредности биле у референтном опсегу па ни уочена статистички значајна разлика нема клинички значај. HIS индекс (показатељ масне јетре) је био евидентно виши у PsO групи у односу на AD групу.

Утицај коморбидитета на хематолошке параметре приказан је у табели 13.

Табела 13. Поређење хематолошких параметара у подгрупама по присуству/одсуству коморбидитета и типу болести

Параметар	PsO		AD		P
	Без Коморбидитета n=19	Са Коморбидитетима n=21	Без Коморбидитета n=20	Са коморбидитетима n=20	
Тромбоцити x109/L	265 (233 – 316)	223 (158 – 244) ^a	267 (237 – 315)	234 (172 – 275)	0,059
РСТ (L/L)	0,0027 (0,0022 - 0,0029)	0,0021 (0,0018 - 0,0025) ^a	0,0026 (0,0024 - 0,0029)	0,0023 (0,0018 - 0,0024) ^c	0,044
Лимфоцити (%)	31,1 (26,5 - 36,4)	37,4 (31,6 - 42,5) ^a	29,9 (24,2 - 34,7)	33,5 (27,8 - 40,8)	0,030
Тг/Лу однос	112 (97 – 137)	96 (60 – 107) ^a	124 (98 – 165)	96 (81 – 115) ^c	0,008

MPR индекс	0,033 (0,029 - 0,044)	0,044 (0,036 - 0,062) ^a	0,038 (0,029 - 0,040)	0,040 (0,031 - 0,054)	0,052
RPR индекс	0,050 (0,040 - 0,058)	0,057 (0,052 - 0,087) ^a	0,050 (0,043 - 0,055)	0,058 (0,044 - 0,088) ^c	0,103

Подаци су приказани као медијане (25. – 75. перцентил), P из Kruskal-Wallis теста;

^a P<0,05 vs. PsO без коморбидитета; ^c P<0,05 vs. AD без коморбидитета (Mann-Whitney U тест)

Болесници оболели од псоријазе са коморбидитетима имали су значајно нижи број тромбоцита, PCT, Tr/Ly док су проценат лимфоцита и индекси MPR и RPR били виши у овој подгрупи у односу на пацијенте са псоријазом без коморбидитета. Болесници са дерматитисом и коморбидитетима су имали значајно ниже вредности PCT и Tr/Ly односа, док је њихов RPR индекс био значајно виши у поређењу са пацијентима исте групе, без коморбидитета.

Ни један инфламаторни маркер или маркер имунског система није показао статистички значајну разлику између испитиваних подгрупа.

Утицај коморбидитета на параметре оксидативног стреса и антиоксидативне заштите приказан је у табели 14.

Табела 14. Поређење параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите у подгрупама по присуству/одсуству коморбидитета и типу болести

Параметар	PsO		AD		P
	Без Коморбидитета n=19	Са Коморбидитетима n=21	Без Коморбидитета n=20	Са коморбидитетима n=20	
CAT (U/L)	0,404 (0,383 - 0,478)	0,414 (0,390 - 0,485)	0,473 (0,403 - 0,546)	0,694 (0,430 - 0,712) ^{bb}	0,003
Антиоксидантни скор	-1,27 (-1,81 – -0,55)	1,04 (-0,31 – 2,12) ^{aa}	-1,07 (-1,39 – -0,51)	-0,58 (-1,26 – 1,58)	0,003

Подаци су приказани као медијане (25. – 75. перцентил), P из Kruskal-Wallis теста;

^{aa} P<0,01 vs. PsO без коморбидитета; ^{bb} P<0,01 vs. PsO са коморбидитетима (Mann-Whitney U тест)

Од параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите утицај коморбидитета је уочен једино код активности ензима каталазе и антиоксидантног скорa при чему је каталаза била значајно виша код AD болесника са коморбидитетима у односу на PsO болеснике са коморбидитетима. Антиоксидантни скор је био највиши у групи PsO болесника са

коморбидитетима (значајно виши у односу на пацијенте исте групе без коморбидитета, $P < 0,01$).

Утицај врсте терапије на параметре инфламације и оксидативног стреса код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом

У овом делу студије испитиван је утицај типа примењене терапије на одређиване параметре од интереса. Добијени резултати су приказани у табели 15.

Табела 15. Концентрације параметара инфламације, оксидативног стреса и антиоксидантне заштите код болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом у зависности од примењене терапије

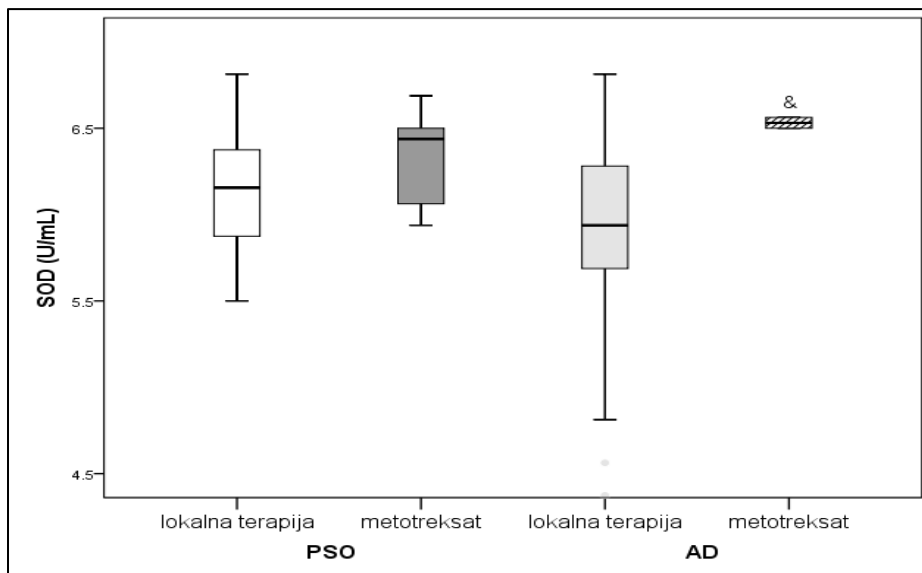
Параметар	Локална терапија n=68	Метотрексат n=12	P
CRP, mg/L	1,80 (0,60-4,20)	1,50 (0,75 - 7,75)	0,656
Леукоцити $\times 10^9/L$	7,72 (5,48 - 9,10)	6,95 (5,92 - 9,34)	0,632
NLR	1,74 (1,23 - 2,16)	1,51 (1,04 - 2,48)	0,647
IFN- γ , pg/mL	19,0 (16,7 - 22,7)	21,4 (19,2 - 31,8)	0,104
IL-22, pg/mL	61,4 (56,8 - 72,9)	62,2 (58,4 - 80,7)	0,255
NOx (нитрити+нитрати, nmol/mL)	10,71 (8,86 - 13,27)	10,00 (6,02 - 10,79)	0,198
NO ₃ (nmol/mL)	6,52 (4,80 - 8,73)	5,63 (2,14 - 6,60)	0,243
NO ₂ (nmol/mL)	4,16 (3,94 - 4,47)	4,16 (3,86 - 4,29)	0,312
SOD (U/mL)	6,06 (5,75 - 6,34)	6,50 (6,09 - 6,53)	0,036
CAT (U/L)	0,43 (0,39 - 0,68)	0,46 (0,41 - 0,59)	0,848
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	4,83 (2,60 - 8,64)	4,33 (1,92 - 5,36)	0,553
AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	971 (681 – 1250)	976 (761 – 1064)	0,856
Прооксидантни скор	0,27 (-1,27 - 2,79)	2,10 (0,80 - 4,02)	0,052
Антиоксидантни скор	-0,66 (-1,30 - 1,20)	-0,53 (-1,21 - 0,85)	0,544
Окси скор	0,75 (-1,49 - 2,77)	2,34 (1,59 - 4,14)	0,161

Подаци су приказани као медијане (25. – 75. перцентил), P из Mann-Whitney U теста.

Ова прелиминарна анализа је укључила збирно све болеснике, без обзира на тип болести, тако да је добијена значајна разлика само за активност антиоксидантног ензима SOD (значајно виша активност код болесника који су лечени метотрексатом у односу на болеснике са локалном терапијом, $P=0,036$), док је прооксидантни скор био виши код исте групе болесника у односу на оне са локалном терапијом ($P=0,052$, гранична статистичка значајност).

Да бисмо добили прецизнији увид у промене испитиваних параметара под утицајем болести, али и примењене терапије испитанике смо поделили на подгрупе по типу болести и типу терапије. Резултати овог дела студије су приказани на сликама 26-30. Резултати су поређени применом Kruskal-Wallisovog теста а затим Mann-Whitney U теста као post-hoc теста, да би се утврдиле прецизне разлике између посматраних подгрупа.

На слици 26 приказана је активност ензима SOD у подгрупама по типу болести и типу терапије.

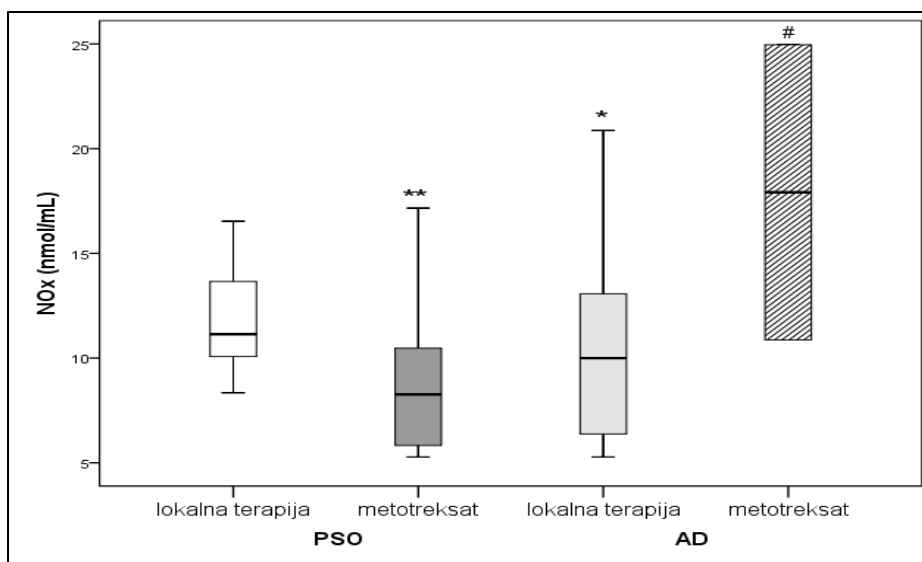


Слика 26. Поређење вредности активности ензима супероксид-дисмутазе у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом, по врсти терапије

&P<0,05 vs. AD болесника на локалној терапији

Анализа је показала значајно више активности овог ензима код болесника са дерматитисом који су добијали метотрексат у односу на исту групу болесника која је добијала локалну терапију.

На слици 27 приказане су просечне вредности вредности NOx у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом, по врсти терапије.

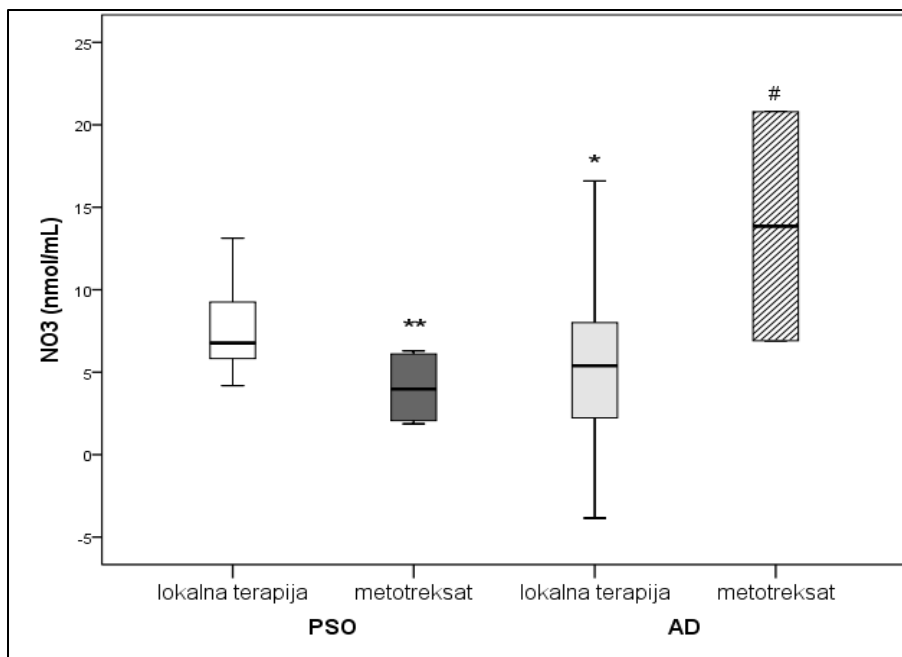


Слика 27. Поређење вредности NOx у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом, по врсти терапије

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ vs. PsO локална терапија; # $P < 0,05$ vs. PsO метотрексат

Примена статистичке анализе је утврдила постојање значајно нижих концентрација NOx у групи PsO болесника на терапији метотрексатом ($P < 0,01$), као и у групи AD болесника на локалној терапији у односу на PsO болеснике на локалној терапији ($P < 0,05$). Међутим, AD болесници на терапији метотрексатом су имали значајно више концентрације овог параметра у односу на PsO болеснике на терапији истим леком ($P < 0,05$).

На слици 28 приказане су просечне вредности NO₃ у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом, према врсти терапије.

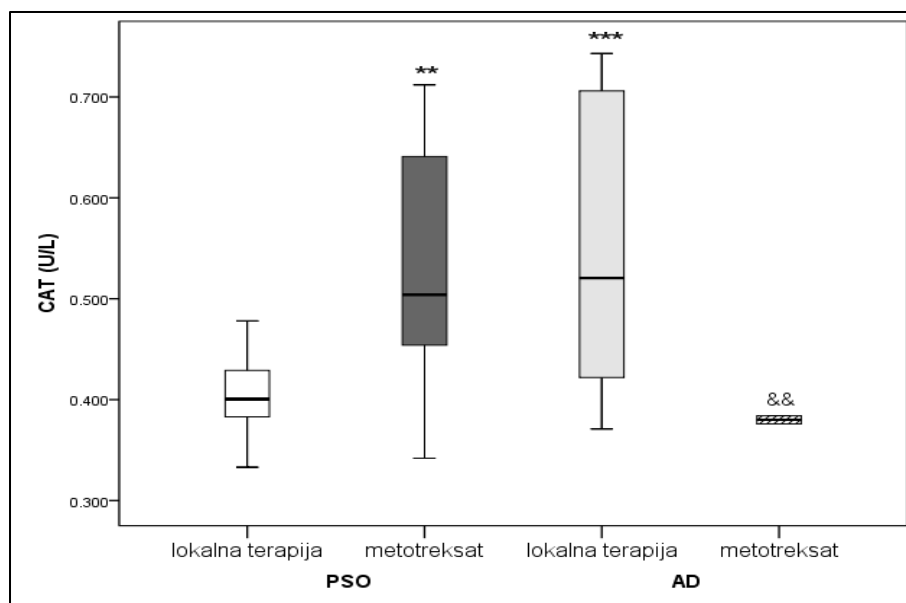


Слика 28. Поређење вредности NO₃ у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом, по врсти терапије

*P<0,05, **P<0,01 vs. PsO локална терапија; #P<0,05 vs. PsO метотрексат

Резултати показују значајно ниже концентрације NO₃ у групи болесника са PsO на терапији метотрексатом (P<0,01), као и у групи AD болесника на локалној терапији (P<0,05) у поређењу са PsO групом која је била на локалној терапији. Болесници из AD групе лечени метотрексатом имали су значајно више концентрације NO₃ у крви у односу на PsO болеснике на истој терапији (P<0,05).

На слици 29 приказане су просечне активности ензима каталазе у подгрупама по типу болести и типу примењене терапије.

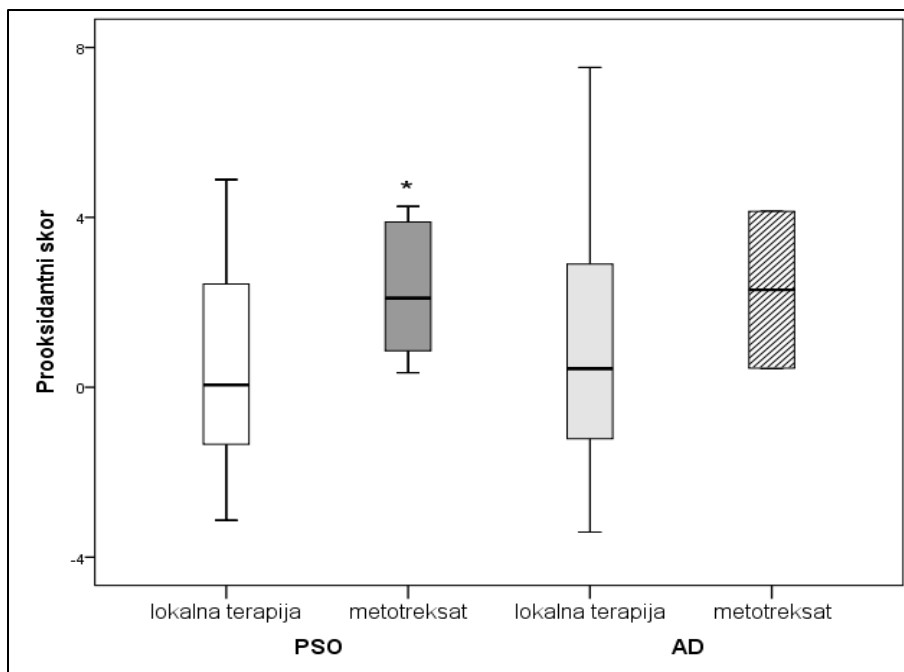


Слика 29. Поређење вредности активности ензима каталазе у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом, по врсти терапије

**** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ vs. *PsO* локална терапија; && $P < 0,01$ vs. *AD* локална терапија**

Болесници са псоријазом на терапији метотрексатом ($P < 0,01$), као и AD болесници на локалној терапији ($P < 0,001$) су имали значајно више активности овог антиоксидантног ензима у односу на болеснике са псоријазом лечене локалном терапијом. Насупрот томе, AD болесници лечени метотрексатом су имали значајно ниже активности ензима CAT у односу на болеснике исте групе по типу болести, на локалној терапији ($P < 0,01$).

На слици 30 приказане су вредности прооксидантног скорa у подгрупама по типу болести и типу примењене терапије.



Слика 30. Поређење вредности прооксидантног скора у подгрупама болесника са псоријазом и атопијским дерматитисом, по врсти терапије

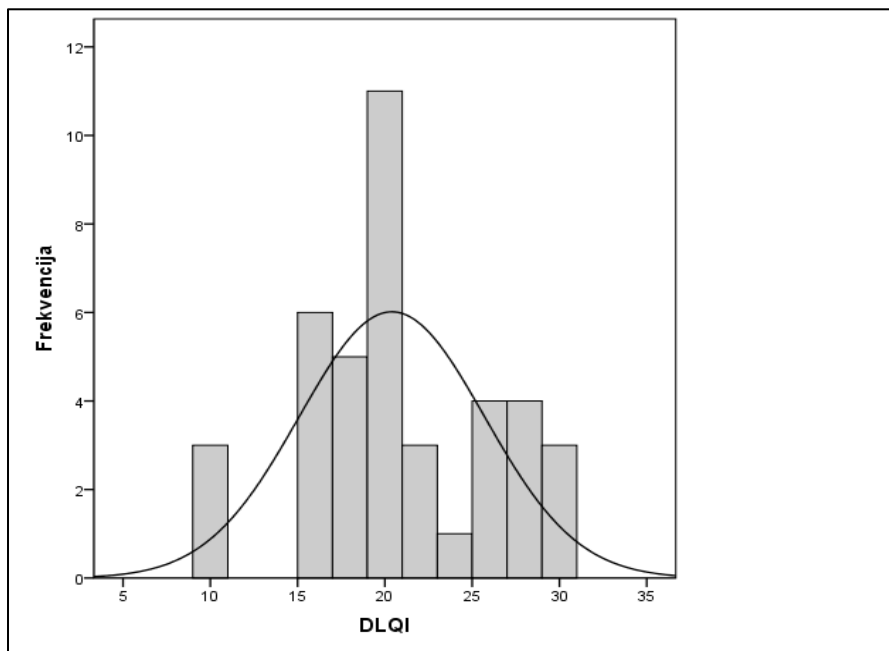
**P<0,05 vs. PsO локална терапија*

Резултати добијени применом статистичке анализе потврђују значајно вишу вредност овог скора у групи PsO болесника лечених метотрексатом. Вредности овог параметра се нису разликовале значајно у осталим анализираним подгрупама.

Веза између величине DLQI скорa (дерматолошки индекс квалитета живота) и инфламаторних, имунолошких и параметара нитрозативног/оксидативног стреса и антиоксидативне заштите

Болесници оболели од псоријазе и DLQI скор

С обзиром на то да се DLQI скор сматра добрим показатељем тежине псоријазе, а да се тешком псоријазом дијагностикују болесници са вредношћу овог скорa већом од 10, испитали смо расподелу овог скорa код групе пацијената са псоријазом који су обухваћени овим истраживањем (слика 31). Основни статистички параметри за овај клинички скор приказани су у табели 16.



Слика 31. Расподела вредности DLQI скорa код болесника са псоријазом

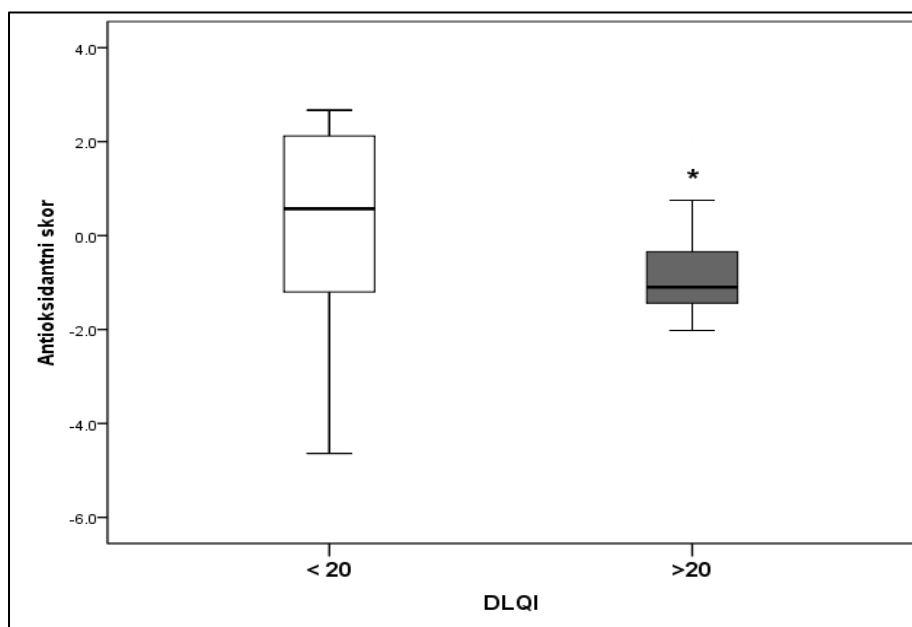
Табела 16. Основни статистички параметри за величину DLQI скорa код PsO болесника

Параметар	минимум	максимум	средња вредност	SD	медијана
DLQI	10	30	20.4	5.30	20

SD – стандардна девијација

Утврђено је да су се вредности овог скорa у популацији наших пацијената кретале од 10-30, са медијалном вредношћу од 20. Због тога смо болеснике поделили у две групе по висини овог скорa који проценом квалитета живота омогућава и одређивање тежине болести. Сматрали смо да болесници са вредношћу DLQI скорa већом од медијалне вредности (20) имају тежак облик болести и да ће оваква подела омогућити налажење довољно осетљивог биомаркера одређиваног у овој студији, који би могао да буде у корелацији са тежином клиничке слике.

Статистички значајна разлика је добијена само за антиоксидантни скор и то је приказано графички на слици 32.



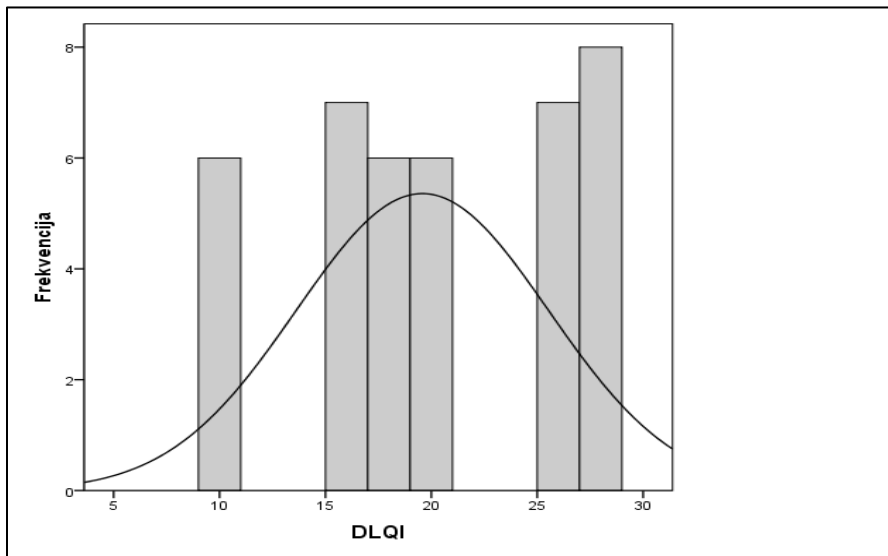
Слика 32. Просечна вредност антиоксидантног скорa у подгрупама PsO болесника према висини DLQI скорa (медијална вредност DLQI скорa = 20)

*P<0,05 vs. подгрупа болесника са DLQI скором <20

Антиоксидантни скор био је значајно нижи у групи болесника са DLQI скором већим од 20 (болесници са тешким обликом псоријазе).

Болесници оболели од атопијског дерматитиса и DLQI скор

Дерматолошки индекс квалитета живота се користи и за процену тежине атопијског дерматитиса и његова вредност изнад 10 указује на тежак облик болести. Због тога смо анализирали расподелу овог скорa и код AD болесника (слика 33). Основни статистички подаци за овај скор у AD групи приказани су у табели 17.



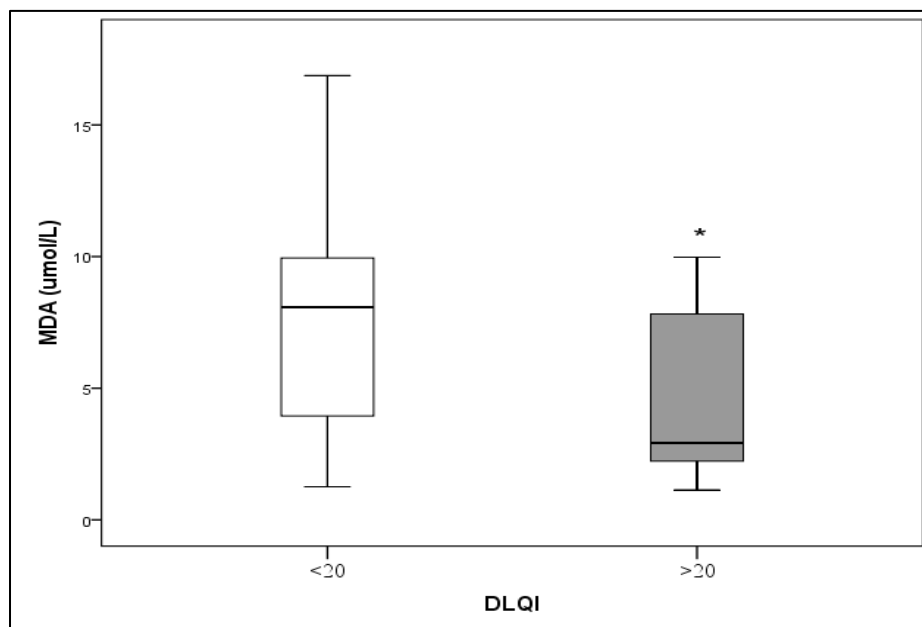
Слика 33. Расподела вредности DLQI скорa код болесника са атопијским дерматитисом

Табела 17. Основни статистички параметри за величину DLQI скорa код болесника са AD

Параметар	минимум	максимум	средња вредност	SD	медијана
DLQI	10	28	19,6	5,96	20

SD – стандардна девијација

Вредности овог сора у популацији AD болесника кретале од 10-28, са медијалном вредношћу од 20. Због тога смо AD болеснике поделили у две групе по висини овог сора који проценом квалитета живота омогућава и одређивање тежине болести. Сматрали смо да болесници са вредношћу DLQI сора већом од медијалне вредности (20) имају тежак облик болести и да ће оваква подела омогућити налажење довољно осетљивог биомаркера одређиваног у овој студији, који би могао да буде у корелацији са тежином клиничке слике. Једини од испитиваних параметара који је показао статистички значајну разлику у две подгрупе по величини DLQI сора био је MDA ($P=0,012$) и то је приказано на слици 34.



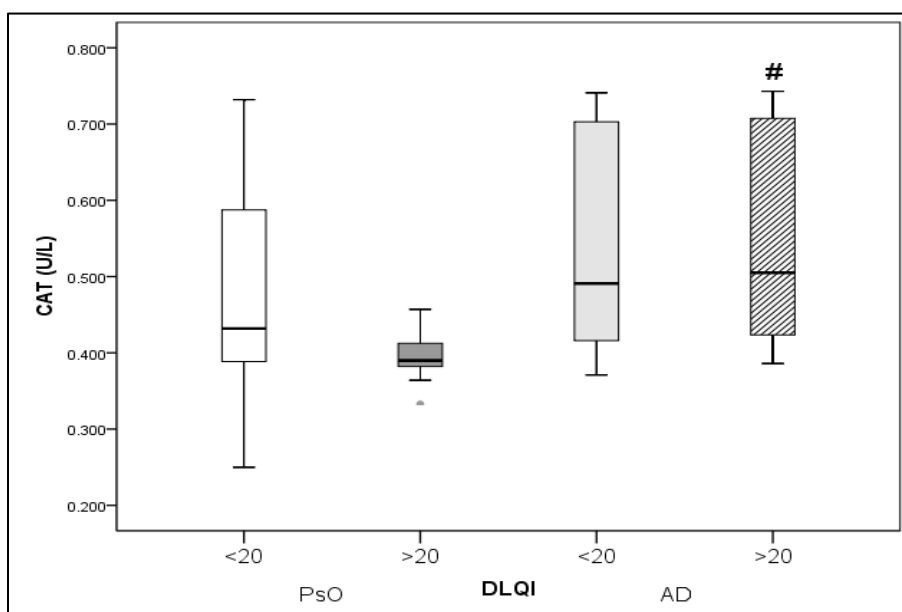
Слика 34. Просечна вредност MDA у подгрупама AD болесника према висини DLQI сора (медијална вредност DLQI сора = 20)

** $P<0,05$ vs. подгрупа болесника са DLQI скором <20*

Болесници оболели од дерматитиса са DLQI скором >20 имали су значајно ниже концентрације MDA у поређењу са болесницима са овим скором нижим од 20.

Поређење параметара инфламације, активације имунског система, нитрозативног/оксидативног стреса и антиоксидативне заштите у зависности од величине DLQI скорa и типа болести

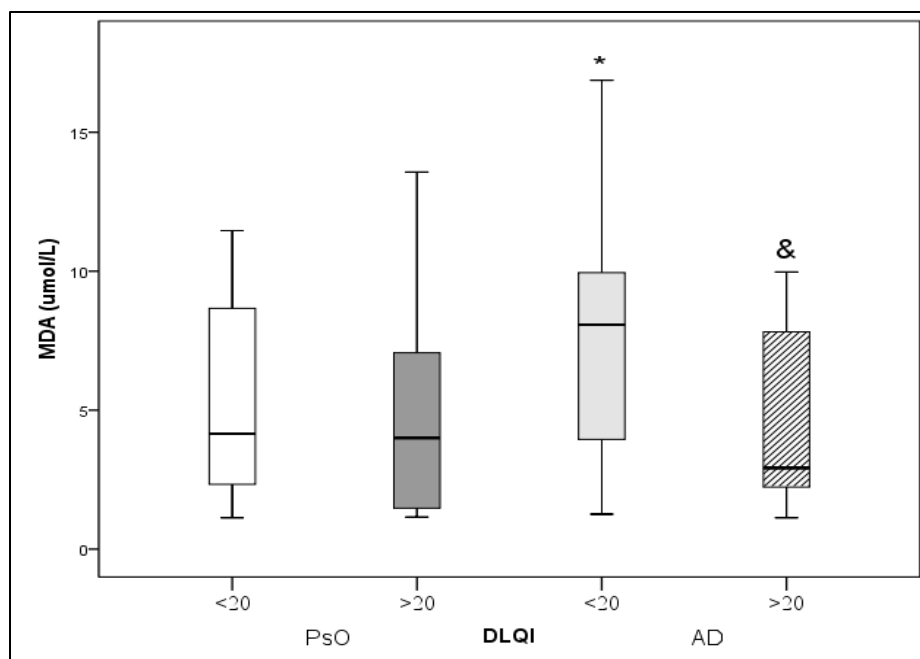
Поредили смо све кључне параметре овог истраживања у подгрупама по висини DLQI скорa и типу болести. Овде је дат графички приказ просечних вредности активности ензима каталазе (слика 35) и показатеља оксидативног стреса, MDA (слика 36), као јединих параметара који су по овим критеријумима показали статистички значајну разлику.



Слика 35. Просечна вредност активности ензима каталазе у подгрупама према висини DLQI скорa и типу болести

$P < 0,05$ vs. подгрупа PsO болесника са DLQI скором > 20

Овом анализом је утврђено да болесници са AD и DLQI скором већим од 20 имају значајно више активности ензима каталазе у поређењу са PsO болесницима са DLQI скором већим од 20.



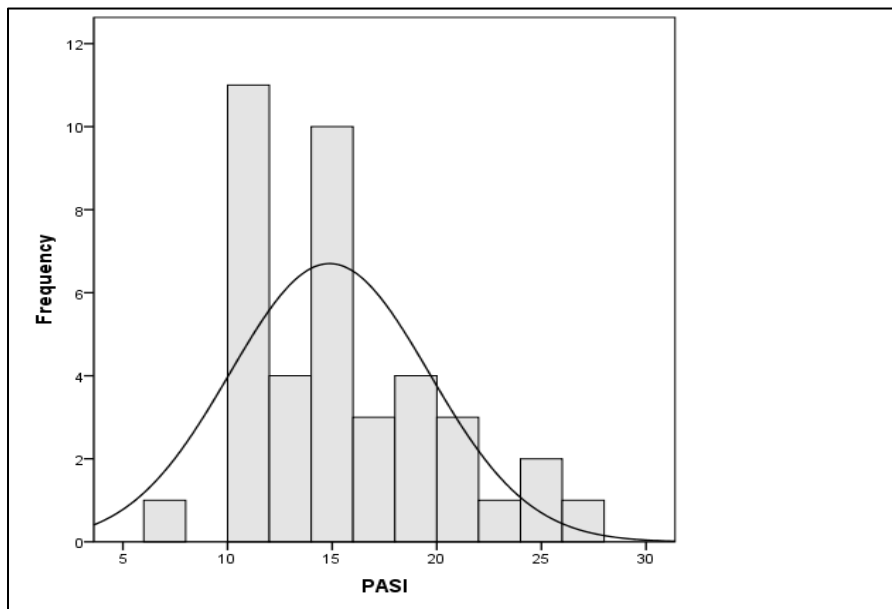
Слика 36. Просечна вредност MDA у подгрупама према висини DLQI скорa и типу болести

* $P < 0,05$ vs. подгрупа PsO болесника са DLQI скором < 20 ; & $P < 0,05$ vs. подгрупа AD болесника са DLQI скором < 20

MDA је био статистички значајно виши код AD болесника са скором мањим од 20 у односу на подгрупу PsO болесника са истим нивоом овог скорa ($P=0,048$). У групи AD болесника са скором већим од 20 концентрације MDA биле су значајно ниже од концентрација код болесника исте групе са скором испод 20 ($P=0,013$).

Веа између вриједности PASI скорa (индекс тежине псоријазе и процента захваћености коже) и инфламаторних, имунолошких и параметара нитрозативног/оксидативног стреса и антиоксидативне заштите

Тежина псоријазе се одређује и преко PASI скорa, па се тешка псоријаза дијагностикује код болесника са скором већим од 10. Да бисмо утврдили у којим границама се крећу вредности PASI скорa испитали смо расподелу овог скорa код групе пацијената са псоријазом који су обухваћени овим истраживањем (слика 37). Основни статистички параметри за овај скор приказани су у табели 18.

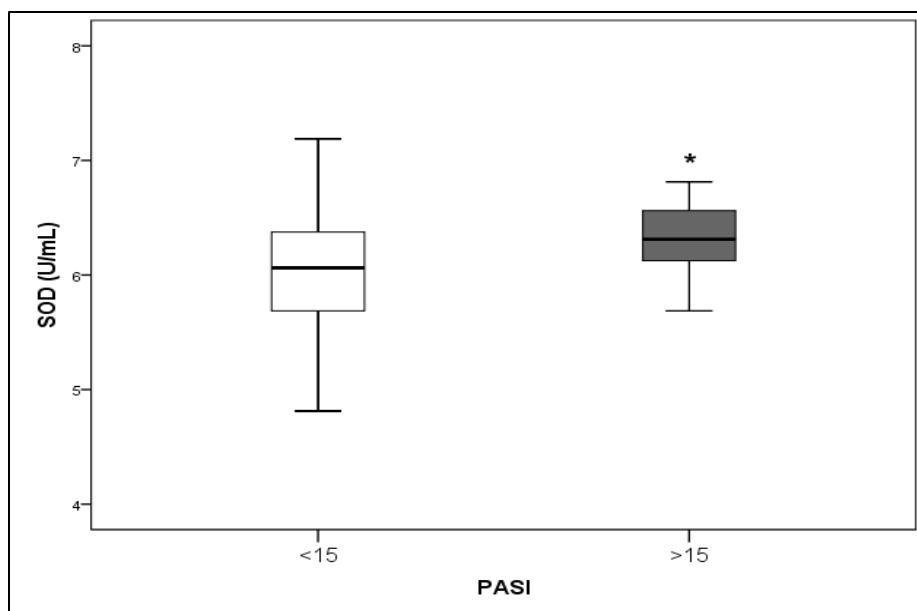


Слика 37. Расподела вредности PASI SCORE код болесника са псоријазом

Табела 18. Основни статистички параметри за величину PASI SCORE код пацијената са псоријазом

Параметар	минимум	максимум	средња вредност	SD	медијана
PASI	7	27	14,9	4,76	15

Овај део прелиминарне анализе је показао да се код наше групе болесника са псоријазом вредности овог SCORE крећу од 7-27, а да је медијална вредност 15. Та вредност нам је послужила као граница између тешког и тешког облика болести. У тако добијеним подгрупама (PASI SCORE <15 и PASI SCORE >15) поредили смо остале кључне параметре који су одређивани у овој студији. На слици 38 су приказане просечне вредности параметра који се значајно разликовао код болесника са изразито тешким обликом болести у односу на болеснике са тешким и лакшим облицима (активност ензима SOD је једина показала значајну разлику по критеријуму ризичних вредности PASI SCORE).



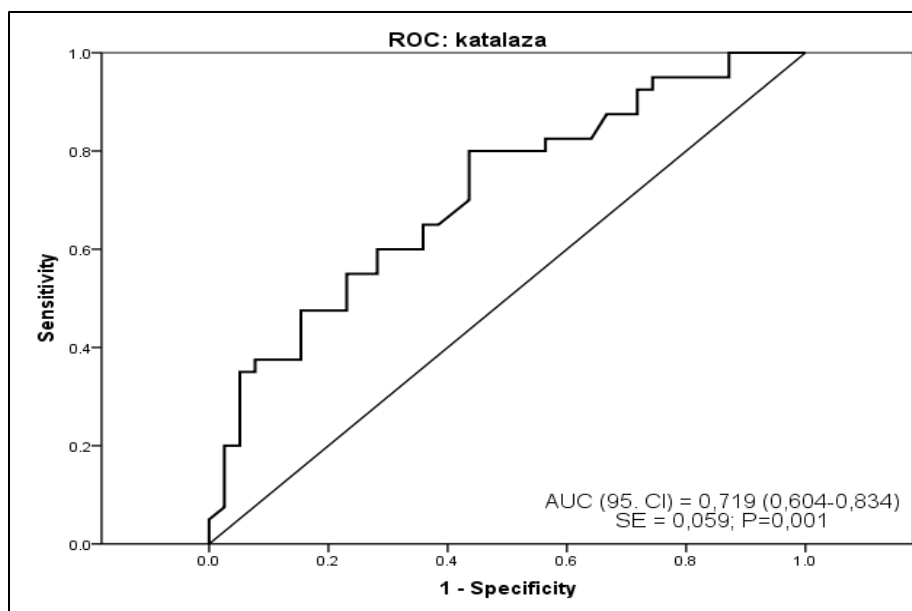
Слика 38. Просечна вредност активности ензима SOD у подгрупама PsO болесника према висини PASI SCORE (медијална вредност PASI SCORE = 15)

* $P < 0,05$ vs. подгрупа болесника са PASI SCOREМ <15

Активност ензима SOD била је значајно виша у подгрупи болесника са вишим PASI SCOREМ ($P < 0,05$). Код осталих одређиваних параметара није било разлике у односу на тежину болести процењену преко овог SCOREА.

Испитивање предиктивне способности (дијагностичке тачности) одређиваних биомаркера применом ROC (енгл. *receiver operating characteristic curve*) анализе у одређивању типа болести, псоријазе односно атопијског дерматитиса

Од свих одређиваних биомаркера, једини који је показао статистички значајну предиктивну способност, односно дијагностичку тачност је била активност ензима каталазе. Параметри ROC анализе приказани су на слици 39.

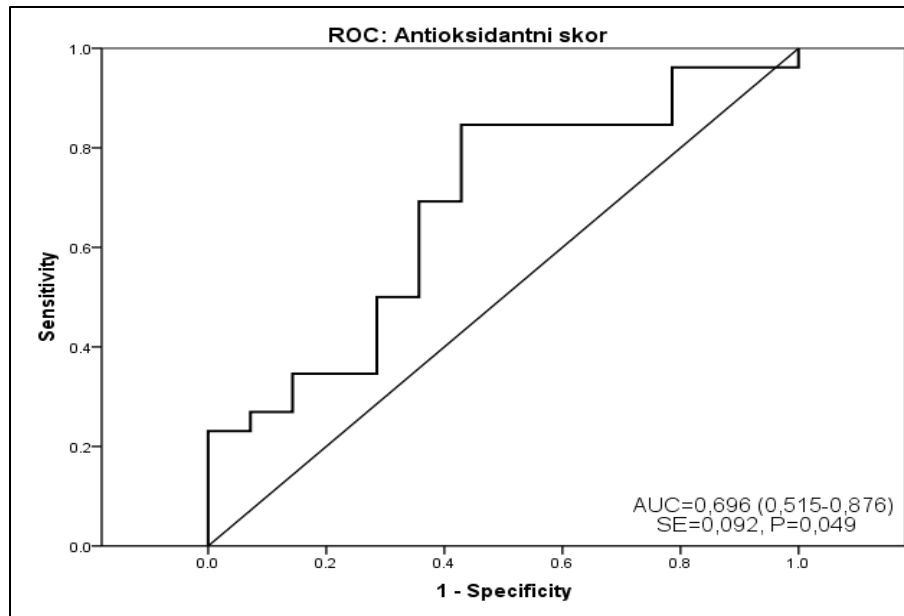


Слика 39. Дијагностичка тачност активности ензима каталазе у предикцији типа болести: псоријазе или атопијског дерматитиса

Примарном анализом поређења вредности параметара између две групе болесника утврђено је да највећа разлика постоји у активности ензима каталазе, односно да болесници са дерматитисом имају значајно вишу активност овог ензима ($P < 0,001$, табела 10). ROC анализа је показала да активност овог ензима има добру дијагностичку тачност ($AUC > 0,700$, $P < 0,001$) у раздвајању болесника са дерматитисом од болесника са псоријазом. Користећи методу израчунавања Youden-овог индекса добили смо cut-off вредност за активност ензима каталазе од 0,436 U/L, што значи да болесници који имају активност овог ензима испод наведене вредности имају велику вероватноћу да припадају групи оболелих од псоријазе и обрнуто болесници са активношћу ензима каталазе изнад ове граничне вредности највероватније припадају групи болесника оболелих од атопијског дерматитиса.

Испитивање предиктивне способности (дијагностичке тачности) одређиваних биомаркера применом ROC (енгл. *receiver operating characteristic curve*) анализе у одређивању ризичних вредности PASI скорa (>15)

Методу провере дијагностичке тачности за предвиђање високих вредности PASI SCORE као мере за тежину клиничког стања болести применили смо у даљем току анализе добијених података. Једини параметар који је показао значајну и задовољавајућу клиничку тачност био је антиоксидантни скор (слика 40).

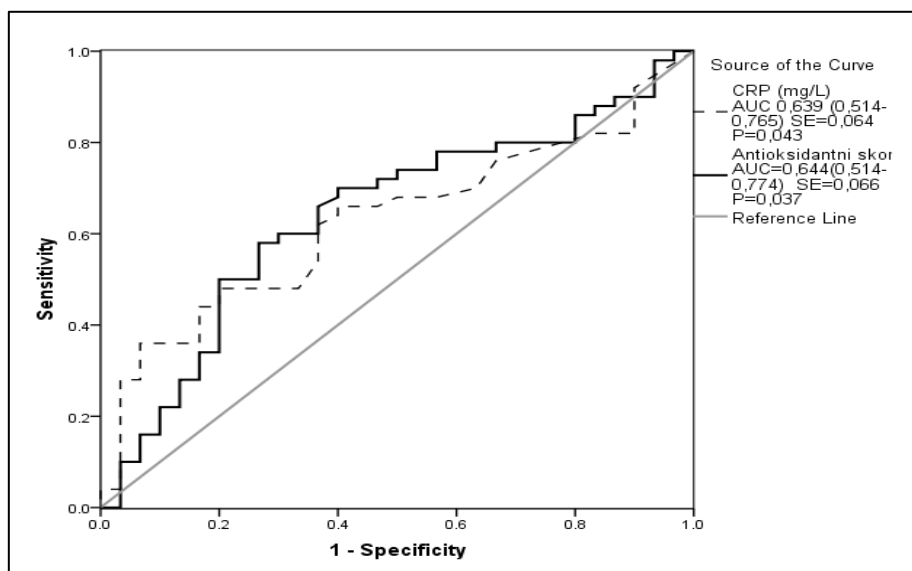


Слика 40. Дијагностичка тачност антиоксидантног скорa у предикцији ризичних вредности PASI SCORE (>15)

Међутим, значајност овог предиктора је била на граници ($AUC < 0,700$), што се према Hosmer-Lemeshow правилима не сматра прихватљивим.

Испитивање предиктивне способности (дијагностичке тачности) одређиваних биомаркера применом ROC (енгл. *receiver operating characteristic curve*) анализе у одређивању ризичних вредности DLQI скова (>20)

Исту анализу смо спровели и за проверу дијагностичког потенцијала одређиваних параметара у предикцији ризичних вредности DLQI скова (>20). Од свих испитиваних параметара CRP и антиоксидантни скор су показали добру дијагностичку тачност, што је приказано на слици 41.



Слика 41. Дијагностичка тачност антиоксидантног скова и CRP у предикцији ризичних вредности DLQI скова (>20)

Иако је ROC анализа показала да су антиоксидантни скор и CRP значајни предиктори високог (ризичног) DLQI скова у групи болесника са дерматолошким обољењима, величина површине испод криве (AUC) је за оба ова параметра била мања од 0,700 што се према Hosmer-Lemeshow правилима не сматра прихватљивим.

Корелација између клиничких података и одређиваних биомаркера инфламације, имунског система и нитрозативног/оксидативног стреса и антиоксидативне заштите код болесника са псоријазом и болесника са атопијским дерматитисом

Корелациона анализа – Spearmanова непараметарска корелација је омогућила утврђивање постојања статистички значајне повезаности између одређиваних параметара. Резултати ове анализе приказани су у табелама 19 (за болеснике са псоријазом) и 20 (за болеснике са атопијским дерматитисом) и то само за параметре између којих је утврђена значајна корелација.

Табела 19. Корелација између клиничких података и одређиваних биомаркера инфламације, имунског система и нитрозативног/оксидативног стреса и антиоксидативне заштите у групи болесника са псоријазом

Параметар	Дужина болести	PsO				
		DLQI	PASI	NOx	NO ₂	NO ₃
DLQI	/		0,357*	/	/	/
CRP	/	/	/	-0,377*	-0,390*	/
IFN- γ	0,332*	/	/	/	/	/
NOx	/	/	/		0,475**	0,925***
SOD	/	/	0,439*	/	/	/
CAT	/	-0,345*	-0,404*	/	/	/

Приказани су Spearmanови коефицијенти корелације (ρ); *, **, *** $P < 0,05, 0,01, 0,001$.

У групи болесника са псоријазом утврђена је статистички значајна позитивна корелација између дужине болести и концентрације IFN- γ . Клинички скорови којима се процењује тежина болести, DLQI и PASI су показали међусобно значајну позитивну корелацију ($P > 0,05$). DLQI скор је био у значајној негативној корелацији са ензимом каталазом, док је PASI скор показао значајну корелацију и то позитивну са антиоксидативним ензимом SOD ($P < 0,05$) и негативну са активношћу антиоксидативног ензима CAT ($P < 0,05$).

Инфламаторни маркер, CRP био је у негативној корелацији са укупним нитратима и нитритима (NO_x), као и са самим нитритима са P<0,05 нивоом статистичке значајности. Параметри показатељи нитрозативног стреса су међусобно били у корелацији, и то укупни нитрати и нитрити и са нитритима и са нитратима што је било и очекивано због њихових јасних математичких односа, с тим да је интересантно да је корелација била јача између укупних нитрата и нитрита (NO_x) са нитратима (P<0,001).

Корелације у групи болесника са атопијским дерматитисом приказане су у табели 20.

Табела 20. Корелација између клиничких података и одређиваних биомаркера инфламације, имунског система и нитрозативног/оксидативног стреса у групи болесника са атопијским дерматитисом

Параметар	AD							
	Дужина болести	DLQI	NO _x	NO ₂	NO ₃	AOPP	CAT	Tr/Ly
CRP	-0,503*	/	/	/	/	/	/	/
IFN- γ	/	/	/	/	/	/	/	/
IL-22	/	/	0,527**	0,400*	0,497**	-0,370*	/	/
NO _x	/	/		0,516**	0,971***	-0,341*	-0,391*	/
NO ₃	/	/	/	0,364*		/	/	/
SOD	/	/	/	/	/	/	/	0,359*
CAT	/	/	/	/	/	/		-0,404*
MDA	/	-0,418**	/	/	/	0,322*	/	/
Лимфоцити	/	-0,355*	/	/	/	/	/	/

Приказани су Spearmanови коефицијенти корелације (ρ); *, **, *** P<0,05, 0,01, 0,001.

Дужина болести је код ове групе болесника била у значајној негативној корелацији са концентрацијом инфламаторног маркера CRP (P<0,01). Клинички скор тежине болести

DLQI био је у значајној негативној корелацији са MDA ($P < 0,01$) и бројем лимфоцита ($P > 0,05$). Маркер активације имунског система IL-22 је био у значајној позитивној корелацији са параметрима нитрозативног стреса (NO_x , NO_3 и NO_2) и у негативној корелацији са маркером оксидативног стреса AOPP. Укупни нитрати и нитрити (NO_x) били су у значајној позитивној корелацији са појединачним параметрима овог система NO_3 и NO_2 , што је било и очекивано, док је негативна корелација потврђена за овај параметар и за AOPP ($P < 0,05$), као и за активност ензима каталазе ($P < 0,05$). Нитрати и нитрити су били међусобно у значајној позитивној корелацији ($P < 0,05$). Инфламаторни параметар однос броја тромбоцита и броја лимфоцита (Tg/Ly) био је у значајној корелацији са антиоксидативним ензимима, и то позитивној са ензимом SOD ($P < 0,05$) и негативној са ензимом CAT ($P < 0,05$).

ФАКТОРСКА АНАЛИЗА

Сви параметри одређивани у овој студији (биохемијски, хематолошки, инфламаторни, имунолошки, нитрозативног/оксидативног стреса и антиоксидативне заштите), укључујући и пол, године, ИТМ су укључени у факторску анализу и као резултат добијено је **шест фактора** које су чиниле варијабле селектоване по сличној варијабилности.

Предуслови за ову анализу су били испуњени што је доказано величином Кајзер-Мајер-Олкин индекса адекватности узорковања ($\text{KMO} = 0,510$), као и нивоом значајности Бартлетовог теста сферичности ($P < 0,001$).

Шест фактора који су издвојени у овој анализи су чинили 56% укупне варијабилности. У табели 21 приказани су издвојени фактори са појединачним варијаблама и њиховим коефицијентима (факторским оптерећењима) и уделом сваког фактора у проценту варијабилности.

Табела 21. Фактори селектовани факторском анализом (анализом главних компоненти) у групи дерматолошких пацијената

Фактори	Варијабле са коефицијентима (факторским оптерећењем)		Удео фактора у укупној варијабилности (%)
Еритроцитни фактор повезан са полом	Еритроцити	0,856	12
	Хематокрит	0,854	
	Хемоглобин	0,832	
	Пол (м-1, ж-2)	-0,569	
Ренално-хепатични фактор	Мокраћна киселина	0,837	11
	Креатинин	0,798	
	Уреа	0,590	
	AST	0,562	
	ALT	0,558	
Инфламаторно-метаболички фактор	Триглицериди	0,804	10
	Глукоза	0,778	
	Лимфоцити	0,662	
	HDL-C	-0,521	
Хематолошки фактор	Моноцити	0,782	9
	Неутрофили	0,688	
	Тромбоцити	0,654	
	Базофили	0,627	
	Еозинофили	0,515	
Имунолошки фактор повезан са нитрозативним стресом	NO3	0,814	8
	NO2	0,784	
	IFN- γ	0,573	
Инфламаторно – антиоксидативни фактор	CRP	0,600	6
	CAT	0,523	

Анализа главних компоненти примењена у овом делу студије издвојила је следеће факторе којима смо доделили имена која ће омогућити најбољи увид у састав сваког од фактора: *еритроцитни фактор повезан са полом* (објашњава 12% укупне варијансе), *ренално-хепатични фактор* (11% укупне варијансе), *инфламаторно-метаболички фактор* (10%

укупне варијансе), хематолошки фактор (9% укупне варијансе), имунолошки фактор повезан са нитрозативним стресом (8% укупне варијансе) и инфламаторно – антиоксидативни фактор (6% укупне варијансе). Скорови добијени за сваки од фактора у овој анализи укључени су у бинарну логистичку регресиону анализу са циљем предвиђања:

- а. типа болести,
- б. присуства коморбидитета и
- в. високих вредности DLQI скова (>20)

Бинарна логистичка регресиона анализа је показала да су добри предиктори типа болести „ренално-хепатични фактор“ и „инфламаторно-метаболички фактор“, док су као предиктори присуства коморбидитета истакнути „инфламаторно-метаболички фактор и „инфламаторно – антиоксидативни фактор“. Значајан предиктор високих (ризичних) вредности DLQI скова (>20) је био „инфламаторно – антиоксидативни фактор“ у чији састав су ушли CRP и САТ.

Детаљни резултати овог дела анализе су приказани у табелама 22 -24.

Табела 22. Униваријантна бинарна логистичка регресиона анализа фактора добијених анализом главних компоненти као потенцијалних предиктора типа болести (псоријаза или атопијски дерматитис)

Фактор	OR (95% CI)	P
Ренално-хепатични фактор	0,357 (0,182 - 0,702)	0,003
Инфламаторно-метаболички фактор	0,264 (0,115-0,605)	0,002

OR = odds ratio; CI = confidence interval (интервал поуздарности)

Табела 23. Униваријантна бинарна логистичка регресиона анализа фактора добијених анализом главних компоненти као потенцијалних предиктора присуства коморбидитета

Фактор	OR (95% CI)	P
--------	-------------	---

Инфламаторно-метаболички фактор	3,480 (1,552 - 7,805)	0,002
Инфламаторно – антиоксидативни фактор	1,912 (1,153 - 3,172)	0,012

OR = odds ratio; CI = confidence interval (интервал поуздарности)

Табела 24. Униваријантна бинарна логистичка регресиона анализа фактора добијених анализом главних компоненти као потенцијалних предиктора високих вредности DLQI скова (>20)

Фактор	OR (95% CI)	P
Инфламаторно – антиоксидативни фактор	0,543 (0,323-0,910)	0,021

OR = odds ratio; CI = confidence interval (интервал поуздарности)

5.0. Дискусија

Наше истраживање спада у ретке студије које су испитивале широк спектар параметара имунског одговора и оксидативног стреса у 2 групе пацијената, тј. код оболелих од PsO и од AD. Такође, наша студија је прва која је истовремено испитивала и неколико биомаркера оксидативног стреса (тј. MDA, AOPP, NOx, нитрати и нитрити), маркере антиоксидативне заштите (тј. CAT i SOD), као и њихове скорове (тј. прооксидативни и антиоксидативни скор) код ова 2 патолошка ентитета. Egeberg и сар. (243) су упоредили карактеристике болести и факторе који се односе на животне навике код преко 7 000 одраслих пацијената са PsO или AD, указујући да PsO и AD не би требало да се посматрају као један ентитет, без обзира на бројне сличности, већ као различита обољења са разликама које имају знатан утицај на ток болести и лечење пацијената. Као прилог наведеном, Brunner и сар. (244) су у компаративној анализи која је обухватила пацијенте са умерено тешким до тежим обликом AD (n=59), пацијенте са PsO (n=22) и здраве испитанике (n=18) утврдили повећане вредности неколико инфламаторних биомаркера искључиво код пацијената са AD, указујући на различите патолошке процесе PsO и AD.

У нашем истраживању, пацијенти са PsO били су значајно старији (просечно око 50 година живота) од пацијената са AD (око 42 године), слично као у студији Brunner и сар. (244) и та разлика је у складу са чињеницом да се AD клинички манифестује у раном, односно дечијем добу (245). Истраживања показују да су PsO и AD хронична и рекурентна инфламаторна кожна обољења, која осим кожне, показују и системске манифестације која се доводе у везу са гојазношћу путем комплексних утицаја адипоцитокина и проинфламаторних цитокина (TNF- α , IL-6, IL-17, итд.) које лучи масно ткиво, што утиче даље на сигналне путеве инсулина, смањујући инсулинску сензитивност и водећи бројним кардиометаболичким поремећајима (246-250). И док је јасна чињеница да пацијенти са PsO имају повећану преваленцу кардиометаболичких поремећаја, резултати су опречни када је у питању веза AD и кардиометаболичног ризика (243).

С друге стране, у претходно наведеној компаративној анализи (244) показано је да су серумске вредности одређених маркера атеросклерозе (fractalkine/CX3CL1, CCL8, M-CSF, HGF), показатеља Т-ћелијске активности (CD40L, IL-7, CCL25, IL-2RB, IL-15RA, CD6) и ангиогенезе (VEGF-A) биле повећане само код пацијената оболелих од AD у поређењу са

пацијентима оболелим од PsO, указујући на повећан кардиометаболички ризик ових пацијената.

Око половине наших пацијената (укупно 52,5% пацијената са PsO, као и 50% пацијената са AD) имају придружена обољења. Пацијенти са псоријазом у нашем истраживању су имали значајно већи ИТМ (око 27 kg/m²) у поређењу са просечном вредношћу ИТМ пацијената оболелих од atopijskog дерматитиса (око 24 kg/m²). Слично наведеним резултатима, Egeberg и сар. (243) су утврдили значајно веће вредности ИТМ код пацијената оболелих од PsO у поређењу са здравим особама. Међутим, повезаност AD и ИТМ није тако евидентна. Наиме, у истој студији, код особа са AD већи проценат пацијената је имао ИТМ > 30 kg/m², тј. припадао је групи гојазних особа, али је и висок проценат пацијената са благом или средње израженом формом AD имало ИТМ < 25 kg/m², тј. припадало је групи нормално ухрањених особа.

У истраживању Brunner и сар. (244) уочена је позитивна корелација медијатора запаљенског процеса (E-selectin, CCL7, IL16, PI3/elafin) и тежине клиничке слике AD/SCORAD, али не и са ИТМ, што указује на утицај овог кожног обољења на кардиваскуларни ризик, независно од степена ухрањености.

Упоредјујући метаболичке параметре, уочено је да су пацијенти оболели од PsO имали значајно веће вредности креатинина и мокраћне киселине у поређењу са пацијентима са AD, што се може објаснити и чињеницом да су пацијенти са PsO старији од оболелих од AD. Такође, уочене су значајно веће активности AST и ALT ензима у овој групи пацијената, у поређењу са оболелима од AD. Утврдили смо и да је HIS индекс (алгоритам за процену постојања масне јетре) био значајно већи код PsO групе у односу на AD групу.

Добијени резултати се могу делом објаснити чињеницом да су пацијенти оболели од PsO имали значајно већу вредност ИТМ у односу на пацијенте са AD, а познато је да је гојазност повезана са метаболичким променама, укључујући и неалкохолну стеатозу јетре, која се сматра хепатичном манифестацијом метаболичког синдрома (249). Није утврђено постојање статистички значајне разлике у вредностима глукозе, уреје и липидних параметара у испитиваним групама.

У нашем истраживању концентрације основних хематолошких параметара (изузев MCV чије вредности су биле статистички значајно веће код пацијената оболелих од PsO), као и изведених индекса хематолошких параметара за процену прокоагулантних активности се нису значајно разликовале између болесника са PsO и AD.

Такође, концентрације маркера инфламације (CRP), нових инфламаторних индекса изведених из хематолошких параметара (NLR и Tr/Ly однос), као и имунолошких маркера, IFN- γ и IL-22 се нису значајно разликовале између болесника са PsO и AD.

Међутим, значајно веће вредности NLR и ниже вредности IL-22 су забележене у старијој групи пацијената са AD (>50 година) у поређењу са пацијентима са AD млађе старосне доби. С друге стране, веће вредности IL-22 су уочене у млађој групи пацијената са AD (< 50 година) у поређењу са пацијентима са PsO исте старосне доби.

Cordoro и сар. су показали повећану експресију IL-22 код млађих пацијената оболелих од PsO у поређењу са старијом, адултном PsO групом (251). IL-22 је снажан стимулатор пролиферације кератиноцита и студије на анималним моделима су показале интерлеукином-22 индуковане епидермалне промјене налик псоријази (252, 253).

У свом истраживању које је обухватило укупно 47 пацијената са PsO и 45 пацијената са AD, Крупка-Olek i сар. (254), такође нису забележили постојање разлике у вредностима IFN- γ и IL-22 код испитиваних група. С друге стране, Каур и сар. (255) су показали значајно веће вредности IFN- γ код пацијената са PsO (n = 58) него код пацијената са алергијским контактним дерматитисом (n = 40).

Цитокин IFN- γ се сматра кључним цитокином у патогенези PsO и представља медијатор између инфламаторних Т-ћелија и кератиноцита, олакшавајући миграцију Т-ћелија у епидермалне лезије, гдје заједно утичу на формирање примарног псоријатичног плака. Током овог процеса, одређене Т-ћелије и дендритичне ћелије инфилтрирају епидермис, узрокујући ослобађање про-инфламаторних цитокина, који даље стимулишу пролиферацију кератиноцита доводећи до стварања псоријатичних лезија (256).

Наше истраживање је забележило и позитивну корелацију IFN- γ са дужином трајања болести код оболелих од PsO, али не и са тежином клиничке слике, тј. PASI скором. Ни Каур

i sar. (255), као ни Kurtovic и сар. (257) нису утврдили повезаност IFN- γ са PASI скором, што је у супротности са резултатима неких других истраживања (258, 259).

Наше истраживање није забележило ни повезаност IL-22 са PASI скором, за разлику од Wawrzyski и сар. (260) који су утврдили позитивну корелацију IL-22 са PASI скором.

Такође, неке друге студије су показале веће вредности IL-22 код пацијената оболелих од PsO у поређењу са здравим особама, као и корелацију IL-22 са PASI скором (261, 262), као и смањење вредности овог интерлеукина под дејством метотрексата (263).

Процењивањем тежине клиничке слике пацијената са PsO у нашем истраживању, добили смо вредности које показују тежи облик псоријазе (средња вредност PASI скор је износила 15), док је медијана индекса процене квалитета живота (DLQI) код обе групе пацијената износила 20, што указује да обе болести имају значајно негативан утицај на квалитет живота пацијената оболелих од PsO и AD. Поређењем DLQI скор између 2 групе пацијената није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група.

Неспорно је да оба обољења имају негативан утицај на квалитет живота. Међутим, симптоми као што су бол, свраб и поремећај сна су интензивнији код пацијената оболелих од AD (243). Ми смо у нашем раду испитивали интензитет свраба код обе групе пацијената и наши резултати су указали да је интензитет свраба код пацијената са AD значајно већи у односу на пацијенте са PsO, што је у складу са досадашњим истраживањима.

Када су у питању биомаркери оксидативног стреса, истичемо да, налик многим другим хроничним обољењима (нпр. гојазност, дијабетес, хипертензија, кардиоваскуларне болести, итд.) (264, 265), оксидативни стрес и инфламација играју кључну улогу и у патогенези PsO и AD (266-268). Наше истраживање није утврдило постојање статистички значајне разлике у биомаркерима оксидативног стреса између пацијената са PsO и AD, осим значајно више активности CAT у AD.

С обзиром да су пацијенти са AD имали значајно нижи ИТМ у поређењу са пацијентима са PsO, даљом поделом пацијената у односу на ИТМ, уочена је значајно виша активност CAT код нормално ухрањених пацијената са AD ($ИТМ < 25 \text{ kg/m}^2$) у односу на нормално ухрањене пацијенте са PsO, што додатно указује на утицај AD на активност ензима CAT, независно од ИТМ.

Није утврђена статистички значајна разлика у осталим параметрима оксидативног стреса међу испитиваним групама у односу на ИТМ < 25 kg/m², односно ИТМ >25 kg/m².

С друге стране, не постоје студије које су вршиле компаративну анализу серумских вредности биомаркера оксидативног стреса код ова 2 патолошка ентитета. Испитујући ниво 8-хидрокси-2-деокси гуанина (8-OHdG) у урину, Shimamoto и сар. (269) нису утврдили постојање разлике овог биомаркера који указује на оксидативно оштећење DNK, између пацијената оболелих од PsO (n=25) и оних са AD (n=40), иако су вредности овог параметра код обе ове групе биле веће у поређењу са контролном групом здравих особа, што сугерише на улогу оксидативног стреса код оба ова обољења. Међутим, није забележена повезаност 8-OHdG са тежином клиничке слике код оба обољења (тј. са SCORAD индексом и PASI скором).

Поремећена редокс равнотежа у правцу прооксиданаса (тј. реактивних врста кисеоника и азота-ROS/RNS) доводи до оксидативне модификације и оштећења липидних компоненти, протеинских структура и DNK ланаца у скоро свим ћелијама и ткивима (267).

Повећано лучење проинфламаторних цитокина (TNF- α , IL-6, IL-17, IL-22 и IL-12/23) индукује абнормалну диференцијацију и хиперпролиферацију епидермиса. Појачани инфламаторни одговор даље стимулише стварање ROS/RNS и смањује утицај ионако ослабљеног система антиоксидативне заштите, чинећи зачарани круг између оксидативног дистреса и инфламаторних процеса у патофизиолошкој каскади PsO и AD (270).

С обзиром да не постоји “идеалан” биомаркер редокс статуса који би на најбољи начин приказао ниво оксидативног стреса у хроничним болестима (271), велики број поменутих биомаркера је испитиван код оболелих од PsO и AD, као појединачним ентитетима у поређењу са здравим испитаницима и студије показују опречне резултате (266-268).

У нашем претходном истраживању (272) које је обухватило укупно 35 пацијената са PsO и исто толико здравих испитаника, нисмо уочили разлику у MDA (биомаркер оксидативне модификације липида, тј. полинезасићених масних киселина које су оштећене дејством слободних радикала) између испитиваних група, али су пацијенти са PsO имали значајно веће вредности AOPP и већу активност CAT.

Наши резултати су у складу са Yazıcı и сар. (273) који су први истраживачи који су показали повећан ниво AOPP, биомаркера оксидативног оштећења протеина код пацијената са PsO у поређењу са здравим испитаницима. С друге стране, Skoie и сар. (274) нису утврдили постојање разлике у вредностима MDA и AOPP између пацијената са PsO и здравих особа.

Дужина трајања болести и тежина клиничке слике могу бити једно од објашњења постојања опречних резултата који се односи на биомаркере оксидативног стреса и инфламације. Уколико стање оксидативног стреса траје дуже, ниво прооксиданаса расте, а антиоксидативни ензими бивају деплетирани. Постојање коморбидитета је такође значајан извор повишених вредности слободних радикала, што представља додатни терет, већ присутној про-оксидантној средини и доприноси додатном повећању нивоа оксидативног стреса (275). С друге стране, одређени лекови и конзумирање намирница које садрже антиоксидансе могу повећати активност и експресију антиоксидантног система одбране (270, 271).

Поделом испитаника према старосној доби и типу обољења у нашем истраживању, учили смо у старијој групи AD (> 50 година) значајно ниже вредности NOx, NO3 и SOD у поређењу са оболелима од PsO исте старосне доби, као и у поређењу са млађом групом оболелих од AD (< 50 година). Насупрот томе, статистички значајно виша активност CAT је уочена у старијој групи AD (> 50 година) у поређењу са оболелима од PsO исте старосне доби, као и у поређењу са млађом групом оболелих од AD (< 50 година). Такође, значајно виша активност CAT је уочена у млађој групи AD (< 50 година) у поређењу са оболелима од PsO исте старосне доби.

Забележене су и веће вредности антиоксидантног скорa у старијој групи оболелих од PsO и AD (>50 година), у поређењу са млађом групом оболелих од истог обољења (<50 година), што се може објаснити и утицајем старости на маркере оксидативног стреса и антиоксидативне заштите, поред већ присутних других фактора (пр. ефекат коморбидитета, терапије, пушења цигарета) (270).

Galiniak и сар. (276) су утврдили значајно веће вредности AOPP у групи пацијената са AD (n=21) у поређењу са здравим испитаницима (n=14), као и позитивну корелацију са старосном доби оболелих од AD.

Компаративна анализа испитиваних параметара оксидативног стреса вршена је и по полу. Уочено је да значајно већу активност CAT имају мушкарци оболели од AD, у поређењу са мушкарцима оболелим од PsO, док је концентрација AOPP била нижа код особа женског пола оболелих од AD у поређењу са особама мушког пола оболелим од исте болести.

Дијагноза PsO и AD чешће се утврди код особа женског пола (243). Chen i sar. (277) нису утврдили постојање разлике по полу када је у питању концентрација параметра оксидативног стреса, 8-OHdG у урину, код деце оболеле од AD.

У односу на присуство коморбидитета, значајно већа активност CAT је уочена код оболелих од AD са коморбидитетима у поређењу са оболелима од PsO уз присуство коморбидитета. Такође, значајно веће вредности антиоксидативног скорa уочене су код оболелих од PsO који имају и придружене коморбидитете у поређењу са пацијентима оболелим од исте болести, без присуства коморбидитета. Овакав налаз би могао да укаже на потенцијално компензаторно повећање антиоксиданаса под утицајем придружених болести, у циљу одбране од повећане продукције слободних радикала и смањења нивоа оксидативног стреса.

У односу на врсту терапије, уочена је значајно већа вредност прооксидантног скорa, као и SOD, код болесника који су на терапији метотрексатом у односу на болеснике који су на локалној терапији. Овакав налаз се може једним делом објаснити повећаним нивоом оксидативног стреса (изражен повећаним вредностима прооксидантног скорa) код пацијената са тежом клиничком сликом, као и компензаторним повећањем ензима антиоксидативне заштите (изражен повећаним вредностима SOD) у овој групи болесника у поређењу са испитаницима који су само на локалној терапији.

Даљом поделом испитаника у односу на тип болести и врсту терапије уочена је значајно већа активност SOD и значајно нижа активност CAT код пацијената са AD који су лечени метотрексатом у односу на пацијенте са AD који су на локалној терапији. Такође, значајно веће вредности NOx и NO3 су уочене код пацијената са AD који су лечени метотрексатом у односу на пацијенте са PsO који користе исту терапију.

Пацијенти са PsO који су лечени метотрексатом имали су и највећу вредност прооксидантног скорa, као и веће вредности CAT, односно ниже концентрације NOx и NO3 у односу на пацијенте са PsO који су лечени локалном терапијом. Овакви налази се могу

делимично објаснити утицајем лека, тј. метотрексата на ниво оксидативног стреса. Метотрексат је широко прихваћен лек у лечењу системске PsO захваљујући свом имуносупресивном, антиинфламаторном и антипролиферативном дејству (270).

Међутим, анализирајући резултате претходних студија, уочава се да метотрексат има дуалан утицај на редокс-хомеостазу, тј. с једне стране испољава прооксидативно и проапоптотично дејство, а с друге смањује продукцију слободних радикала кроз инхибицију сигналних путева инфламације (266, 270). Piskin и сар. (278) су показали да је лечење метотрексатом у трајању од 12 недеља довело до повећања нивоа оксидативног стреса, изражено повећаним нивоом МДА, смањеним вредностима нитрата/нитрита, као и смањеном активношћу СОД и ЦАТ код пацијената са PsO.

Један од циљева ове докторске дисертације био је и детектовање довољно осетљивог и специфичног биомаркера који би могао да укаже на присуство једног од два патофизиолошка ентитета који су предмет овог истраживања. Од свих одређиваних биомаркера, једини који је показао статистички значајну предиктивну способност, односно дијагностичку тачност, је била активност ензима САТ.

ROC анализа је показала да активност САТ има добру дијагностичку тачност ($AUC=0,719$) у раздвајању болесника са AD од болесника са PsO. Cut-off вредност за активност САТ је износила 0,436 U/L, што значи да пацијенти који имају активност овог ензима испод наведене вредности имају велику вероватноћу да припадају групи оболелих од PsO, и обрнуто, пацијенти са активношћу ензима САТ изнад ове граничне вредности највероватније припадају групи пацијената оболелих од AD.

Механизам помоћу кога САТ неутралише високо реактивне биомолекуле односи се на конверзију H_2O_2 у нетоксичне продукте, воду и кисеоник. Налик осталим слободним радикалима, H_2O_2 врши деструкцију липида, протеина и DNK (239).

Када је у питању повезаност биомаркера оксидативног стреса и тежине клиничке слике PsO резултати претходних студија показују опречне резултате (274, 279). Наше истраживање је показало позитивну корелацију PASI скорa са SOD, а негативну са САТ код пацијената оболелих од PsO. Такође, значајно веће активности SOD су уочене код пацијената са PASI

скором >15 , што се може објаснити компензаторним повећањем СОД код пацијената са PsO који имају тежу клиничку слику.

Није утврђена повезаност PASI скорa са MDA, што је у складу са резултатима неких претходних студија (274, 280). Такође, нисмо утврдили ни постојање корелације

PASI са AOPP, као ни са NOx, што је у супротности са Shakoei и сар. (279) који су показали негативну корелацију AOPP и PASI скорa. Даљом применом ROC уочено је да једино антиоксидативни скор има граничну вредност дијагностичке тачности у предикцији ризичних вредности PASI скорa (>15) са површином испод криве $AUC=0,696$. Могуће да би ова вредност била и већа од 0,700 уколико би био укључен већи број пацијената са PsO.

Када је у питању ниво оксидативног стреса у односу на DLQI скор, уочене су ниже вредности антиоксидантног скорa код пацијената са PsO и са DLQI >20 у поређењу са пацијентима са PsO и DLQI <20 . Ниже вредности MDA су уочене код пацијената са AD и са DLQI >20 у поређењу са пацијентима са AD и DLQI <20 .

Такође смо утврдили постојање негативне корелације DLQI са MDA и бројем лимфоцита код пацијената обољелих од AD. У свом истраживању, Nakaи и сар. (281) су показали повезаност нитрата и MDA у урину са тежином клиничке слике код пацијената са AD ($n=21$).

Даљом применом ROC уочено је да CRP и антиоксидативни скор имају граничну вредност дијагностичке тачности у предикцији ризичних вредности DLQI скорa (>20) са површином испод криве $AUC=0,639$ односно $AUC=0,644$. Могуће да би ове вредности била и већа од 0,700 уколико би био укључен већи број пацијената са AD.

Подаци у литератури указују на улогу системске инфламације које се односе когнитивне промене, промене расположења, квалитет сна код пацијената са PsO и AD (282).

Студија пресека која је обухватила 239 пацијената са PsO и 142 здрава испитаника показала је да су повишене вредности CRP-а фактор ризика за појаву депресије ($AUC=0.605$) (283).

Имајући у виду да није утврђен појединачни биомаркер који би био добар предиктор активности и прогресије PsO и AD, намеће се потреба за препознавањем алгоритама и

модела тј. групе биомаркера, као предиктора ризика настанка ових патолошких ентитета (284).

Факторска анализа је примењена као анализа главних компоненти (енгл. принципал компонент анлузис) са циљем редукције броја варијабли и груписањем варијабли мерених у овој студији у мањи број фактора који би имали потенцијално бољу предиктивну способност да раздвоје два патофизиолошка ентитета која су предмет ове докторске дисертације. Такође, циљ ове дисертације био је и проналажење биомаркера или групе биомаркера (модела) који би омогућили предикцију присуства коморбидитета код одређених пацијената, што омогућава управо факторска анализа.

Скорови добијени за сваки од фактора у овој анализу укључени су у даљу статистичку обраду (бинарну логистичку регресиону анализу) са циљем предвиђања:

1. типа болести,
2. присуства коморбидитета
3. високих вредности DLQI скорa (>20)

Бинарна логистичка регресиона анализа је показала да су добри предиктори типа болести „ренално-хепатични фактор“ (уреа, креатинин, мокраћна киселина, AST, ALT) и „инфламаторно-метаболички фактор“ (глукоза, TG, HDL-C, лимфоцити), док су као предиктори присуства коморбидитета истакнути „инфламаторно-метаболички фактор“ (глукоза, TG, HDL-C, лимфоцити) и „инфламаторно-антиоксидативни фактор“ (CRP, CAT). Значајан предиктор високих (ризичних) вредности DLQI скорa (>20) је био „инфламаторно-антиоксидативни фактор“ у чији састав су ушли CRP и CAT.

Добијени резултати се могу једним делом објаснити метаболичким променама насталим као последица повећаног лучења адипоцитокина који дјелују проинфламаторно, фаворизујући промене биомолекула одговорних за синтезу липида и инсулинску резистенцију (285, 286). Ови промене у биомолекулима даље утичу на кератиноците код оболелих од PsO, али и на инфламаторни и имунолошки одговор (TNF- α и IL-12/23), што даље утиче на хемодинамику и запаљенски процес на нивоу бубрега, поспешујући ретенцију натријума и последичну

хипертензију. Такође, повећани ниво проинфламаторних цитокина (TNF α , IL-6 и IL-17) фаворизује појаву дијабетеса тип 2 и неалкохолне стеатозе јетре (285, 286).

Поремећај липида је забележен и код пацијената са PsO, и код пацијената са AD (286). Промене у липидном статусу се огледају у повећаним вредностима укупног холестерола, TG, LDL-C, VLDL-C и аполипопротеина B, док су утврђене ниже концентрације HDL-C. Као и код пацијената са PsO, утврђена је и повезаност AD и гојазности и сматра се да је ова повезаност двосмерна (286). Такође, значајно веће вредности укупног холестерола, TG и LDL-C су уочене код ових пацијената у односу на здраве испитанике (287, 288).

Наведено истраживање има неколико ограничења. С обзиром да је исто спроведено по типу студије пресека, узрочна повезаност испитиваних биомаркера са PsO и AD се не може утврдити. Такође, релативно мали број пацијената би могао утицати на добијене резултате, нарочито на оне са граничним вредностима статистичке значајности. Укључивање контролне групе здравих испитаника би допринело потпунијој компаративној анализи вредности испитиваних биомаркера код PsO и AD, у односу на здраву популацију. Разлика у старосној доби и индексу телесне масе пацијената са PsO и AD, слично претходном истраживању (244), је још један од фактора који би могао утицати на добијене резултате. Међутим, пацијенти су консекутивно укључивани у наведено истраживање, приликом њихове редовне посјете лекару, специјалисти за кожне болести. Поређење је, даље, вршено према полу, старосној доби, индексу телесне масе, присуству коморбидитета и врсти терапије (метотрексат одн. локална терапија). Такође, ограничење у доступности података који се односе на физичку активност и врсту/начин исхране (за које је познато да имају утицаја на ниво параметара оксидативног стреса и инфламаторне каскаде) такође, једним делом, може утицати на добијене резултате. Важно је поменути и ефекат медикаментозне терапије, с обзиром да око половина испитиваних пацијената има коморбидитете, и сходно томе узима и терапију за исте.

С друге стране, снага ове студије састоји се у одређивању широког спектра инфламаторних биомаркера у серуму, а нарочито биомаркера оксидативног стреса што ову студију чини јединственом у досадашњем делу истраживања које се односи на пацијенте оболеле од PsO и AD.

Међу бројним испитиваним биомаркерима издвојио се ензим антиоксидативне заштите, САТ, који је показао добру дијагностичку тачност у раздвајању болесника са АД од болесника са РsО.

Потребне су будуће, лонгитудиналне студије које ће укључити већи број испитаника како би потврдили наше резултате и утврдили најпозданије дијагностичке и прогностичке биомаркере за РsО и АД. Такође, наведени резултати би могли да укажу на значај режима исхране богате антиоксидансима, као и важност примене антиоксиданаса као терапијског модалитета у лечењу наведених кожних, инфламаторних обољења.

Закључци

1. Није утврђено постојање статистички значајне разлике у хематолошким параметрима, осим у MCV који је био већи код пацијената оболелих од PsO.
2. Болесници оболели од псоријазе имали су значајно више концентрације креатинина, мокраћне киселине, ALT, AST и HIS индекса у односу на AD групу.
3. Параметри липидног статуса, као ни индекси кардиоваскуларног ризика нису се разликовали између две групе болесника.
4. Није утврђено постојање статистички значајне разлике у концентрацији маркера инфламације, CRP, нових инфламаторних индекса изведених из хематолошких параметара (NLR и Tr/Ly однос), као ни имунолошких маркера, IFN- γ и IL-22.
5. Није утврђено постојање статистички значајне разлике ни код једног параметра нитрозативног/оксидативног стреса, осим значајно више активности CAT код пацијената оболелих од AD.
6. CAT има добру дијагностичку тачност (AUC=0,719) у раздвајању болесника са AD од болесника са PsO. Cut-off вредност за активност CAT је износила 0,436 U/L, што значи да пацијенти који имају активност овог ензима испод наведене вредности имају велику вероватноћу да припадају групи оболелих од PsO, и обрнуто, пацијенти са активношћу ензима CAT изнад ове граничне вредности највероватније припадају групи пацијената оболелих од AD.
7. Антиоксидативни скор је показао дијагностичку тачност у предвиђању ризичних вредности PASI скорa (>15) са површином испод криве AUC=0,696.
8. CRP и антиоксидативни скор су показали дијагностичку тачност у предвиђању ризичних вредности DLQI скорa (>20) са површином криве AUC=0,639 (за CRP), односно AUC=0,644 (за антиоксидативни скор).
9. Удео болесника са коморбидитетима је био једнак у обе испитиване групе, око 50%. Међу болесницима са псоријазом, као и међу болесницима са атопијским дерматитисом доминирају хипертензија, дијабетес и астма, с тим да је подједнак проценат PsO и AD болесника са хипертензијом, двоструко већи проценат PsO болесника са дијабетесом у односу на AD болеснике, док је заступљеност астме била виша код AD групе.

10. Методом факторске анализе добијене су групе биомаркера са следећим карактеристикама:

- Предиктори типа болести су „рeнално-хепатични фактор“ (уреа, креатинин, мокраћна киселина, AST, ALT) и „инфламаторно-метаболички фактор“ (глукоза, TG, HDL-C, лимфоцити),
- Предиктори присуства коморбидитета „инфламаторно-метаболички фактор“ (глукоза, TG, HDL-C, лимфоцити) и „инфламаторно-антиоксидативни фактор (CRP, CAT).
- Предиктор високих (ризичних) вредности DLQI скорa (>20) је „инфламаторно-антиоксидативни фактор“ (CRP, CAT).

Литература

1. Kapila S, Hong E, Fischer G. A comparative study of childhood psoriasis and atopic dermatitis and greater understanding of the overlapping condition, psoriasis-dermatitis. *Australas J Dermatol* 2012;53:98–105.
2. Guttman-Yassky E, Krueger JG, Lebwohl MG. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. *Exp Dermatol* 2018;27:409–417.
3. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Current Opinion in Immunology* 2017;48:68-73.
4. Silverber NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2017; 35:354–359.
5. Kruk J, Duchnik E. Oxidative stress and skin diseases: possible role of physical activity. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(2):561-8.
6. Talaee R, Hajheydari Z, Moghaddam AY, Moraveji SA, Ravandi BF. Prevalence of oral mucosal lesions and their association with severity of psoriasis among psoriatic patients referred to dermatology clinic: A cross-sectional study in Kashan/Iran *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5:978–82.
7. Kaufman BP, Alexis AF. Psoriasis in Skin of Color: Insights into the Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment of Psoriasis in Non-White Racial/Ethnic Groups. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):405-423.
8. Alexis AF, Blackcloud P. Psoriasis in skin of color: epidemiology, genetics, clinical presentation, and treatment nuances. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(11):16-24.
9. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983-94.
10. Helmick CG, Lee-Han H, Hirsch SC, Baird TL, Bartlett CL. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003-2006 and 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Prev Med.* 2014;47(1):37-45.
11. Merola JF, Li T, Li WQ, Cho E, Qureshi AA. Prevalence of psoriasis phenotypes among men and women in the USA. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(5):486-9.
12. Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths CE, Ashcroft DM. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):650-658.
13. Prignano F, Rogai V, Cavallucci E, Bitossi A, Hammen V, Cantini F. Epidemiology of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Italy-a Systematic Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;30;20(7):43.
14. X. Ding, T. Wang, Y. Shen, X. Wang, C. Zhou, and S. Tian, “Prevalence of psoriasis in China: a population-based study in six cities,” *European Journal of Dermatology*, vol. 22, no. 5, pp. 663–667, 2012.
15. Elder JT, Nair RP, et al. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1994;130:216-24.
16. Christophers E, Sterry W. Psoriasis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatology in general medicine.* New York: McGraw-Hill:1993,489-511.
17. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, et al. Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995;133(5):768-73.

18. Veal CD, Clough RL, Barber RC, Mason S, Tillman D, Ferry B, et al. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *J Med Genet* 2001;38:7–13.
19. Nair RP, Stuart P, Henseler T, Jenisch S, Chia NV, Westphal E, et al. Localization of psoriasis-susceptibility locus PSORS1 to a 60-kb interval telomeric to HLA-C. *Am J Hum Genet.* 2000;66: 1833–44, Erratum in: *Am J Hum Genet* 2002;70:1074.
20. Lee YA, Ruschendorf F, Windemuth C, Schmitt-Egenolf M, Stadelmann A, Nurnberg G, et al. Genomewide scan in german families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. *Am J Hum Genet* 2000;67:1020–4.
21. Vrcelj V, Spasić P, Karadaglić D, Tatić V. Ultrastrukturne promene krvnih sudova derma u obolelih od psorijaze [Ultrastructural changes in the dermal blood vessels in patients with psoriasis]. *Vojnosanit Pregl.* 1992;49(5):489-92. Serbian.
22. Alexander, H.; Nestle, F.O. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: What can rheumatologists learn? *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017, 29, 71–78.
23. Paller AS, Singh R, Cloutier M, et al. Prevalence of psoriasis in children and adolescents in the United States: a claims-based analysis. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(2):187-194.
24. Armstrong A, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 2020;323(19):1945-1960.
25. R G B Langley, G G Krueger, C E M Griffiths. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl II):ii18 ii23.
26. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol* 1996;132:717–18.
27. Wang G, Li C, Gao T, et al. Clinical analysis of 48 cases of inverse psoriasis: a hospital-based study. *European journal of dermatology: EJD.* 2005; 15:176-178.
28. Griffiths CEM CR, Barker JNWN. Psoriasis. in Tony Burns SB, Neil Cox, Cristopher Griffiths: *Rook's textbook of dermatology.* Seventh ed: Balckwell. 2004: 35.14-35.15.
29. Fan X, Yang S, Sun LD, et al. Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta dermato-venereologica.* 2007; 87:335-340.
30. Omland SH, Gniadecki R. Psoriasis inversa: A separate identity or a variant of psoriasis vulgaris? *Clin Dermatol.* 2015;33(4):456-61. doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.007. Epub 2015 Apr 8. PMID: 26051061.
31. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *The British journal of dermatology.* 2006; 155:729-736.
32. Fouéré S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19 Suppl 3:2-6.
33. Meeuwis KA, de Hullu JA, de Jager ME, Massuger LF, van de Kerkhof PC, van Rossum MM. Genital psoriasis: a questionnaire-based survey on a concealed skin disease in the Netherlands. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Dec;24(12):1425-30.
34. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii18-23; discussion ii24-5.

35. Yamamoto T. Extra-palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol.* 2009;23:1227–32.
36. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaelsson G, Evans J, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2003;120:627–32.
37. Elahmed HH. Rapid improvement of palmoplantar psoriasis after cessation of smoking. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13:188–9.
38. Ortonne JP, Baran R, Corvest M, Schmitt C, Voisard JJ, Taieb C. Development and validation of nail psoriasis quality of life scale (NPQ10). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(1):22-7.
39. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Psoriasis (Auckl).* 2017;7:51-63.
40. Baran R, Haneke E. *The Nail in Differential Diagnosis* (2006) 1st edition, Abingdon: CRC Press.
41. Rigopoulos D, Papanagiotou V, Daniel R 3rd, Piraccini BM. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses.* 2017;60(1):6-10.
42. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):67-73.
43. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2):125-37.
44. Nakamura T, Haider S, Colicino S, Murray CS, Holloway J, Simpson A, Cullinan P, Custovic A; STELAR investigators. Different definitions of atopic dermatitis: impact on prevalence estimates and associated risk factors. *Br J Dermatol.* 2019 Dec;181(6):1272-1279.
45. Flohr C. Recent perspectives on the global epidemiology of childhood eczema. *Allergol. Immunopathol.* 2011;39:174–182.
46. Nutten, S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* 2015, 66 (Suppl. S1), 8–16.
47. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251-8.e23.
48. Guo Y, Li P, Tang J, Han X, Zou X, Xu G, Xu Z, Wei F, Liu Q, Wang M, Xiao F, Zong W, Shen C, Li J, Liu J, Luo Y, Chang J, Sheng N, Dong C, Zhang D, Dai X, Zhou J, Meng C, Niu H, Shi X, Zhang X, Xiang J, Xu H, Ran Q, Zhou Y, Li M, Zhang H, Cheng R, Gao X, Wang H, Gu H, Ma L, Yao Z. Prevalence of Atopic Dermatitis in Chinese Children aged 1-7 ys. *Sci Rep.* 2016;6:29751.
49. Langen U., Schmitz R., Steppuhn H. Prevalence of allergic diseases in Germany, *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56:698-706.
50. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, Büchele G, Riedler J, Dalphin JC, Remes S, Roponen M, Pekkanen J, Kabesch M, Schaub B, von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Lauener R; PASTURE Study Group. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):179-85, 185.e1.

51. Caroline R., Frei R., Loss G., et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:130-6.
52. Silverberg JL., Silverberg NB., Lee-Wong M. Association between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br J Dermatol* 2012; 166: 498-504.
53. Shultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 719-23.
54. Uehara M., Kimura C. Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1993; 73:62-3.
55. Dotterud LK., Kvammen B., Lund E., Falk ES. Prevalence and some clinical aspects of atopic dermatitis in the community of Sor-Varanger. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 50-3.
56. Leung DM., Eichenfield LF, Boguniewicz M. Chapter 14, Atopic Dermatitis. In: Goldsmith LA, Katz SI., Gilchrist BA. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8e New York: McGraw-Hill; 2012. Accessed February 03, 2014.
57. Friedman PS., Ardern-Jones MR., Holden CA. Atopic dermatitis. In: Burns T., editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. London: Blackwell Sci Publ; 2010. 1037-70.
58. Allen, H.B.; Jones, N.P.; Bowen, S.E. Lichenoid and other clinical presentations of atopic dermatitis in an inner city practice. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008, 58, 503–504.
59. Wallach, D.; Taieb, A. Atopic dermatitis/atopic eczema. *Chem. Immunol. Allergy* 2014, 100, 81–96.
60. Horsten, H.H.; Fisker, N.; Bygum, A. Eczema Cocksackium Caused by Cocksackievirus A6. *Pediatr. Dermatol.* 2016, 33, e230–e231.
61. Tirumalae, R. Psoriasiform dermatoses: Microscopic approach. *Indian J. Dermatol.* 2013, 58, 290–293.
62. Boehncke WH. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:665-75.
63. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(5Suppl 93):S2-6.
64. Mahil, S.K.; Capon, F.; Barker, J.N. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin. Immunopathol.* 2016, 38, 11–27.
65. Rendon, A.; Schakel, K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1475.
66. Von Csiky-Sessoms, S.; Lebwohl, M. What's New in Psoriasis. *Dermatol. Clin.* 2019, 37, 129–136.
67. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129: 1339-50.
68. Gooderham M, Papp K. Apremilast in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Skin Therapy Lett* 2015; 20: 1-6.
69. Mahil, S.K.; Capon, F.; Barker, J.N. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin. Immunopathol.* 2016, 38, 11–27.
70. Rendon, A.; Schakel, K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1475.

71. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Cardinale I, Khatcherian A, Gonzalez J, Pierson KC, White TR et al.: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte response pathways. *Br J Dermatol* 2008, 159:1092-1102.
72. Chen, J.; Du, J.; Han, Y.; Wei, Z. Correlation analysis between IL-35, IL-36 gamma, CCL27 and psoriasis vulgaris. *J. Dermatolog Treat* 2019, 32, 621–624.
73. Pan, M.; Huang, Y.; Zhu, X.; Lin, X.; Luo, D. miR125b mediated regulation of cell proliferation through the Jagged1/Notch signaling pathway by inhibiting BRD4 expression in psoriasis. *Mol. Med. Rep.* 2019, 19, 5227–5236.
74. Ma, L.; Xue, H.; Gao, T.; Gao, M.; Zhang, Y. Notch1 Signaling Regulates the Th17/Treg Immune Imbalance in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Mediat. Inflamm.* 2018, 2018, 3069521.
75. Lewis, D.J.; Chan, W.H.; Hinojosa, T.; Hsu, S.; Feldman, S.R. Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: A review. *Clin. Dermatol.* 2019, 37, 160–166.
76. Thio, H.B. The Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Skin Perspective. *J. Rheumatol. Suppl.* 2018, 94, 30–31.
77. Chang HW, Yan D, Singh R, Liu J, Lu X, Ucmak D, Lee K, Afifi L, Fadrosch D, Leech J, Vasquez KS, Lowe MM, Rosenblum MD, Scharschmidt TC, Lynch SV, Liao W. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome.* 2018;6(1):154. doi: 10.1186/s40168-018-0533-1.
78. Alexander, H.; Nestle, F.O. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: What can rheumatologists learn? *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017, 29, 71–78.
79. Leung DYM. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergy International* 2013; 62: 151-61.
80. Eyerich K., Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy* 2013; 68:974-82.
81. Park CO., Noh S., Jin S, et al. Insight into newly discovered innate immune modulation in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2013; 22: 6-9.
82. Peng, W.; Novak, N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy* 2015, 45, 566–574.
83. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J invest Dermatol* 2012; 132: 751-62.
84. Dezman, K.; Korosec, P.; Rupnik, H.; Rijavec, M. SPINK5 is associated with early-onset and CHI3L1 with late-onset atopic dermatitis. *Int. J. Immunogenet.* 2017, 44, 212–218.
85. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:16-29.
86. Elias PM, Eichenfield LF, Fowler JF, et al. Update on the structure and function of the skin barrier; atopic dermatitis as an exemplar of clinical implications. *Semin Cutan Med Surg* 2013; 32: S21-24.
87. Deleuran M., Hvid M., Kemp K., et al. IL-25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Chem Immunol Allergy* 2012; 96: 45-9.

88. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, Mitsui H, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1344-54.
89. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, Gilliet M, Ho S, Antonenko S, Lauerma A, Smith K, Gorman D, Zurawski S, Abrams J, Menon S, McClanahan T, de Waal-Malefyt Rd R, Bazan F, Kastelein RA, Liu YJ. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3(7):673-80.
90. Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol.* 2010;10(4):225-35.
91. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):769-79.
92. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, Ming JE, Radin AR, Krueger JG, Graham N, Yancopoulos GD, Pirozzi G, Guttman-Yassky E. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1293-1300.
93. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med.* 2006;203(10):2271-9.
94. Tan Q, Yang H, Liu EM, Wang H. Establishing a Role for Interleukin-17 in Atopic Dermatitis-Related Skin Inflammation. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(4):308-315.
95. Heo WI, Lee KE, Hong JY, Kim MN, Oh MS, Kim YS, Kim KW, Kim KE, Sohn MH. The role of interleukin-17 in mouse models of atopic dermatitis and contact dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2015 Aug;40(6):665-71.
96. Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles K, Cardinale I, Duan S, Bowcock AM, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(4):954-64.e1-4.
97. Mansouri Y, Guttman-Yassky E. Immune Pathways in Atopic Dermatitis, and Definition of Biomarkers through Broad and Targeted Therapeutics. *J Clin Med.* 2015;4(5):858-73.
98. Yoshida T., Hirashima M., Takaiwa T., Nishimoto M., Fujita K. Heterogeneous chemotactic response of eosinophils from patients with atopic dermatitis to eosinophil chemotactic factors. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 22-5.
99. Krutmann J., Schopf E., Grewe M., Stege H., Kapp A., Czech W., et al. High dose UVA I therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 589-93.
100. Wedi B., Kapp A., Lewrick H., Raap U. Delayed eosinophil programmed cell death in vitro: a common feature of inhalant allergy and extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 536-43.
101. Leung DM., Eichenfield LF., Boguniewicz M., Chapter 14. Atopic dermatitis. In: Goldsmith LA., Katz SI., Gilchrist BA., Paller AS., et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8e. New York: McGraw-Hill; 2012. Accessed February 03, 2014.

102. Savinko T., Matikainen S., Saarialho-Kere U., et al. IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: expression profiles and modulation by triggering factors. *J Invest Dermatol* 2012;132:1392-400.
103. Teramoto T., Kondo N., Takemura M., Kaneko H., et al. Serum IgE level is negatively correlated with the ability of peripheral mononuclear cells to produce interferon gamma: evidence of reduced expression of INF gamma mRNA in atopic patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:74-82.
104. Nemati H, Khodarahmi R, Sadeghi M, et al. Antioxidant status in patients with psoriasis. *Cell Biochem Funct.* 2014;32(3):268–273.
105. Helmick CG, Lee-Han H, Hirsch SC, et al. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003–2006 and 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Prev Med.* 2014;47(1):37–45.
106. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, et al. Angiogenesis and oxidative stress: common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. *J Dermatol Sci.* 2011;63(1):1–9.
107. Mitsui A, Tada Y, Takahashi T, et al. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(2):183–189.
108. Vaccaro M, Cicero F, Mannucci C, et al. IL-33 circulating serum levels are increased in patients with nonsegmental generalized vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(7):527–530.
109. Gangemi S, Merendino RA, Guarneri F, et al. Serum levels of interleukin-18 and s-ICAM-1 in patients affected by psoriasis: preliminary considerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(1):42–46.
110. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(12):2658–2668.
111. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9–19.
112. Nemati H, Khodarahmi R, Sadeghi M, et al. Antioxidant status in patients with psoriasis. *Cell Biochem Funct.* 2014;32(3):268–273.
113. Huang AL, Vita JA. Effects of systemic inflammation on endothelium-dependent Vasodilation. *Trends Cardiovasc Med.* 2006;16:15-20.
114. Jial I. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6-11.
115. Jovanović T. *Fiziologija endotela.* Beograd; Medicinski fakultet, 2005.
116. Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radic Biol Med.* 2009;47(7):891–905.
117. Emre S, Metin A, Demirseren DD, et al. The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e370–e375.
118. Ramadan R, Tawdy A, Abdel Hay R, et al. The antioxidant role of paraoxonase 1 and vitamin E in three autoimmune diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2013; 26(1):2–7.

119. Ferretti G, Bacchetti T, Campanati A, et al. Correlation between lipoprotein(a) and lipid peroxidation in psoriasis: role of the enzyme paraoxonase-1. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):204–207.
120. Guerard S, Allaeys I, Martin G, et al. Psoriatic keratinocytes prime neutrophils for an overproduction of superoxide anions. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(10):879–889.
121. Omata N, Tsukahara H, Ito S, Ohshima Y, Yasutomi M, Yamada A, Jiang M, Hiraoka M, Nambu M, Deguchi Y, Mayumi M. Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis. *Life Sci.* 2001;69(2):223-8.
122. Amin MN, Liza KF, Sarwar MS, Ahmed J, Adnan MT, Chowdhury MI, Hossain MZ, Islam MS. Effect of lipid peroxidation, antioxidants, macro minerals and trace elements on eczema. *Arch Dermatol Res.* 2015 Sep;307(7):617-23.
123. Sivaranjani N, Rao SV, Rajeev G. Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis. *J Clin Diagn Res.* 2013 Dec;7(12):2683-5.
124. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(1):23-9.
125. Garg A, Chren MM, Sands LP, Matsui MS, Marenus KD, Feingold KR, Elias PM. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch Dermatol.* 2001;137(1):53-9.
126. Kruk J, Duchnik E. Oxidative stress and skin diseases: possible role of physical activity. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):561-8.
127. Koren Carmi I, Haj R, Yehuda H, Tamir S, Reznick AZ. The role of oxidation in FSL-1 induced signaling pathways of an atopic dermatitis model in HaCaT keratinocytes. *Adv Exp Med Biol.* 2015;849:1-10.
128. Wullaert A, Bonnet MC, Pasparakis M. NF- κ B in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. *Cell Res.* 2011;21(1):146-58.
129. Yao W, Tepper RS, Kaplan MH. Predisposition to the development of IL-9-secreting T cells in atopic infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1357-1360.e5.
130. Liu T, Ji RR. Oxidative stress induces itch via activation of transient receptor potential subtype ankyrin 1 in mice. *Neurosci Bull.* 2012;28(2):145-54.
131. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):993-9; discussion 1000. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.023.
132. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):12.
133. Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: response to therapy with biologics. *J Dermatol.* 2017;44(10):1112–21.
134. Paliogiannis P, Satta R, Deligia G, Farina G, Bassu S, Mangoni AA, Carru C, Zinellu A. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2018;19:37–45.

135. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, Zinellu A. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Investig*. 2019;49(1):e13037.
136. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(Suppl 1):S127–31.
137. Yurtdas M, Yaylali YT, Kaya Y, Ozdemir M, Ozkan I, Aladag N. Neutrophil-to lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Echocardiography*. 2014;31(9):1095–104.
138. Polat M, Bugdayci G, Kaya H, Oguzman H. Evaluation of neutrophil-to lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2017;26(4):97–100.
139. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, Lee MG. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2016;43(3):305–10.
140. Zareifar S, Farahmand Far MR, Golfeshan F, Cohan N. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(3):245–8.
141. Katoh N. Platelets as versatile regulators of cutaneous inflammation. *J Dermatol Sci*. 2009;53(2):89–95.
142. Gear AR, Camerini D. Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense. *Microcirculation*. 2003;10(3–4):335–50.
143. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015;73(2):342–50.
144. Uslu AU, Kucuk A, Sahin A, Ugan Y, Yilmaz R, Gungor T, Bagcaci S, Kucuk-sen S. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(7):731–5.
145. Ataseven A, Bilgin AU, Kurtipek GS. The importance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with psoriasis. *Mater Sociomed*. 2014;26(4):231–3.
146. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Erythrocyte damage in mild and severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;150(2):232–44.
147. P. M. Brunner, J. I. Silverberg, E. Guttman-Yassky, A. S. Paller, K. Kabashima, M. Amagai, T. A. Luger, M. Deleuran, T. Werfel, K. Eyerich, G. Stingl, Councilors of the International Eczema Council, *J. Invest. Dermatol*. 2017, 137, 18.
148. Takiguchi R, Tofte S, Simpson B, Harper E, Blauvelt A, Hanifin J, Simpson E. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Feb;56(2):222-7.
149. B. Ungar, S. Garcet, J. Gonzalez, N. Dhingra, J. Correa da Rosa, A. Shemer, J. G. Krueger, M. Suarez-Farinas, E. Guttman-Yassky, *J. Invest. Dermatol*. 2017, 137, 603.

150. E. Guttman-Yassky, M. Suarez-Farinas, A. Chiricozzi, K. E. Nogales, A. Shemer, J. Fuentes-Duculan, I. Cardinale, P. Lin, R. Bergman, A. M. Bowcock, J. G. Krueger, J. Allergy Clin. Immunol. 2009, 124, 1235.e1258.
151. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441-6.
152. Malibris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:225-30.
153. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20:303-7.
154. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2013;31(3):433-42.
155. Baeta IG, Bittencourt FV, Gontijo B, Goulart EM. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):735-44.
156. Albareda M, Ravella A, Castellu M, Saborit S, Peramiquel L, Vila L. Metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis. *Springerplus.* 2014;3:612.
157. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010;31(8):1000-6.
158. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1493-9.
159. Silverberg JI, Becker L, Kwasny M, Menter A, Cordoro KM, Paller AS. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2015;151(2):144-52.
160. Czarnowicki T, Malajian D, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Gonzalez J, Suárez-Fariñas M, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin-homing and systemic T-cell subsets show higher activation in atopic dermatitis versus psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):208-11.
161. Czarnowicki T, Gonzalez J, Bonifacio KM, Shemer A, Xiangyu P, Kunjraiva N, Malajian D, Fuentes-Duculan J, Esaki H, Noda S, Estrada Y, Xu H, Zheng X, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Diverse activation and differentiation of multiple B-cell subsets in patients with atopic dermatitis but not in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):118-129.e5.
162. Raap U, Weißmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(3):285-8.

163. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii49-54.
164. Schmitt J, Schwarz K, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):130-136.
165. Nograles KE, Brasington RD, Bowcock AM. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009;5(2):83-91.
166. Boffetta P, Ye W, Boman G, Nyren O. Lung cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for asthma in Sweden. *Eur Respir J.* 2002; 19:127.
167. Wang H, Rothenbacher D, Löw M, Stegmaier C, Brenner H, Diepgen TL. Atopic diseases, immunoglobulin E and risk of cancer of the prostate, breast, lung and colorectum. *Int J Cancer.* 2006 Aug 1;119(3):695-701.
168. Legendre L, Barnetche T et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):992-1002.
169. Patel D, Jahnke MN. Serious Complications from Staphylococcal aureus in Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(6):792-6.
170. Howell MD, Boguniewicz M, Pastore S, Novak N, Bieber T, Girolomoni G, Leung DY. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol.* 2006;121(3):332-8.
171. Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(5):273-9.
172. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong P. The Infectious Complications of Atopic Dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jan; 126(1): 3–12.
173. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1110-8.
174. Cohen BE, Martires KJ, Ho RS. Psoriasis and the Risk of Depression in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2012. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):73-9.
175. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1542-1551.
176. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, Misery L, Szabo C, Linder D, Sampogna F, Evers AWM, Halvorsen JA, Balieva F, Szepietowski J, Romanov D, Marron SE, Altunay IK, Finlay AY, Salek SS, Kupfer J. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological outpatients in 13 European countries. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):984-991.
177. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238-44.

178. Stern RS, Armstrong RB, Anderson TF et al. Effect of continued ultraviolet B phototherapy on the duration of remission of psoriasis: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:546-52.
179. Ramsay B, Lawrence CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1991;124:565-70.
180. Tiling-Grosse S, Rees J. Assessment of area of involvement in skin disease: a study using schematic gure outlines. *Br J Dermatol* 1993;128:69-74.
181. Ormerod AD, Dwyer CM, Weller R et al. A comparison of subjective and objective measures of reduction of psoriasis with the use of ultrasound, re⁻ectance colorimetry, computerized video image analysis, and nitric oxide production. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:51-7.
182. 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.
183. Aktan S, Ilknur T, Akin C, Ozkan S. Interobserver reliability of the Nail Psoriasis Severity Index. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:141– 4.
184. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, CASPAR Study Group., Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism*. 2006.
185. Alenius GM, Stenberg B, Stenlund H, Lundblad M,Dahlqvist SR. Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol* 2002;29:2577 82.
186. Kaya A, Ozgocmen S, Kamanli A, Aydogan R, Yildirim A, Ardicoglu O. Evaluation of a quantitative scoring of enthesitis in ankylosing spondylitis, *J Clin Reumatol*, 2007, vol. 13 (pg. 303-6).
187. Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton jl., Ebling FJG,eds. *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Sci Publ; 1992:1391-456.
188. Cristophers E., Sterry W. Psoriasis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ., Wolf K., et al. *Dermatology in general medicine*, New York: McGraw-Hill;1993.489-511.
189. Beygi S, Layevardi V., Abedini R. C-reactive proteinin psoriasis: a review of the literature. *YEADV* 2014;28:700-11.
190. Braun Falco O., Plewig G., Wolff HH. Psoriasis. In: Elder JT, Nair RP, et al. *Dermatology*. Berlin: Springer-Verlag; 1991.417-37.
191. Rajka G. *Essential aspects of atopic dermatitis*. New York. Springer-Verlag;1989.
192. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index. *Dermatology* 1993;186:23-31.
193. Meng-Sui L., Ruey-Yil., Mei-Shui L. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity:a nationwide population-based cohore study. *I am Acad Dermatol* 2014;70: 691-8.
194. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong ey. Psoriasis and metabolic syndrome: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *I Am Acad Dermatol* 2013; 68:654-62.

195. Hung Y, Worhees ASV, Nijahawan RY, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:168-77.
196. von Csiky-Sessoms, S.; Lebwohl, M. What's New in Psoriasis. *Dermatol. Clin.* 2019, 37, 129–136.
197. Gudjonsson Je., Elder JT. Psoriasis. In: Goldsmith LA., Katz SI., Gilchrist BA, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th ed. New York:Mc Graw Hill Medical; 2012. 197-231.
198. Sinclair, R.; Thirthar Palanivelu, V. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin. Immunol.* 2019, 15, 5–12.
199. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, Nograles K, Mehta A, Cichanowitz N, Li Q, Liu K, La Rosa C, Green S, Kimball AB. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390(10091):276-288.
200. Nakamura M, Lee K, Jeon C, Sekhon S, Afifi L, Yan D, Lee K, Bhutani T. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017 Sep;7(3):281-292.
201. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, You Y, Poulin Y, Korman N, Prinz JC, Reich K; PHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1371-83.
202. Rouse NC, Farhangian ME, Wehausen B, Feldman SR. The cost-effectiveness of ustekinumab for moderate-to-severe psoriasis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(6):877-84.
203. Gordon, K.B.; Strober, B.; Lebwohl, M.; Augustin, M.; Blauvelt, A.; Poulin, Y.; Papp, K.A.; Sofen, H.; Puig, L.; Foley, P.; et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): Results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018, 392, 650–661.
204. Bauer, E.; Lucier, J.; Furst, D.E. Brodalumab-an IL-17RA monoclonal antibody for psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2015, 15, 883–893.
205. Griffiths, C.E.; Reich, K.; Lebwohl, M.; van de Kerkhof, P.; Paul, C.; Menter, A.; Cameron, G.S.; Erickson, J.; Zhang, L.; Secrest, R.J.; et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015, 386, 541–551.
206. Morita, K.; Tokushige, C.; Maeda, S.; Kiyose, H.; Noura, M.; Iwai, A.; Yamada, M.; Kashiwazaki, G.; Taniguchi, J.; Bando, T.; et al. RUNX transcription factors potentially control E-selectin expression in the bone marrow vascular niche in mice. *Blood Adv.* 2018, 2, 509–515.
207. Prinz, I.; Sandrock, I.; Mrowietz, U. Interleukin-17 cytokines: Effectors and targets in psoriasis-A breakthrough in understanding and treatment. *J. Exp. Med.* 2020, 217, e20191397.

208. Natsis, N.E.; Gottlieb, A.B. Bimekizumab for the treatment of psoriatic disease. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2018, 18, 1193–1197.
209. Glatt, S.; Helmer, E.; Haier, B.; Strimenopoulou, F.; Price, G.; Vajjah, P.; Harari, O.A.; Lambert, J.; Shaw, S. First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017, 83, 991–1001.
210. Burness, C.B.; McKeage, K. Adalimumab: A Review in Chronic Plaque Psoriasis. *Drugs* 2015, 75, 2119–2130.
211. Gottlieb, A.B.; Blauvelt, A.; Thaci, D.; Leonardi, C.L.; Poulin, Y.; Drew, J.; Peterson, L.; Arendt, C.; Burge, D.; Reich, K. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J. Am. Acad Dermatol.* 2018, 79, 302–314 e306.
212. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, Bourcier M, Toth D, Rosoph L, Poulin-Costello M, Setterfield M, Syrotuik J. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):e33-45.
213. Ara, M.; Gracia, T.; Pastushenko, E. Etanercept combined with systemic drugs or phototherapy for treatment of psoriasis. *Actas. Dermosifiliogr.* 2015, 106, 180–188.
214. Mayba, J.N.; Gooderham, M.J. Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *J. Cutan. Med. Surg.* 2017, 21, 227–236.
215. Eichenfield, L.F.; Tom, W.L.; Berger, T.G.; Krol, A.; Paller, A.S.; Schwarzenberger, K.; Bergman, J.N.; Chamlin, S.L.; Cohen, D.E.; Cooper, K.D.; et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J. Am. Acad Dermatol.* 2014, 71, 116–132.
216. Gutfreund, K.; Bienias, W.; Szewczyk, A.; Kaszuba, A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2013, 30, 165–169.
217. Imaizumi, A., Kawakami, T., Murakami, F., Soma, Y., Mizoguchi, M. Effective treatment of pruritus in atopic dermatitis using H1 antihistamines (second-generation antihistamines): Changes in blood histamine and tryptase levels. *J. Dermatol. Sci.* 2003, 33, 23–29.
218. Bunikowski R., Mielke M., Skarabis H., et al. Evidence for a disease promoting effect of Staphylococcus aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:814-9.
219. Mayser P., Kupfer J., Nemetz D., et al. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream-results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 153-8.
220. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schäfer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Ständer S, Stingl G, Szalai S, Szepietowski JC, Taïeb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U; European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on

- Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):1045-60.
221. Ortiz-Salvador, J.M.; Perez-Ferriols, A. Phototherapy in Atopic Dermatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017, 996, 279–286.
 222. Kwon, S.; Choi, J.Y.; Shin, J.W.; Huh, C.H.; Park, K.C.; Du, M.H.; Yoon, S.; Na, J.I. Changes in Lesional and Non-lesional Skin Microbiome During Treatment of Atopic Dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 2019, 99, 284–290.
 223. Zonneveld IM., De Rie MA., Beljaards RC., et al. The long-term safety and efficiency of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparasion of two dosage regimens. *Br J Dermatol* 1996; 135: 15-20.
 224. Shram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, et al. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 353-9.
 225. Tan AU., Gonzales ME. Menagment of severe atopic dermatitis in children. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 1158-65.
 226. Hamilton, J.D.; Suarez-Farinas, M.; Dhingra, N.; Cardinale, I.; Li, X.; Kostic, A.; Ming, J.E.; Radin, A.R.; Krueger, J.G.; Graham, N.; et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014, 134, 1293–1300.
 227. Simpson, E.L.; Bieber, T.; Guttman-Yassky, E.; Beck, L.A.; Blauvelt, A.; Cork, M.J.; Silverberg, J.I.; Deleuran, M.; Kataoka, Y.; Lacour, J.P.; et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 2335–2348.
 228. Wollenberg, A.; Howell, M.D.; Guttman-Yassky, E.; Silverberg, J.I.; Kell, C.; Ranade, K.; Moate, R.; van der Merwe, R. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019, 143, 135–141.
 229. Simpson, E.L.; Flohr, C.; Eichenfield, L.F.; Bieber, T.; Sofen, H.; Taieb, A.; Owen, R.; Putnam, W.; Castro, M.; DeBusk, K.; et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J. Am. Acad Dermatol.* 2018, 78, 863–871.e11.
 230. Saleem MD, Oussedik E, D'Amber V, Feldman SR. Interleukin-31 pathway and its role in atopic dermatitis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(7):591-599.
 231. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, Hoetzenecker W, Knol E, Simon HU, Wollenberg A, Bieber T, Lauener R, Schmid-Grendelmeier P, Traidl-Hoffmann C, Akdis CA. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):336-49.
 232. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, Singer GK, Baum D, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Rose S, Jim On S, Li X, Fuentes-Duculan J, Estrada Y, Garcet S, Traidl-Hoffmann C, Krueger JG, Lebwohl MG. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):872-881.e6.

233. Im DD, Ross PA, Hotz J, Newth CJL. Evaluating the Practice of Repositioning Endotracheal Tubes in Neonates and Children Based on Radiographic Location. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(11):1057-1060.
234. He H, Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(2):181-192. doi: 10.1007/s40257-018-0413-2.
235. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, Wang C, Purohit V, Mamolo C, Papacharalambous J, Ports WC. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):902-911.
236. Klisic A, Kavacic N, Stanisic V, Vujcic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Ninic A, Kotur-Stevuljevic J. Endocan and a novel score for dyslipidemia, oxidative stress and inflammation (DOI score) are independently correlated with glycated hemoglobin (HbA1c) in patients with prediabetes and type 2 diabetes. *Arch Med Sci* 2020;16(1):42-50.
237. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503–508.
238. Kotur-Stevuljevic J, Memon L, Stefanovic A, Spasic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, Kalimanovska-Ostic D, Jelić-Ivanovic Z, Zunic G. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clin Biochem*. 2007;40(3-4):181-7.
239. Góth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta* 1991;196 (2–3):143-51.
240. Andreeva LI, Kozhemiakin LA, Kishkun AA. Modification of the method of determining lipid peroxidation in a test using thiobarbituric acid. *Lab Delo* 1988;(11):41-3.
241. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49(5):1304-13.
242. Navarro-Gonzales JA, Garcia-Benayas C, Arenos J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin Chem* 1998; 44: 679–81.
243. Egeberg A, Griffiths CEM, Williams HC et al. Clinical characteristics, symptoms and burden of psoriasis and atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol* 2020;183:128–38.
244. Brunner PM, Suárez-Fariñas M, He H, Malik K, Wen HC, Gonzalez J, Chan TC, Estrada Y, Zheng X, Khattri S, Dattola A, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Sci Rep*. 2017;7(1):8707. doi: 10.1038/s41598-017-09207-z. Erratum in: *Sci Rep*. 2018;8(1):8439.
245. Chen WY, Chen SC, Hsu SY, Lin YA, Shih CM, Huang CY, Wang KH, Lee AW. Annoying Psoriasis and Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4898. doi: 10.3390/ijms23094898.
246. Guo Z, Yang Y, Liao Y, Shi Y, Zhang LJ. Emerging Roles of Adipose Tissue in the Pathogenesis of Psoriasis and Atopic Dermatitis in Obesity. *JID Innov*. 2021;2(1):100064. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100064.

247. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303-7. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
248. Mohamed Haris NH, Krishnasamy S, Chin K-Y, Mariappan V, Arumugam M. Metabolic Syndrome Screening and Nutritional Status of Patients with Psoriasis: A Scoping Review. *Nutrients* 2023;15(12):2707.
249. Heitmann J, Frings VG, Geier A, Goebeler M, Kerstan A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis - is there a shared proinflammatory network? *J Dtsch Dermatol Ges* 2021;19(4):517-28.
250. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1155-1162. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.002.
251. Cordoro KM, Hitraya-Low M, Taravati K, Sandoval PM, Kim E, Sugarman J, Pauli ML, Liao W, Rosenblum MD. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(3):417-424. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.017.
252. Hao JQ. Targeting interleukin-22 in psoriasis. *Inflammation*. 2014;37(1):94-99.
253. Tokura Y, Mori T, Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated skin diseases. *J UOEH*. 2010;32(4):317-328.
254. Krupka-Olek M, Bozek A, Drewienkowska M, Dryjka K, Medrala A. Immunological differences between atopic dermatitis, psoriasis, and their combination in adult patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50(4):143-146. doi: 10.15586/aei.v50i4.557.
255. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. Comparative study of systemic inflammatory responses in psoriasis vulgaris and mild to moderate allergic contact dermatitis. *Dermatology*. 2012;225(1):54-61. doi: 10.1159/000339866.
256. Sun, L., Zhang, X. The immunological and genetic aspects in psoriasis. *Appl Inform* 1, 3 (2014). <https://doi.org/10.1186/s40535-014-0003-1>.
257. Kurtovic NO, Halilovic EK. Serum Concentrations of Interferon Gamma (IFN- γ) in Patients with Psoriasis: Correlation with Clinical Type and Severity of the Disease. *Med Arch*. 2018 Dec;72(6):410-413. doi: 10.5455/medarh.2018.72.410-413.
258. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005; 2005: 273-279.
259. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35: 645-649.
260. Wawrzycki B, Pietrzak A, Grywalska E, Krasowska D, Chodorowska G, Roliński J. Interleukin-22 and Its Correlation with Disease Activity in Plaque Psoriasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67(2):103-108. doi: 10.1007/s00005-018-0527-5.
261. Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Morishige R, Sano S. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(6): 451-5.

262. Lo YH, Torii K, Saito C, Furuhashi T, Maeda A, Morita A. Serum IL-22 correlates with psoriatic severity and serum IL-6 correlates with susceptibility to phototherapy. *J Dermatol Sci*. 2010;58(3):225–7.
263. Meehansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, Wongpiyabovorn J. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2011;21(4):501–4.
264. Klisic A, Kavarić N, Vujčić S, Spasojević-Kalimanovska V, Ninić A, Kotur-Stevuljević J. Endocan and advanced oxidation protein products in adult population with hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(12):7131-7.
265. Čolak E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *J Med Biochem* 2021;40(1):1-9.
266. Dobrić 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.
267. Cannavò SP, Riso G, Casciaro M, Di Salvo E, Gangemi S. Oxidative stress involvement in psoriasis: a systematic review. *Free Radic Res* 2019;53(8):829-840.
268. Borgia F, Li Pomi F, Vaccaro M, Alessandrello C, Papa V, Gangemi S. Oxidative Stress and Phototherapy in Atopic Dermatitis: Mechanisms, Role, and Future Perspectives. *Biomolecules*. 2022;12(12):1904. doi: 10.3390/biom12121904.
269. Shimamoto J, Kurokawa T, Tanizaki H, Moriwaki S. The evaluation of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis by measuring the urinary level of 8-hydroxy2'-deoxyguanosine. *J Cutan Immunol Allergy*. 2019;2(6):163–168. <https://doi.org/10.1002/cia2.12088>.
270. Medović MV, Jakovljević VL, Živković VI, Jeremić NS, Jeremić JN, Bolević SB, et al. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 2249834.
271. Klisic A, Kavarić N, Vujčić S, Spasojević-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljević J, Ninić A. Factorial analysis of the cardiometabolic risk influence on redox status components in adult population. *Oxid Med Cell Longev* 2021; ID: 6661940.
272. Bakic M, Klisic A, Kocić G, Kocić H, Karanikolić V. Oxidative stress and metabolic biomarkers in patients with psoriasis. *J Med Biochem* 2023;42:1-9.
273. Yazici C, Köse K, Utaş S, Tanrikulu E, Taşlıdere N. A novel approach in psoriasis: first usage of known protein oxidation markers to prove oxidative stress. *Arch Dermatol Res* 2016;308(3):207-12.
274. Skoie IM, Dalen I, Omdal R, Jonsson G. Malondialdehyde and advanced oxidation protein products are not increased in psoriasis: a controlled study. *Arch Dermatol Res* 2019;311(4):299-308.
275. Klisic A, Isaković A, Kocić G, Kavarić N, Jovanović M, Zvrko E, et al. Relationship between Oxidative Stress, Inflammation and Dyslipidemia with Fatty Liver Index in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018;126(06):371-8.

276. Galiniak S, Mołoń M, Biesiadecki M, Bożek A, Rachel M. The Role of Oxidative Stress in Atopic Dermatitis and Chronic Urticaria. *Antioxidants* (Basel). 2022;11(8):1590. doi: 10.3390/antiox11081590.
277. Chen PY, Chen CW, Su YJ, Chang WH, Kao WF, Yang CC, Wang IJ. Associations between Levels of Urinary Oxidative Stress of 8-OHdG and Risk of Atopic Diseases in Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8207. doi: 10.3390/ijerph17218207.
278. Piskin G, Heydendael VM, de Rie MA, Bos JD, Teunissen MB. Cyclosporin A and methotrexate are equally effective in reducing T cell numbers in psoriatic skin lesions but have no consistent effect on IFN-gamma and IL-4 expression in psoriatic skin in situ. *Arch Dermatol Res*. 2003;294(12):559-62. doi: 10.1007/s00403-002-0353-8.
279. Shakoei S, Nakhjavani M, Mirmiranpoor H, Motlagh MA, Azizpour A, Abedini R. The Serum Level of Oxidative Stress and Antioxidant Markers in Patients with Psoriasis: A Cross-sectional Study. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021;14(7):38-41.
280. Kızılyel O, Akdeniz N, Metin MS, Elmas ÖF. Investigation of oxidant and antioxidant levels in patients with psoriasis. *Turk J Med Sci* 2019;49(4):1085-8.
281. Nakai K, Yoneda K, Maeda R, Munehiro A, Fujita N, Yokoi I, Moriue J, Moriue T, Kosaka H, Kubota Y. Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(12):1405-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03327.x.
282. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilay N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822-1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0.
283. Tan M, Luo Y, Hu J, Hu K, Li X, Yang J, Chen J, Zhu W, Kuang Y. Elevated C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate Correlates with Depression in Psoriasis: A Chinese Cross-Sectional Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:397-405. doi: 10.2147/CCID.S401934.
284. Balato A, Zink A, Babino G, Buononato D, Kiani C, Eyerich K, Ziehfrennd S, Scala E. The Impact of Psoriasis and Atopic Dermatitis on Quality of Life: A Literature Research on Biomarkers. *Life* (Basel). 2022;12(12):2026. doi: 10.3390/life12122026.
285. Luo L, Guo Y, Chen L, Zhu J, Li C. Crosstalk between cholesterol metabolism and psoriatic inflammation. *Front Immunol* 2023;14:1124786.
286. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Lipid Alterations and Metabolism Disturbances in Selected Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7053. doi: 10.3390/ijms24087053.
287. De Simoni E, Rizzetto G, Molinelli E, Lucarini G, Mattioli-Belmonte M, Capodaglio I, Ferretti G, Bacchetti T, Offidani A, Simonetti O. Metabolic Comorbidities in Pediatric Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Life* (Basel). 2022;13(1):2. doi: 10.3390/life13010002.
288. Kim JH, Lee SW, Yon DK, Ha EK, Jee HM, Sung M, Sim HJ, Yoon JW, Choi SH, Shin YH, Seo SI, Baek HS, Han MY. Association of serum lipid parameters with the

SCORAD index and onset of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(2):322-330. doi: 10.1111/pai.13391.

Изјава 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом
Компаративна анализа имунског одговора и оксидативног стреса код пацијената са псоријазом и атопијског дерматитиса

која је одбрањена на Универзитету у Нишу, на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

Мирјана Драган Бакић



(Име, средње слово и презиме)

Изјава 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА ДОКТОРСKE
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације: **Компаративна анализа имунског одговора и оксидативног
стреса код пацијената са псоријазом и атопијским дерматитисом**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла
за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном
облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

Мирјана Драган Бакић



(Име, средње слово и презиме)

Изјава 3:

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Компаративна анализа имунског одговора и оксидативног стреса код пацијената са псоријазом и атопијским дерматитисом


Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство **(CC BY)**
2. Ауторство – некомерцијално **(CC BY-NC)**
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде **(CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима **(CC BY-NC-SA)**
5. Ауторство – без прераде **(CC BY-ND)**
6. Ауторство – делити под истим условима **(CC BY-SA)¹**

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

Мирјана Драган Бакић


(Име, средње слово и презиме)