

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SELINA KOLTAI

UGOTAVLJANJE PRISOTNOSTI POLIMORFIZMOV
V GENU ZA 5,10-METILENTETRAHIDROFOLAT REDUKTAZO
PRI BOLNIKIHZ LUSKAVICO

Diplomska naloga

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM KOZMETOLOGIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERSITY OF LJUBLJANA

FACULTY OF PHARMACY

SELINA KOLTAI

**UGOTAVLJANJE PRISOTNOSTI POLIMORFIZMOV
V GENU ZA 5,10-METILENTETRAHIDROFOLAT REDUKTAZO
PRI BOLNIKIH Z LUSKAVICO**

DETECTION OF POLYMORPHISM
IN 5,10-METHYLENTETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE
IN PSORIATIC PATIENTS

UNIVERSITY STUDY PROGRAMME COSMETOLOGY

Ljubljana, 2017

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Irene Mlinarič-Raščan, somentorstvom doc. dr. Tanje Gmeiner ter delovnim mentorstvom asist. dr. Alenke Šmid, mag. farm. Spektroskopske meritve in elemente laboratorijske analize sem opravila v laboratorijih Fakultete za farmacijo. Vključevanje bolnikov v raziskavo in odvzem krvnih vzorcev je potekalo v UKC Maribor pod vodstvom asist. mag. Pij Bogomir Marko, dr. med.

Zahvala

Hvala.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Irene Mlinarič-Raščan, somentorstvom doc. dr. Tanje Gmeiner in delovnim mentorstvom asist. dr. Alenke Šmid, mag. farm.

POVZETEK

Luskavica oz. psoriaza je ena najpogostejših kožnih bolezni, ki jo uvrščamo med avtoimunske bolezni, ki se kaže kot povečano luščenje kože. Najpogostejša oblika bolezni je luskavica s plaki. Zdravljenje luskavice se osredotoča na izboljšanje stanja kože. Zdravljenje poteka z lokalnimi ali s sistemskimi zdravili (tudi z biološkimi zdravili). Najpogostejše sistemsko zdravilo je metotreksat. Luskavica lahko poleg kože prizadene tudi sklepe. Takrat govorimo o psoriatičnem artritisu (PsA), ki je lahko samostojna oblika bolezni. Luskavica je poligeno multifaktorsko povzročena bolezen. Nagnjenost k bolezni se podeduje. Vzrok nastanka še ni povsem pojasnjen., vendar so za izbruh poleg genskih dejavnikov potrebni tudi sprožilni dejavniki.

Pri zdravljenju z metotreksatom (MTX) lahko nastopijo neželeni učinki (hepatotoksičnost, težave v GIT) ali pa pride do poslabšanja stanja bolezni. Znano je, da na potek in uspešnost terapije s metotreksatom vpliva prisotnost genskih polimorfizmov v genu za metilentetrahidrofolat reduktazo (MTHFR). Da bi ugotovili povezavo med uspešnostjo terapije s metotreksatom in določenim polimorfizmom, smo genotipizirali 89 bolnikov s srednje do hudo obliko luskavice. V naši populaciji sta najpogostejša polimorfizma MTHFR 677CC in MTHFR 1298CA.

Ugotovili smo, da pri bolnikih z nemutiranimi aleli MTHFR (100 % aktivnim encimom), niso imeli zaznavnih neželenih učinkov s strani MTX. Povečano tveganje neželenih učinkov s strani MTX imajo bolniki, ki so z mutiranimi aleli MTHFR.

Ključne besede: psoriaza, metotreksat, genotip MTHFR 677, genotip MTHFR 1298

ABSTRACT

Psoriasis is one of the most common skin diseases, which is classified among the autoimmune diseases, which is manifested as increased skin desquamation. The most common form of the disease is plaque psoriasis. The treatment of psoriasis focuses on improving skin condition. It's treated with local or systemic drugs, as well as biologics. The most common systemic drug is methotrexate (MTX). Psoriasis can also affect the joints, then we speak of psoriatic arthritis (PsA), which is distinct from of the disease. Psoriasis is a polygenic multi-factor mediated induced disease. The predisposition for disease is inherited. Etiology is not yet fully understood, but for the outbreak in addition to genetic factors also needed to trigger factors.

When treatment with methotrexate (MTX), there may be side effects that can be very serious or lead to deterioration in the disease situation. It is well known that, on the progress and effectiveness of treatment with MTX is affected by the presence of genetic polymorphisms in the gene for metilentetrahydrofolat reductase (MTHFR). To establish the link between the effectiveness of therapy with methotrexate and certain polymorphism, we genotyped 89 patients with medium to severe psoriasis. In our population, the most common polymorphism of MTHFR are 677CC and MTHFR 1298CA. We have found that in patients with non-mutated alleles of MTHFR, with 100 % of active enzyme did not have detectable side effects by MTX. Increased risks of side effects by MTX are patients who have mutated alleles MTHFR.

Keywords: psoriasis, methotrexate, genotype MTHFR 677, genotype MTHFR 1298

KAZALO

POVZETEK	I
ABSTRACT	II
KAZALO.....	III
KAZALO PREGLEDNIC.....	IV
KAZALO SLIK.....	IV
SEZNAM OKRAJŠAV	V
1 UVOD.....	1
1.1 LUSKAVICA	1
1.2 KLINIČNA SLIKA LUSKAVICE.....	2
1.3 OBLIKE LUSKAVICE	3
1.3.1 LUSKAVICA PRI OTROCIH.....	4
1.3.2 PSORIATIČNI ARTRITIS	4
1.4 OCENA STOPNJE RESNOSTI LUSKAVICE	5
1.5 PATOGENEZA LUSKAVICE	6
1.6 ZDRAVLJENJE LUSKAVICE.....	7
1.6.1 LOKALNO OZ. TOPIKALNO ZDRAVLJENJE	8
1.6.2 FOTOTERAPIJA IN FOTOKEMOTERAPIJA.....	8
1.7 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE	9
1.7.1 METOTREKSAT	9
1.7.2 BIOLOŠKA ZDRAVILA	11
1.9 GENETSKO OZADJE LUSKAVICE.....	11
1.9.1 METILENTETRAHIDROFOLAT REDUKTAZA	12
2 NAMEN IN CILJI.....	13
3 METODE	14
3.1 PREISKOVANCI	14
3.2 DNA IZOLACIJA	14
3.3 GENOTIPIZACIJA DNA.....	15
4. REZULTATI IN DISKUSIJA.....	17
4.1 DEMOGRAFSKI IN EPIDEMIOLOŠKI PODATKI.....	17
4.2 ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z LUSKAVICO.....	19
4.3 POVEZAVA GENSKIH POLIMORFIZMOV Z ODZIVOM NA ZDRAVLJENJE22	
4.3.1 POJAVNOST POLIMORFIZMOV MTHFR C677T IN A1298C V POVEZAVI S TERAPIJO Z MTX.....	24

5 ZAKLJUČEK	26
6 LITERATURA	27
PRILOGA 1	31

KAZALO PREGLEDNIC

PREGLEDNICA I: aktivnost encima mthfr glede na genotip	12
PREGLEDNICA II: sestava reakcijske zmesi.....	16
PREGLEDNICA III: program za izvedbo genotipizacije	16
PREGLEDNICA IV: osnovni demografski podatki in podatki o resnosti luskavice ob postavitvi diagnoze in vključitvi v raziskavo pri bolnikih, vključenih v diplomsko nalogo.....	17
PREGLEDNICA V: ugotovljena diagnoza bolnikov.....	18
PREGLEDNICA VI: pogostnost pridruženih bolezni pri bolnikih z luskavico.....	18
PREGLEDNICA VII: življenjski slog bolnikov ob vključitvi v raziskavo in njihov BMI.	19
PREGLEDNICA VIII: podatki o zdravljenju bolnikov in uspešnost zdravljenja.....	20
PREGLEDNICA IX: podatki o odzivu na zdravljenje in pojav neželenih učinkov pri bolnikih, ki so se zdravili z metotreksatom kadarkoli v procesu zdravljenja.	21
PREGLEDNICA X: Pojavnost polimorfizmov MTHFR C677T in MTHFR A1298C v slovenski populaciji v odstotkih.....	24
PREGLEDNICA XI: povezanost polimorfizmov mthfr s pojavnostjo neželenih učinkov pri terapiji z MTX.....	25

KAZALO SLIK

Slika 1: Klinična slika luskavice s plaki	3
Slika 2: Shematski prikaz razvoja luskavice.	6
Slika 3: Shematični prikaz folatnega cikla in presnove MTX.....	10
Slika 4: Grafični prikaz alelna diskriminacije za mthfr C677T	22
Slika 5: Grafični prikaz alelna diskriminacije za mthfr A1298C.....	23

SEZNAM OKRAJŠAV

APC (iz angl. *antigen presenting cell*): antigene predstavljajoče celice.

BMI (iz angl. *body mass index*): indeks telesne mase.

BSA (iz angl. *body surface area*): vrednost prizadete površine kože.

CD (iz angl. *cluster of differentiation* ali *designation*): označevalec pripadnosti; monoklonska protitelesa belih krvnih celic.

DHF (iz angl. *dihydrofolat*): deoksifolat.

DHFR (iz angl. *dihydrofolate reductase*): deoksihidrofolat reduktaza.

DLQI (iz angl. *dermatology quality of life indeks*): oceno individualnega poslabšanja življenjske kvalitete zaradi bolezni.

DNA (iz angl. *deoxyribonucleic acid*): deoksiribonukleinska kislina.

GIT (iz angl. *gastrointestinal tract*): gastrointestinalni trakt.

HLA (iz angl. *human leukocyte antigen*): humani levkocitni antigeni.

IL (iz angl. *interleukin*): interlevkin.

MTHFR (iz angl. *methylenetetrahydrofolate reductase*): metiltetrahidrofolat reduktaza.

MTX (iz angl. *methotrexate*): metotreksat.

NF- κ B (iz angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*).

PASI (iz angl. *psoriasis area severity index*).

PCR (iz angl. *polymerase chain reaction*): verižna reakcija s polimerazo.

PsA (iz angl. *Psoriasis arthritis*): psoriatični artritis.

PSORS (iz angl. *Psoriasis susceptibility gene*): psoriazno dovzetni geni.

PUVA (iz angl. *psoralen and ultraviolet A*): psoralen z ultravioletnim sevanjem A.

TEWL (iz angl. *transepidermal water loss*): transepidermalna izguba vode.

Th (iz angl. *T helper cells*): celice T pomagalk.

THF (iz angl. *tetrahydrofolate*): tetrahidrofolat.

TNF α (iz angl. *tumor necrosis factor alpha*): tumor nekrozni faktor alfa.

UKC: univerzitetni klinični center.

UVA/ UVB (iz angl. *ultraviolet A/B*): ultraviolično A/B sevanje.

1 UVOD

1.1 LUSKAVICA

Luskavico oz. psoriaz, ki sodi med eno najpogostejših kožnih bolezni, uvrščamo med eritematoskvamozne dermatoze. Zanje je značilna rdečina oz. eritem in luščenje oz. skvamoz. Za to skupino dermatoz vzrok nastanka ni znan oz. še ni zadostno raziskan. Sodi med avtoimunske bolezni, ki se kaže kot povečano luščenje kože. Bolezen poleg kože lahko prizadene tudi nohte, lasišče ali sklepe in ima lahko številne druge pridružene bolezni. Kadar so prizadeti sklepi, govorimo o psoriatičnem artritisu (PsA), ki je lahko tudi samostojna oblika bolezni.

Pogostost prizadetosti z luskavico se razlikuje glede na raso oz. geografsko lego (1), prizadene pa okrog 2 % prebivalstva (2). Približno 20% bolnikov ima prizadete tudi sklepe (1).

Luskavica je poligensko multifaktorsko povzročena bolezen, ki prizadene kožo. Nagnjenost na bolezen se podeduje. Verjetnost, da zboli otrok, od katerega ima eden od staršev bolezen, je 10 do 20 %, oz. 60 do 70 %, če imata luskavico oba starša. Poleg genskih dejavnikov luskavico sprožijo t. i. sprožilni faktorji oz. dejavniki tveganja, kot so alkoholizem, kajenje, stres in drugo. Prav tako luskavico lahko sprožijo infekcije, nezdravi življenjski slog in prehrana ter nekatera zdravila (1).

Luskavica se največkrat razvija postopoma, lahko pa nastopi takoj v težji obliki. Praviloma poteka v obdobjih poslabšanja in izboljšanja, na katera vpliva okolica ter drugi dejavniki tveganja. Pogosto se stanje bolezni poleti izboljša, verjetno zaradi izpostavljenosti sončnim žarkom (UV sevanje), pozimi pa se bolezen poslabša. Luskavica bolnika spremlja vso življenje.

Glede na starost bolnika ob nastopu bolezni luskavico razdelimo v 2 skupini:

- Zgodnja luskavica oz. tip 1 se pojavi pred 40 letom starosti. Pri tipu 1 je zaznavna povezava s HLA-antigeni. Bolniki imajo obsežne kožne spremembe in težji potek bolezni. Običajno je prisotna pri vsaj enem od sorodnikov (pozitivna družinska anamneza).

- Pozna luskavica oz. tip 2 se pojavi šele po 40 letu starosti. Pri tipu 2 ni zaznavna povezanost s HLA-antigeni. Bolezen poteka blažje z manj izrazitimi spremembami. Luskavica pri tej obliki je pri sorodnikih manj pogosta (družinska anamneza je negativna) (2, 4).

1.2 KLINIČNA SLIKA LUSKAVICE

Za luskavico je značilno prekomerno in nepravilno luščenje kože in rdečina. Vzrok za prekomerno luščenje je pospešen prehod kožnih celic iz bazalne v roženo plast oz. pospešena diferenciacija celic kože. Prehod celic v zdravi koži je 28 dni, pri bolnikih z luskavico pa je prehod skrajšan na 4 do 7 dni. Prav tako je pospešen čas delitve celic. Normalna celica se deli v 357 urah, pri bolnikih z luskavico pa v 37 urah.

Celice nepravilno dozorevajo, kar je vzrok za nepravilno poroženelost, zaradi česar ne opravljajo svoje funkcije. Zaradi zmanjšane oz. poškodovane barierne funkcije kože, se poveča transepidermalna izguba vode (transepidermal water loos; TEWL) in zmanjša hidratiranost kože. Koža je suha, razdražljiva in srbeča. Prav tako je večja možnost za vdor mikroorganizmov v organizem.

Luskavica se kaže v različnih oblikah na različnih mestih na telesu in je različno močno izražena. Vsem oblikam je skupna prisotnost rdečine in srebrnkastih lusk, ki se luščijo (Slika 1). Ob strganju zgornjih lusk oz. praskanju se pokažejo točkaste krvavitve, imenovane Auspitzov fenomen, ki so značilne samo za luskavico. Spremembe na koži so ostro omejene in glede na obliko luskavice prizadenejo oz. pokrivajo določene dele telesa. Poleg rdečine je koža lahko srbeča (1). Luskavico najenostavneje ugotovimo po značilni klinični sliki. Za diagnostiko pa se uporabljajo tudi biopsija in histopatološke preiskave, če klinična slika ni jasna.

Poleg sprememb na koži se pri nekaterih bolnikih pojavijo tudi spremembe na nohtih. Na nohtu se pojavijo pikčaste vdolbinice, noht odstopa od podlage ter je zadebeljen in obarvan. Luskavica se lahko pokaže samo s spremembami na nohtih, brez znakov sprememb na koži. Če bolnik nima vidnih kožnih znakov, lahko s pomočjo vidnih sprememb na nohtih sumimo na luskavico.

Poleg zdravstvenih težav pa je tudi zmanjšana življenjska kvaliteta, saj se bolezen težko prekrije. Spremembe na nohtih ali na koži se težko prekrije s kozmetičnimi sredstvi oz. se

jih ne da. Bolnik z luskavico je prizadet tudi psihično, saj ima slabo samopodobo zaradi prizadetega videza kože.



Slika 1: Klinična slika luskavice s plaki (5). Navadna luskavica s številnimi manjšimi plaki, ki se združijo v večje plake (prva-levo in tretja slika), eritrodermična luskavica (druga slika); luskavica lasišča, ki prestopi lasni nastavek (četrt slika-desno).

1.3 OBLIKE LUSKAVICE

Luskavica lahko nastopi v različnih oblikah z različnim potekom. Glede na klinično sliko lahko razlikujemo med oblikami luskavice. Večina oblik se pojavi sočasno z navadno luskavico.

Najpogostejša oblika luskavice je navadna luskavica oz. **luskavica s plaki** (*Psoriasis vulgaris*), za katero so značilne ostro omejene rdeče papule, ki se združujejo v večje plake. Plaki so pokriti s srebrno-belimi luski. Srbečo kožo spremlja tudi pekoč občutek. Dele telesa prizadene simetrično. Najpogosteje prizadene komolce, kolena in lasišče, kot je prikazano na Sliki 1. Pogosto se pojavlja **luskavica lasišča** (*P. capitis*), ki je lahko samostojna oblika ali pa se pojavi z drugimi oblikami luskavice. Spremembe na lasišču so lahko omejene ali pa nastopijo ploskovno, ki navadno preidejo tudi v lasni nastavek. Srbečica je pri tej obliki vedno prisotna (6). **Psoriaza nohtov** (*P. unguinum*) prizadene nohte na rokah in nogah. Prisotna je pri večini bolnikov s psoriatičnim artritisom (70 %). Psoriaza nohtov je lahko samostojna oblika obolenja, v večini pa spremlja ostale oblike luskavice. Najpogostejše spremembe so majhne vdolbinice na nohtu, videz oljnih madežev, rumenkasta obarvanost in zadebelitev nohta. Pojavi se lahko oniholiza oz. odstopanje nohta od podlage, močno luščenje pod nohtom in deformacija nohta (6).

Inverzna psoriza (*P. inversa*) prizadene velike kožne gube, kot so pazduha, trebušna guba, ob popku, ritnice ali dojke. Največkrat se pojavi pri starejših bolnikih. Vidna so ostro omejena žarišča, ki so rdečkaste barve. Luščenje skoraj ni prisotno oz. ga je manj (3). Diagnoza je težja zaradi možne zamenjave z drugimi obolenji (6). Pri mladih se lahko pojavi **kapljična luskavica** (*P. guttata*) kot prvi znak obolenja. Do izbruha pride zaradi streptokokne okužbe. Na koži se pojavijo številne rdeče papule, ki se luščijo. Luščenje je pri tej obliki luskavice manj izrazito kot pri luskavici s plaki. Spremembe na koži izzvenijo, vendar se lahko kasneje spet pojavijo in preidejo v obliko navadne luskavice s plaki. **Eritrodermična psoriza** (*P. erythrodermica*): redkeje zastopana, zelo resna oblika obolenja. Pri tej obliki je prizadeta vsa koža, ki je popolnoma vnetna – je pordela in zadebeljena ter se grobo lušči (6). Pri **pustolozni psorizi** (*P. pustulosa*) se pojavijo majhni gnojni mehurčki (brez prisotnosti mikroorganizmov (sterilni)) oz. pustole, ki so rumenkasto obarvane. Pustole čez čas počijo in se posušijo. Mehurčki lahko nastopijo ob žariščih navadne luskavice in prizadenejo dlani ter podplate. Izbruh bolezni je pogosto povezan s sprožilnimi dejavniki, kot so infekcije ali zdravila (6).

1.3.1 LUSKAVICA PRI OTROCIH

Otroška luskavica (juvenile Psoriasis) nastane zaradi bakterijskih ali virusnih okužb zgornjih dihal in prizadene otroke pred 18. letom starosti. Le ta ima posebno klinično sliko in zdravljenje. Prizadene okončine, prsa in hrbet, najpogosteje pa se pojavi na obrazu. Koža je pordela in se le malo lušči (6). Pogosto je prizadeto tudi lasišče. Najpogostejša oblika luskavice je v plakih ter kapljična. Kakor odrasli bolniki imajo tudi otroci in mladostniki povečano tveganje za pridružena obolenja in psoriatični artritis (7).

1.3.2 PSORIATIČNI ARTRITIS

Psoriatični artritis (PsA) je vnetna bolezen sklepov (mali sklepi na rokah in stopalih ter hrbtenice, prizadene lahko tudi posamezne velike sklepe). Nastopi pri 20 % bolnikov, ki imajo že prisotno luskavico, lahko pa tudi preden se pojavijo znaki luskavice na koži. Pogosto nastopi po dolgo trajajoči luskavici (pri 35. do 40. letu starosti) (1, 8, 9). Diagnozo le težko postavimo, in sicer šele, ko se pri bolniku pojavijo določene spremembe na koži in nohtih. Bolniki s PsA so negativni za serološki test, ki je tipičen za revmatoidni artritis, saj

pri bolnikih s PsA revmatoidni faktor ni prisoten (1, 6). Pri PsA lahko opazimo poapnitev in hiperostozo, tudi erozivne spremembe in otrdelost sklepov, pri čemer lahko pride tudi do uničenja sklepa, prizadene tudi kite in kosti. Sklepi so vnetni, prsti odebelijo, pojavi se lahko oteklina vezi, ki sprva niso opazne (6, 9). Značilno za PsA je jutranja otrdelost in težava ob shodu, ki se z gibanjem izboljšata. Jutranja okorelost je najbolj značilna razlika med revmatoidnim artritisom in PsA. Bolniki čutijo bolečino v predelu križa in medenice, nastopi pa lahko tudi omejena gibljivost glave in prstov (6).

Tveganje za PsA je dvakrat večje pri bolnikih, ki imajo spremembe na nohtih zaradi luskavice (6). Zato je pri bolnikih, ki nimajo močno izraženih sprememb na koži, nujna podrobna preiskava, za odkritje drobnih in neopaznih skupinic psoriatičnih lezij, s čimer omogočimo pravilno diagnozo.

1.4 OCENA STOPNJE RESNOSTI LUSKAVICE

Luskavico lahko ocenimo glede na stopnjo resnosti, in sicer z upoštevanjem kožnih simptomov na blago, srednje težko in težko oz. hudo. Stopnjo resnosti določamo s pomočjo indeksa PASI (Psoriasis Area and Severity Index), vrednostjo prizadete površine kože (Body Surface Area; BSA) ali z oceno individualnega poslabšanja življenjske kvalitete zaradi bolezni (Dermatology Life Quality Index; DLQI) (3).

Glede na oceno parametrov lahko ločimo luskavico na blago obliko, kadar je PASI < 10 (BSA < 10 ter DLQI < 5) in srednje do hudo obliko luskavice, kadar je vrednost PASI > 10 (BSA > 10 ter DLQI > 5). Poleg same stopnje resnosti bolezni je pomembna tudi aktivnost bolezni, ki je povišana v primeru ponovnega izbruha bolezni po terapiji ali razširitve plakov (3).

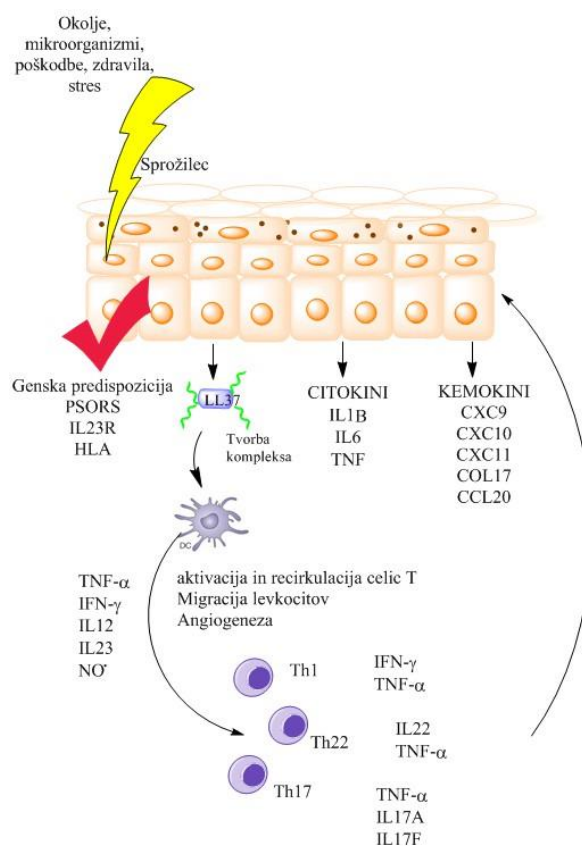
Vsi ti parametri ter upoštevanje vidnih prizadetih površin (lasišče in nohti) ali genitalno območje ter prisotnost simptomov, kot je srbečica, se upoštevajo pri izbiri pravilne terapije bolezni. Pomembno vlogo pri izbiri terapije igra tudi sama odzivnost bolnika na terapijo (3).

O uspešni terapiji govorimo, ko pri bolniku opazimo najmanj 75 % izboljšanje klinične slike (PASI 75). Če se vrednost PASI zmanjša za manj kot 50 %, terapija ni uspešna oz. je treba terapijo spremeniti (3).

1.5 PATOGENEZA LUSKAVICE

Luskavica je povzročena z okoljskimi dejavniki ter z gensko predispozicijo. Pri tem ima pomembno vlogo imunski sistem. Pri bolniku je povečana proliferacija keratinocitov, ki se delijo hitreje kot običajne celice v zdravi koži. Povrhnjica se obnovi v zelo kratkem času, zaradi česar so novi keratinociti še nepopolno diferencirani. Vzrok za tovrstni proces je antigensko stimuliranje oz. infekcija ali s travmo kože ter kompleksno sodelovanje imunskih celic in citokinov (4).

Ob dražljaju se sproži vnetna kaskada različnih celic. V koži se aktivirajo prisotne antigene predstavljajoče celice (Antigen-presenting cell; APC) oz. Langerhansove celice, ki na svoji površini predstavijo antigen naivnim celicam T, ki se nato aktivirajo. Te se diferencirajo do celic Th1, ki preidejo do mesta vnetja, začnejo izločati citokine in sprožijo vnetje (4).



Slika 2: Shematski prikaz razvoja luskavice. Zunanji dražljaji sprožijo aktivacijo imunskega sistema, ki vodi do sproščanja cito/kemokinov in posledično prekomernega vnetja in luščenja kože. DC: dendritična celica; LL37: antimikrobni peptid katelicidin LL37 (povzeto po 10).

Vzporedno se v usnjici stimulirajo makrofagi, ki aktivirajo lokalno prisotne naivne celice T. Pri tem sta pomembna predvsem tumor nekrozni faktor alfa (Tumor necrosis factor

alpha; TNF α) ter interleukin 23 (Interleukin; IL-23), ki povzročita diferenciacijo v celice Th17, ki podpirajo vnetje z izločanjem pro-vnetnih citokinov IL-17 in IL-22. Aktivirane celice T izločajo citokine, ki so odgovorni za hiperplazijo keratinocitov, ki se zaradi stimulacije hitreje delijo in migrirajo, kar posledično privede do prekomernega luščenja (slika 2) (4).

1.6 ZDRAVLJENJE LUSKAVICE

Zdravljenje luskavice je osredotočeno na izboljšanje stanja kože. V ta namen se v prvi vrsti uporabljajo topikalna zdravila in fototerapija. Ker pa vemo, da je luskavica povzročena z dejavniki, povezanimi z imunskim sistemom, se zmeroma do huda oblika luskavice zdravi tudi s sistemsko terapijo. Poleg zdravljenja z zdravili je ključno tudi zmanjšanje oz. izogibanje določenim sprožilnim dejavnikom, ki povzročijo nastanek ali poslabšanje luskavice. Zelo pomembni za bolnika pa sta tudi psihična podpora in ozaveščanje o njegovi bolezni.

Način in pristop zdravljenja je odvisen od klinične slike in oblike luskavice, razširjenosti, starosti in drugih pridruženih bolezni. Zdravimo lahko s posameznimi zdravili ali s kombinacijo več zdravil. Poleg osnovnega zdravljenja je potrebno tudi vzdrževalno zdravljenje (1). Nastanek bolezni oz. vzrok nastanka še ni povsem pojasnjen, kar otežuje tudi terapijo bolezni. S konvencionalnimi zdravili se lahko obvladajo lažje oblike luskavice, kar pa ni zagotovljeno pri težjih oblikah bolezni (3).

V zadnjih desetletjih se za zdravljenje srednje do hude oblike luskavice uporabljajo tudi biološka zdravila, ki so ciljano usmerjena proti posameznim dejavnikom, vpletenim v imunski sistem. Do sedaj luskavice še ne moremo popolnoma pozdraviti, vendar pa se njeni simptomi lahko bistveno zmanjšajo ali celo popolnoma odpravijo. Potrebna je vseživljenjska terapija.

Zdravnik na vsake 3 mesece preveri uspešnost zdravljenja z oceno indeksa PASI, BSA ali DLQI (14).

1.6.1 LOKALNO OZ. TOPIKALNO ZDRAVLJENJE

Lokalna zdravila za zdravljenje luskavice uporabljamo samostojno pri lažjih oblikah luskavice in v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem. Zdravila, ki jih uporabljamo so lokalni kortikosteroidi, ki se pogosto uporabljajo pri visoki stopnji vnetja. Delujejo protivnetno in zmanjšajo delitev celic v zgornjih plasteh kože. Uporablja se jih pri težjih oblikah luskavice največ do dva tedna enkrat dnevno. Zaradi neželenih učinkov se jih ne uporablja na obrazu (6).

Kalcipotriol je sintezno pridobljeni analog vitamina D₃. Deluje protivnetno ter zmanjša prekomerno deljenje celic in izboljša njihovo dozorevanje. Uporabljamo ga do dvakrat dnevno od šest do osem tednov. Pogosto se uporabljajo tudi v kombinaciji s kortikosteroidi, saj delujeta sinergistično, medtem ko uporaba s salicilno kislino zmanjša njegovo učinkovitost. Na obrazu se ne uporablja, prav tako je možna absorpcija skozi kožo (6).

Salicilna kislina deluje keratolitično, kar omogoči odstranjevanje lusk, poveča pa tudi permeabilnost oz. prepustnost kože za druge učinkovine. Uporaba salicilne kisline zaradi možnega sistemskega učinka ni primerna za otroke.

K lažšanju lokalnih bolezenskih stanj luskavice se lahko uporabljajo tudi kozmetična sredstva in pripravki, kot so kreme in mazila, ki povečajo hidriranost kože in izboljšajo barierno funkcijo kože.

1.6.2 FOTOTERAPIJA IN FOTOKEMOTERAPIJA

Fototerapija je namenjena za zdravljenje dermatoz, tudi luskavice. Sodi med lokalno zdravljenje, medtem ko je fotokemoterapija kombinacija med sistemskim zdravilom in fototerapijo. Uporabljena svetloba pri fototerapiji je UVA in UVB svetloba (11). UVB fototerapija se lahko izvaja samostojno, s sredstvi za senzibilizacijo (3) ali z lokalnimi in sistemskimi zdravili (11). Pri fotokemoterapiji uporabljamo UVA sevanje v kombinaciji s psoraleni (fotoaktivni furokumarini), ki povzročijo fotosenzibilizacijo. To metodo imenujemo PUVA (3). Fotosenzibilizirajoče učinkovine uporabljamo topikalno (v obliki kopeli), ali sistemsko v obliki kapsul in tablet. Odmerek sevanja se določa glede na fototip posameznika ali glede na vrednost minimalnega odmerka, ki povzroči eritem (11).

Bolnika je treba osvestiti o poteku, trajanju in učinku terapije dolgoročno ter o tveganju možnih neželenih učinkov. Fototerapija je primerna tudi za otoke, fotokemoterapija pa le izjemoma. Previdnost je potrebna pri bolnikih s fotosenzibilnostjo in pri določenih zdravilih, pri bolnikih z genskim defektom ali pri osebah nagnjenim h kožnemu raku. Pri izvajanju fototerapije je treba zaščititi oči in neprizadete dele telesa (11).

1.7 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Sistemska zdravila so namenjena bolnikom s srednje do hudo obliko luskavice, pri katerih lokalno zdravljenje ne zadostuje (3).

Retinoidi (derivati vitamina A) zmanjšajo delitev celic in poroženevanje. Uporablja se učinkovina acitretin v obliki kapsul, v odmerkih enkrat dnevno, in sicer glede na telesno maso. Retinoidi se uporabljajo s fototerapijo, saj kot samostojno zdravilo niso zadostno uspešni (6). Retinoidi so teratogeni, zaradi česar se ne uporabljajo v rodni fazi oz. se med njihovo uporabo odsvetuje zanositev, vsaj do 2 leti po končani terapiji.

Ciklosporin je imunosupresiv, ki je na voljo v obliki kapsul ali peroralne raztopine, ki se odmerja glede na telesno maso. Ciklosporin se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro ledvic ter pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s fototerapijo, saj se poveča tveganje za kožnega raka (6). Zaradi tega se ga ne uporablja kot zdravilno učinkovino vzdrževalne terapije luskavice (3).

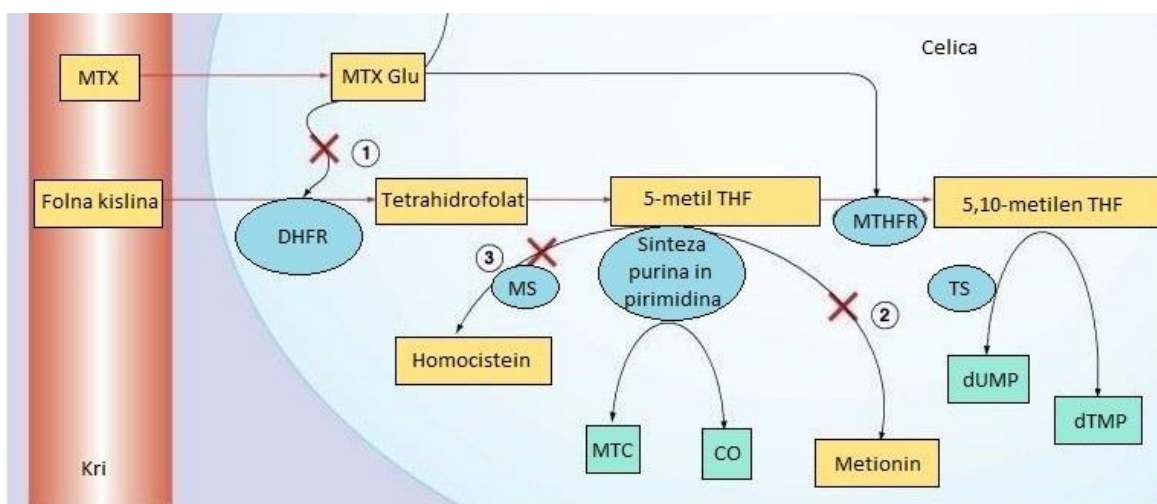
1.7.1 METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) je najpogosteje uporabljena sistemska zdravilna učinkovina za zdravljenje luskavice in psoriatičnega artritisa. Za zdravljenje v onkologiji so ga uvedli že v 40-tih letih, leta 2013 pa tudi za gastrointestinalne bolezni, kot je Crohnova bolezen (Morbus Crohn) (13, 14). MTX deluje kot imunosupresiv in citostatik. Zavre delitev in migracijo imunskih celic na mestu vnetja, vpliva na vnetne citokine in poviša zunajcelično koncentracijo adenzina, ki deluje protivnetno (13). MTX uvrščamo med kompetitivne zaviralce več encimov vpletenih v folatni cikel (23). Inhibira encim dihidrofolat reduktazo (DHFR) in tako prepreči pretvorbo dihidrofolata (DHF) do reduciranega folata (tetrahidrofolat; THF), kar privede do oslabiljene sinteze DNA in metilacije proteinov (slika

3) (21, 22, 23, 27). Znano je, da se bolniki na terapijo z MTX odzivajo zelo različno. Eden od dejavnikov je genetska predispozicija, in sicer prisotnost polimorfizmov v genu za metiltetrafolat reduktazo. Prisotnost polimorfizmov zmanjša aktivnost encima in posledično presnovo folatov.

Zdravilo z MTX je na voljo v obliki tablet ali injekcij, ki si jih bolnik lahko aplicira sam (14). Odmerja se od 7,5 mg do 15 mg oz. največ do 20 mg pri hudi obliki luskavice (24) in se lahko uporablja tudi po izboljšanju bolezni dlje časa (13). Odmerjanje MTX je zahtevno, saj so pogosti neželeni učinki (hepatotoksičnost, vnetja ustne sluznice, težave v GIT) (13, 23, 27). Odločitev za terapijo z MTX mora biti utemeljena.

Da bi zmanjšali neželene učinke terapije se priporoča jemanje dodatnih folatov 24 oz. 48 ur po prejemu MTX (21, 27).



Slika 3: Shematični prikaz folatnega cikla in presnove MTX (25) Po vstopu v celico MTX v obliki poliglutamata zavira dihidrogenat reduktazo (DHFR) in metiltetrahidrofolat reduktazo (MTHFR), s čimer vpliva na sintezo purina in pirimidina ter pretvorbo folne kisline v 5,10-tetrahidrofolno kislino. DHFR: dihidrofolat reduktaza; MS: metionin sintaza; MTHFR: metilentetrahidrofolat reduktaza; TS: timidil sintaza; THF: tetrahidro-folat; MTX: metotreksat; MTC: metil kobalamin; CO: kobalamin; dTMP: timidin monofosfat kinaza, dUMP: deoksiuridin monofosfat.

1.7.2 BIOLOŠKA ZDRAVILA

Potreba po varnejših in učinkovitejših zdravilih za zdravljenje luskavice, je sprožilo iskanje novih zdravil za uporabo v terapiji luskavice. V ta namen se uporabljajo biološka zdravila, ki so sistemska zdravila in se uporabljajo pri zmerno hudih do hudih oblikah luskavice ter pri tistih bolnikih, pri katerih terapija z drugimi zdravili ni bila uspešna ali so se pojavili neželeni učinki oz. je zdravljenje z ostalimi sistemskimi zdravili kontraindicirano. Učinkovine so specifično usmerjene proti imunskim mehanizmom, ki so eden od vzrokov pojava luskavice, zaradi česar so učinkovitejša in varnejša za uporabo (12).

Biološke učinkovine so lahko usmerjene na limfocite T (alefacept, efalizumab), zavirajo TNF α (infliksimab, etanercept, adalimumab), zavirajo IL 12 in 23 (ustekinumab) (2, 12) ali IL 17 (sekuinumab) (26).

1.9 GENETSKO OZADJE LUSKAVICE

Razvoj luskavice povezujejo poleg zunanjih dejavnikov tudi z določenimi geni, vpletenimi v imunski odziv, ki povzročajo spremembe v razporeditvi in diferenciaciji celic povrhnjice.

Luskavica je kompleksna in genetsko heterogena bolezen, za katere nastanek so pomembni majhni prispevki številnih genov. Med drugim so vpleteni geni, ki kodirajo komponente signalne poti NF- κ B, delovanje CD8 T limfocitov ter signalne poti IL 17/ IL 23 in geni, ki kodirajo gene kožne bariere (17). Nabor teh genov imenujemo psoriazno dovzetni geni (Psoriasis Susceptibility gene; PSORS). Nahajajo se na različnih kromosomih in so povezani z različnim izražanjem luskavice (15, 16). Ker obstaja genetska heterogenost, se luskavica pojavi v različnih oblikah, tako je določena oblika luskavice povezana z določenim genom (17).

Kot nov kandidatni gen se pojavlja tudi gen, ki kodira metilentetrahidrofolat reduktaza (MTHFR) (19). V literaturi so objavljene raziskave, ki dokazujejo povezanost polimorfizmov v MTHFR genu s pojavom luskavice (30,31), medtem ko druge študije te povezanosti ne pokažejo (32, 33). Razlog za to neskladje je lahko dejstvo, da so v raziskave vključene različne populacije in analizirani nabor različnih polimorfizmov.

1.9.1 METILENTETRAHIDROFOLAT REDUKTAZA

5,10-metilentetrahidrofolat reduktaza (MTHFR) je encim, potreben pri presnovi folatov (18). MTHFR katalizira pretvorbo 5,10-metilentetrahidrofolata (5,10-metilen-THF), ki se uporabi za sintezo DNA, do 5-metiltetrahidrofolata (5-metil-THF), ki je potreben za remetilacijo homocisteina v metionin. Metionin je uporaben kot metilni donator za metilacijo DNA, lipidov in proteinov (slika 3) (19, 27).

Gen za MTHFR se nahaja na 1. kromosomu (19). Znanih je več polimorfizmov, ki so povezani z zmanjšano aktivnostjo encima (19). Najpogostejša polimorfizma sta točkovni mutaciji C677T in A1298C, ki sta povezani z luskavico (20). Polimorfizma C677T in A1298C se v Sloveniji pojavljata pri več kot 50 % populacije (27). V tabeli 1 je prikazana aktivnost encima MTHFR glede na genotip posameznika.

Homozigoti (677TT) imajo aktivnost encima zmanjšano za 70 %, pri heterozigotih (677CT) pa je aktivnost encima zmanjšana za 35 % (18). Polimorfizem A1298C gena MTHFR prav tako povzroči zmanjšano aktivnost encima (18). Homozigoti (1298CC) imajo aktivnost encima zmanjšano za 40 %, heterozigoti (1298AC) pa za 20 %. Prisotnost obeh mutacij na istem alelu hkrati je redka. Sestavljeni homozigoti 677CT/1298AC imajo aktivnost encima zmanjšano za 40 do 50 % (*Napaka! Vira sklicevanja ni bilo mogoče najti.*) (27).

Preglednica I: Aktivnost encima MTHFR glede na genotip (povzeto po 27).

Genotip		Nemutirani homozigot	Heterozigot	Mutirani homozigot
		1298AA	1298AC	1298CC
Nemutirani homozigot	677CC	100 %	60 %	30 %
Heterozigot	677CT	80 %	50-60 %	/
Mutirani homozigot	677TT	60 %	/	/

Polimorfizmi v genu za MTHFR vplivajo na nivo določenih snovi ali tveganje za določene bolezni, vplivajo na presnovo in transport zdravilnih učinkovin ali služijo kot označevalci bolezni in lahko določajo dovzetnost za določeno terapijo bolezni.

Zaradi prisotnosti polimorfizmov na genu MTHFR, ki povzročijo zmanjšano aktivnost encima, se pojavi sprememba v koncentraciji THF in v povišani ravni homocisteina (23, 27).

2 NAMEN IN CILJI

Luskavica, ki je sistemska bolezen, se lahko razvije v različnem starostnem obdobju (tip 1, tip 2) in je poleg genetske predispozicije odvisna tudi od dejavnikov okolja, ki lahko bolezen sprožijo ali vplivajo na njen potek. Bolniki z luskavico imajo običajno povišan indeks telesne mase ter številne pridružene bolezni. Kot sistemska bolezen se luskavica zdravi sistemsko, kar pa je povezano s pojavom številnih neželenih učinkov in različno uspešnostjo terapije pri posamezniku. Da bi bolnikom omogočili čim bolj učinkovito in manj tvegano terapijo s sistemskimi zdravili kot je metotreksat, se mora terapija individualno prilagoditi bolniku. Znano je, da nekateri geni vplivajo na potek oz. učinkovitost terapije z metotreksatom. Z določitvijo genotipa bolnikov bi lahko napovedali učinkovitost in uspešnost terapije ter tako zmanjšali neželene učinke zdravljenja.

Pri bolnikih s srednje do hudo obliko luskavice, ki se v ambulanti na Oddelku za kožne in spolne bolezni UKC Maribor zdravijo s sistemskimi zdravili, bomo:

- analizirali klinične in demografske podatke, podatke o poteku zdravljenja
- ugotavljali pogostost mutacij v genu za MTHFR na mestih 677 (C677T) in 1298 (A1298C)
- analizirali podatke genotipov s povezavo pojavnosti neželenih učinkov z MTX

Dobljeni rezultati so pomembni za načrtovanje individualiziranega zdravljenja: izbira zdravila in prilagajanje odmerka glede na mutacijo gena pri posameznem bolniku.

3 METODE

3.1 PREISKOVANCI

V diplomskem delu je bilo vključenih 89 bolnikov s srednje hudo do hudo obliko luskavice, ki se zdravijo v ambulanti UKC Maribor. Odvzem krvi je potekal v UKC Maribor, na oddelku za kožne in spolne bolezni. Bolniki so se v raziskavo vključili prostovoljno, pri čemer so bili seznanjeni z namenom in potekom raziskave. Bolniki so odgovarjali na vprašanja iz priloženega anketnega vprašalnika (Priloga 1). Zbrani so bili klinični in demografski podatki o poteku zdravljenja in laboratorijski izvidi. Izbrani biološki vzorci za genetsko analizo so bili vzorci polne krvi bolnikov. Ob vključitvi v raziskavo so podpisali obveščeni pristanek, odobren s strani Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. KME 85/06/15).

3.2 DNA IZOLACIJA

Odvzete vzorce krvi smo zamrznili in shranili pri $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nadaljnja obdelava vzorcev je potekala v laboratoriju Fakultete za farmacijo v Ljubljani. Za izolacijo DNA smo uporabili reagenčni komplet MasterPure™ DNA Purification Kit (Epicentre). Postopek izolacije je potekal po navodilih proizvajalca.

Pri izolaciji smo uporabili:

- MasterPure™ DNA Purification Kit (Epicentre)
- Etanol (70 %) za spiranje
- Izopropanol (96 - 100 %)
- 2 ml mikrocentrifugirke za centrifugiranje
- pipete: 10 μl , 200 μl , 1000 μl
- vibracijski mešalnik (Bio Vorteks, Biosan)
- centrifuga in mikrocentrifuga
- vodna kopel

Z uporabo spektrofotometra NanoDrop ND-100 z območjem merjenja med 220 in 750 nm smo izmerili koncentracijo izolirane DNA ter ocenili čistost izolirane DNA, tako da smo določali razmerje absorbanč A_{260}/A_{280} , A_{260}/A_{230} . Za meritev smo uporabili intenziteto

prepuščene svetlobe pri 260 nm. Na spodnje optično merilno mesto, kjer je CCD detektor, smo odpipetirali najprej 1 µl slepega vzorca in nanj položili zgornjo optično ročico, ki je vir svetlobe. Šele nato smo izmerili koncentracijo preiskovanega vzorca.

Vzorci DNA smo redčili z visoko prečiščeno vodo na 10 ng/µl po enačbi $c_1 \times V_1 = c_2 \times V_2$, s končnim volumnom $V_2 = 50 \mu\text{l}$. Redčenje vzorcev je bilo potrebno za nadaljnjo obdelavo vzorcev.

3.3 GENOTIPIZACIJA DNA

Polimorfizma smo genotipizirali z uporabo TaqMan tehnologije (Applied Biosystems), s TaqMan sondama za specifična polimorfizma rs1801133 in rs1801131 (MTHFR).

Pri genotipizaciji smo uporabili:

- TaqMan® Assay, 40x (Applied Biosystems) testni komplet, ki vsebuje oligonukleotide in sonde:
 - rs1801133: C_1202883_20
 - rs1801131: C__850486_20
- TaqMan Universal Master Mix II with UNG (Applied Biosystems)
- HyClone Molecular Biology-Grade Water
- LightCycler 480 System (Roche)
- LightCycler Sealing Foil (Roche) in LightCycler Multiwellplate 384 (Roche)
- delovno komoro z UV lučko
- vrtinčasto mešalo in mini centrifugo (Combi-Spin, Biosan)
- centrifugirko (Mikro-242, Tehnica Železniki)
- pipeto in ustrezne nastavke

POSTOPEK GENOTIPIZACIJE

Pred pričetkom dela smo delovno komoro za 30 minut sterilizirali z UV svetlobo. V komori smo nato pripravili reakcijsko zmes brez vzorčne DNA (Preglednica I) za določeno število vzorcev. Vseh 89 vzorcev nismo analizirali naenkrat, ampak v manjših serijah po 20 do 40 vzorcev na eno ploščico. Količino posamezne reakcijske komponente smo pomnožili s številom vzorcev in dodali še količino za slepi vzorec ter 10 % prebitek, ki je

nastal pri izgubi pri pipetiranju. Pripravljeno zmes smo na kratko premešali na vrtničnem mešalniku. Po 5 μl reakcijske zmesi smo nanegli v vsako vdolbinico ploščice za genotipizacijo (LightCycler Multiwellplate 384; Roche) ter v vsako dodali po 1 μl vzorčne DNA s koncentracijo 10 ng/ μl . V zadnjo vdolbinico ploščice smo nanegli le reakcijsko zmes, ki služi kot slepi vzorec. Ploščico smo prekrili s folijo (LightCycler Sealing Foil; Roche) in centrifugirali 4 minute pri 2000 obratih/min. Ploščico smo vstavili v aparat LightCycler 480 System (Roche), ki je izvedel PCR v realnem času po vnaprej določenem programu (*Preglednica II*).

Preglednica II: Sestava reakcijske zmesi

Sestavina	Volumen 1x (μL)
TaqMan Universal Master Mix II with UNG (2x)	3
mešanica ustreznih sond in oligonukleotidov	0,15
TaqMan (40x)	
dH ₂ O	1,85
vzorčna DNA (10 ng/ μl)	1
celoten volumen reakcijske zmesi enega vzorca	6

Preglednica III: Program za izvedbo genotipizacije

Faza	Čas	Temperatura (°C)
UNG inkubacija	2 min	50
aktivacija polimeraze	10 min	95
PCR (50 ciklov)	denaturacija	15 sek
	podaljševanje	1 min
		60

Aparat po končani PCR reakciji na osnovi izmerjenih fluorescenc poda točkovni graf alelne diskriminacije, kjer vsaka točka na grafu predstavlja en vzorec preiskovane DNA.

4. REZULTATI IN DISKUSIJA

4.1 DEMOGRAFSKI IN EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Iz anketnega vprašalnika smo pridobili osnovne podatke o starosti, spolu, diagnozi in o času postavitve diagnoze, pridruženih boleznih, družinski anamnezi, telesni masi, višini, življenjskem slogu (ali kadijo, pijejo alkohol in so telesno aktivni) in poteku zdravljenja.

V diplomsko nalogo smo vključili vzorce 89 bolnikov z luskavico, ki so bili zdravljeni z različnimi sistemskimi zdravili.

V raziskavi je sodelovalo 37 žensk s povprečno starostjo 53 let in 52 moških s skupno povprečno starostjo 54 let (*Napaka! Vira sklicevanja ni bilo mogoče najti.*), ki so trpeli za s redno do hudo obliko luskavice. Pri 47,2 % bolnikov je bila družinska anamneza pozitivna oz. je za luskavico obolel vsaj eden od sorodnikov.

Preglednica IV: Osnovni demografski podatki in podatki o resnosti luskavice ob postavitvi diagnoze in vključitvi v raziskavo pri bolnikih, vključenih v diplomsko nalogo.

	Moški	Ženske	SKUPAJ
spol	52 (58,4 %)	37 (41,6 %)	89 (100 %)
povprečna starost	53 (SD 12,4)	55 (SD 12,6)	54 (SD 12,5)
družinska anamneza	18 (36,6 %)	24 (64,9 %)	42 (47,2 %)
resnost bolezni			
PASI pred sistemsko terapijo	19,2	15,9	17,7
BSA pred sistemsko terapijo	46,3	23,8	35,0
DLQI pred sistemsko terapijo	/	2	2
ni podatka	26	11	37

SD: standardna deviacija.

Glede na starost bolnikov ob diagnozi smo ugotovili, da so v naši skupini številčnejši bolniki s tipom 1 luskavice (*Preglednica V*), kar je skladno s podatki v literaturi (2). Pri 97,8 % bolnikov je bila potrjena Psoriasis vulgaris (PV), tudi sicer znana kot najpogostejša oblika luskavice. Pri 16,9 % bolnikov je prisotna še ena izmed drugih oblik luskavice, kot so npr. inverzna luskavica, kapljična luskavica ali drugo. Pri 80,9 % bolnikov s PV je prisotna še vsaj ena od pridruženih boleznih, med njimi najpogosteje psoriatični artritis (PsA), arterijska hipertenzija in diabetes, kar je prav tako skladno s podatki v literaturi. Preglednica VI kaže pogostnost pridruženih boleznih.

Preglednica V: Ugotovljena diagnoza bolnikov.

Diagnoza	Moški (N)	Ženske (N)	SKUPAJ (N)	%
Psoriasis vulgaris (PV)	51	36	87	97,8
<i>PV tip 1</i>	<i>40</i>	<i>23</i>	<i>63</i>	
<i>PV tip 2</i>	<i>11</i>	<i>13</i>	<i>24</i>	
Psoriatični artritis (PsA)	/	1	1	1,1
palmoplantarna luskavica	/	1	1	1,1
	51	38	89	100
Psoriasis vulgaris v sočasni pojavnosti z:				
inverzna luskavica	2	/	2	
kapljična luskavica	1	/	1	
generalizirana luskavica	2	/	2	
pustolozna luskavica	/	1	1	
luskavica nohtov (onihopatija)	1	2	3	

Preglednica VI: Pogostnost pridruženih boleznih pri bolnikih z luskavico.

	Bolniki (N)	% (od skupno 89)
PsA	41	46,1
srčno-žilne bolezni	36	40,4
diabetes	7	7,9
pljučne bolezni	4	4,5
psihične motnje	2	2,2
ostalo	23	25,8

Skupino bolnikov, ki je sodelovala v raziskavi, lahko uvrstimo v tipično oz. značilno skupino bolnikov z luskavico. Pri njih opazimo povišan indeks telesne mase. Po klasifikaciji svetovne zdravstvene organizacije je priporočen indeks telesne mase med 18,5 in 24,9 (34). Pri teh bolnikih smo potrdili značilno povišano vrednost indeksa telesne mase (Body Mass Index, BMI), ki je v povprečju znašal 29,5 (*Preglednica VII*). Z nezdravim življenjskim slogom (uživanje alkohola, kajenje, premalo ukvarjanja s športom) bolniki povzročajo dodatno obremenitev telesu, kar negativno vpliva na njihovo bolezensko stanje (1, 6).

Preglednica VII: Življenjski slog bolnikov ob vključitvi v raziskavo in njihov BMI.

	Moški	Ženske	SKUPAJ
povprečni BMI bolnikov	29,2	29,8	29,5
Uživanje alkohola			
	bolniki		%
nikoli	32		36
občasno	47		
dnevno	10		
SKUPAJ – vsi, ki uživajo alkohol	57		64
	89		100
Kajenje			
ne kadim SKUPAJ	54		60,6
prenehal pred diagnozo		6	
prenehal po diagnozi		21	
nikoli nisem kadil		27	
kadim SKUPAJ	35		39,4
občasno		3	
kadim vsak dan		32	
manj kot 20 cigaret na dan		17	
več kot 20 cigaret dnevno		15	
	89		100
Telesna vadba			
nikoli	16		18
SKUPAJ – vsi, ki se ukvarjajo s telesno vadbo	73		82
občasno		29	
redno		44	
manj kot 3 ure na teden	15		
več kot 3 ure na teden	29		
	89		100

BMI: indeks telesne mase.

4.2 ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z LUSKAVICO

Pred uvedbo sistemske terapije se je večina bolnikov zdravila z lokalnimi zdravili ali fototerapijo. Ker ni bilo zadovoljivega rezultata terapije, se je uvedla sistemska terapija z metotreksatom (MTX), s PUVA, z biološkimi zdravili ali drugimi zdravili (*Preglednica VIII* **Napaka! Vira sklicevanja ni bilo mogoče najti.**). Ob vključitvi v raziskavo je 86,3 % bolnikov prejelo eno od bioloških zdravil, 12,4 % MTX, eden pa ni prejel sistemskega zdravila. Ob pregledu pri zdravniku je bilo ugotovljeno, da je po uvedbi sistemskega zdravila 44,9 % bolnikov doseglo popolno remisijo bolezni, kar se kaže kot koža brez plakov (PASI 0) ter 34,8 % s PASI 1-5, kar je po mednarodnih kriterijih

opredeljeno kot blaga oblika bolezni. Pri 16,8 % bolnikov je PASI znašal več kot 5, kar kaže na zmerno do visoko aktivnost bolezni (*Preglednica VIII*). Za tri bolnike nismo imeli podatka o aktivnosti bolezni.

Preglednica VIII: Podatki o zdravljenju bolnikov in uspešnost zdravljenja.

Predhodno zdravljenje s sistemskimi zdravili		
	bolniki	%
PUVA	19	21,3
Acitretin in retinoidi	14	15,7
Kortikoidi	2	2,2
Ciklosporini	1	1,1
Metotreksat	41	46,0
SKUPAJ	77	86,5
Zdravljenje ob vključitvi v raziskavo		
Metotreksat	11	12,4
Ustekinumab	37	41,4
Adalimumab	34	38,2
Eterncept	5	5,6
Sekuinumab	1	1,1
SKUPAJ	88	98,9
PASI ob pregledu		
PASI 0	40	44,9
PASI 1-5	31	34,8
PASI >5	15	16,8
ni podatka	3	3,4

PUVA: fotokemoterapija z uporabo psoralenov

PASI: indeks za izražanje stopnje resnosti luskavice

Terapijo z MTX je skupno prejelo 52 bolnikov (58,4 %), od tega se jih 11 še zdravi z MTX, pri ostalih bolnikih je bilo treba terapijo prekiniti. Pri 34 bolnikih, ki so prejeli MTX ni bilo prisotnih neželenih učinkov, vendar se je terapija prekinila zaradi delne ali popolne neučinkovitosti zdravila. Zaradi neželenih učinkov pri 17 bolnikih, ki so prejeli MTX, je bilo treba zdravljenje prekiniti. Najpogostejši neželeni učinki so bili hepatotoksičnost in slabost (14). Pri treh bolnikih zdravljenja z MTX zaradi pojava neželenih učinkov ni bilo treba prekiniti. Pri nekaterih bolnikih se je izrazilo več neželenih učinkov ob jemanju MTX (*Preglednica IX*).

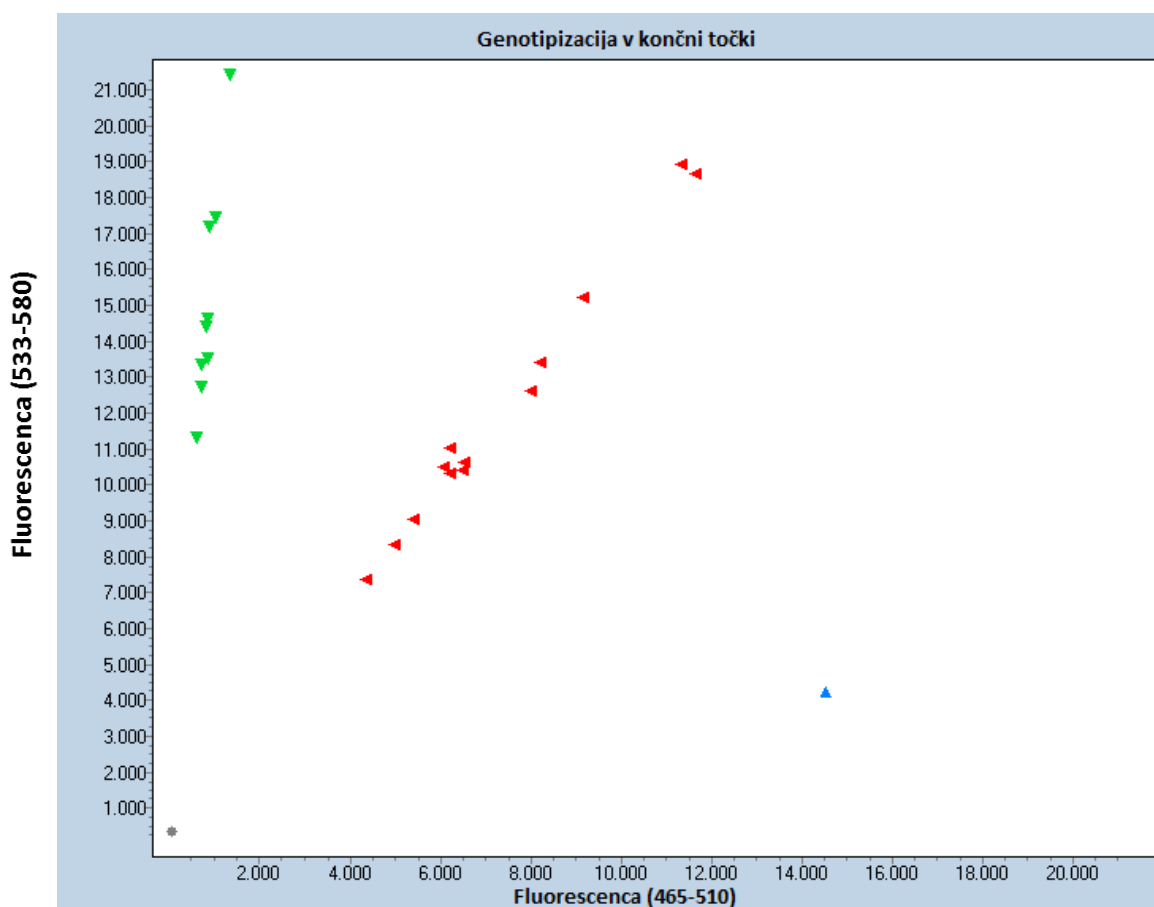
Preglednica IX: Podatki o odzivu na zdravljenje in pojav neželenih učinkov pri bolnikih, ki so se zdravili z metotreksatom kadarkoli v procesu zdravljenja.

Odziv na metotreksat		
	N	%
dober odziv	12	23,0
sekundarno poslabšanje	4	7,7
nezadostni odziv	6	11,5
neodzivnost	13	25,0
prekinitev terapije z MTX zaradi pojava neželenih učinkov - SKUPAJ	17	32,7
hepatotoksičnost	8	15,4
okužbe in vnetja	5	9,6
ostalo	4	7,7
ni podatka	1	1,9
skupaj	52	100
pojav neželenih učinkov ob zdravljenju	3	5,77
hepatoksičnost	1	1,9
ostalo	2	3,8

4.3 POVEZAVA GENSKIH POLIMORFIZMOV Z ODZIVOM NA ZDRAVLJENJE

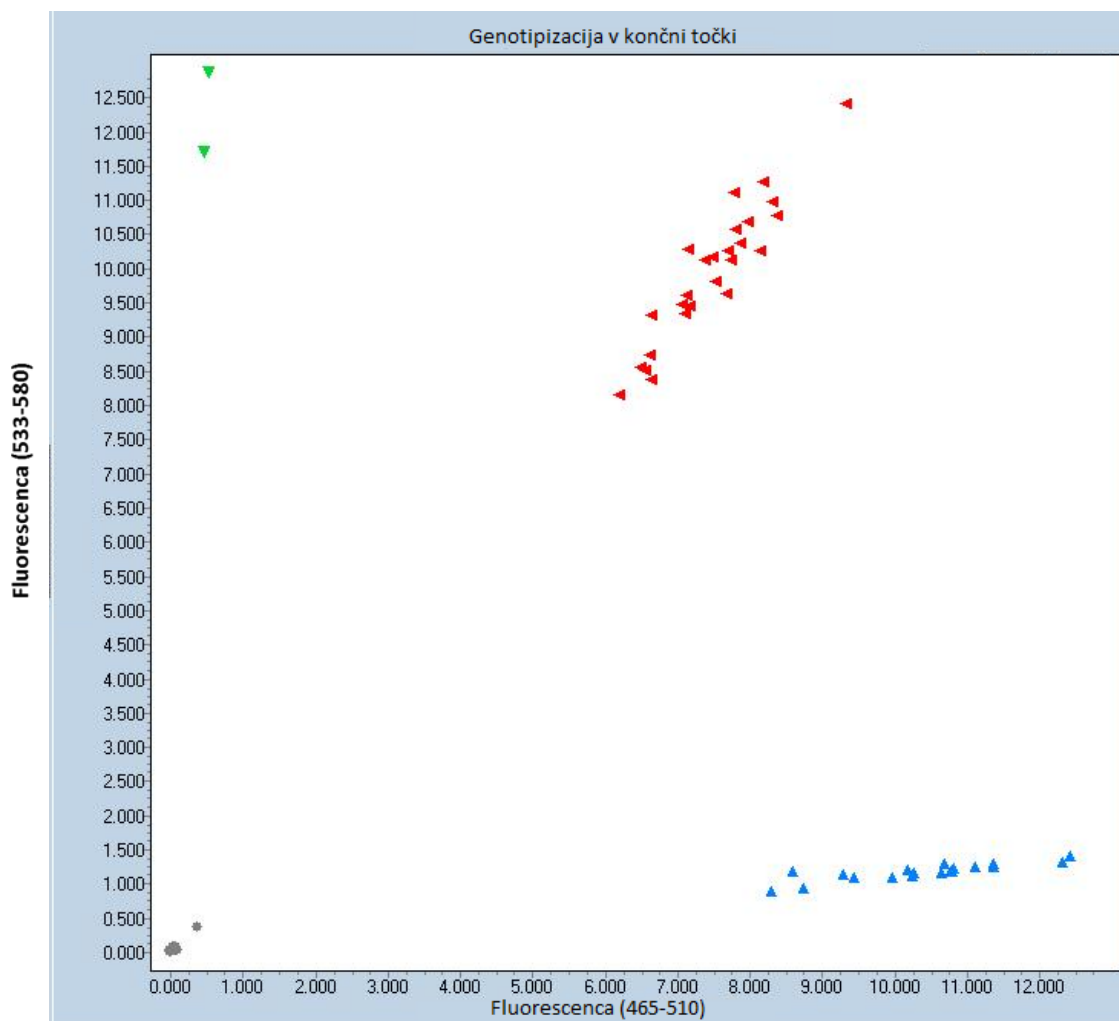
Poleg odgovorov na anketna vprašanja smo ugotavljali tudi prisotnost polimorfizmov v genu za MTHFR. Znano je namreč, da so polimorfizmi v genu za MTHFR lahko povezani tako s pojavnostjo luskavice, kakor tudi z odzivom na sistemsko terapijo z metotreksatom.

Polimorfizme smo genotipizirali z uporabo TaqMan tehnologije s TaqMan sondama rs180113 in rs1801131 (MTHFR).



Slika 4: Grafični prikaz alelne diskriminacije za MTHFR C677T.

Točke v koordinatnem sistemu ustrezajo jakosti fluorescence posameznega vzorca. X os prikazuje fluorescenco barvila FAMTM, Y os fluorescenco barvila VIC®. Na sliki je prikazana detekcija polimorfizma rs1801133. Detektirali smo alel MTHFR 677C -VIC® (nemutirane homozigote predstavlja zelena barva) ter alel MTHFR 677T -FAMTM (mutirane homozigote predstavlja modra barva). Populacijo heterozigotov na sliki 4 prikazuje rdeča barva. K vsaki analizi smo dodali slepi vzorec, ki ga na sliki ponazarja siva točka. Na sliki je prikazan del celotne populacije bolnikov, ki so bili vključeni v diplomsko nalogo.



Slika 5: Grafični prikaz alelne diskriminacije za MTHFR A1298C.

Na X osi je prikazana fluorescenca barvila FAM™, na Y osi fluorescenca barvila VIC®. Na sliki 5 je prikazana detekcija polimorfizma rs1801131. Detektirali smo alel MTHFR 1298A -FAM™ (nemutirane homozigote predstavlja modra barva) ter alel MTHFR 1298C -VIC® (mutirane homozigote predstavlja zelena barva). Populacijo heterozigotov predstavlja rdeča barva. K vsaki analizi smo dodali slepi vzorec, ki ga na sliki ponazarja siva točka. Na sliki je prikazan del celotne populacije bolnikov, ki so bili vključeni v diplomsko nalogo.

Pridobljene rezultate naše genske analize smo preverjali s pojavnostjo polimorfizmov v zdravi slovenski populaciji (*Preglednica X*). Najpogostejši genotip predstavljajo nemutirani homozigoti 677CC (47,2 %) ter heterozigoti 677CT (42,7 %), kar je primerljivo s pogostostjo v zdravi slovenski populaciji (27).

S testom porazdelitve alelov v populaciji (Hardy-Weinbergerjevo ravnotežje) smo ugotovili, da prisotnost mutiranih MTHFR alelov ne vpliva na dovzetnost za luskavico oz. ni značilne razlike v porazdelitvi alelov med zdravo populacijo in bolnikih z luskavico. Iz tega lahko sklepamo, da polimorfizmi niso povezani s pojavnostjo luskavice, zavedamo pa se, da je moč študije nizka zaradi majhnega števila vključenih bolnikov.

Preglednica X: Pojavnost polimorfizmov MTHFR C677T in MTHFR A1298C v slovenski populaciji v odstotkih.

	Genotip C677T			Genotip A1298C			C677T / A1298C *
	Nemutirani homozigoti	Heterozigoti	Mutirani homozigoti	Nemutirani homozigoti	Heterozigoti	Mutirani homozigoti	
zdravi	42,1	46,4	11,5	47,0	42,2	10,4	20,2
bolniki z luskavico	47,2	42,7	10,1	46,1	47,2	6,7	21,4

* Sestavljeni heterozigoti

4.3.1 POJAVNOST POLIMORFIZMOV MTHFR C677T IN A1298C V POVEZAVI S TERAPIJO Z MTX

V okviru diplomske naloge smo ugotavljali tudi povezanost polimorfizmov s pojavnostjo neželenih učinkov pri zdravljenju z metotreksatom.

MTX je kadarkoli v času zdravljenja prejelo 52 bolnikov (58,4 %). Pri 17-tih bolnikih (32,7 %) je bilo potrebno zaradi pojava neželenih učinkov zdravljenje prekiniti. Pri treh bolnikih so bili neželeni učinki blagi, zato zdravljenja ni bilo treba prekinjati. Podatki o uspešnosti zdravljenja kažejo, da je pri 12 bolnikih (23,0 %) odziv na MTX dober, saj dosežejo več kot 75 % izboljšanje kožne simptomatike (PASI 75). Pri štirih bolnikih (7,7 %) je prišlo do sekundarnega poslabšanja bolezni, zato je bilo treba zdravljenje prekiniti. Pri šestih bolnikih (11,5 %) je prišlo do delnega izboljšanja, vendar pacienti niso dosegli pričakovanega 75 % izboljšanja, 13 bolnikov (25 %) pa na zdravljenje z metotreksatom niso bili odzivni. Povezanost polimorfizmov MTHFR pri bolnikih s srednje do hudo obliko luskavice, z neželenimi učinki pri terapiji z MTX, ponazarja *Preglednica XI*.

Preglednica XI: Povezanost polimorfizmov MTHFR s pojavnostjo neželenih učinkov pri terapiji z MTX.

MTHFR Genotip 677/1298 (aktivnost encima)	Število bolnikov (%)	Bolniki z dobrim odzivom na zdravljenje (%)	Bolniki z neželenimi učinki (%)
CC/AA (100 %)	6 (11,5)	3 (50)	/
TT/AA (30 %)	3 (5,8)	/	2 (66,7)
CT/AA (60 %)	13 (25)	4 (30,7)	3 (23,0)
CC/CA (80 %)	14 (26,9)	3 (21,3)	7 (50,0)
CT/CA (50 – 60 %)	11 (21,2)	1 (9)	6 (54,5)
CC/CC (60 %)	5 (9,6)	1 (20)	2 (40,0)
SKUPAJ	52	12	20

Pri bolnikih z divjim tipom alelov MTHFR, ki kodirajo 100 % aktiven encim MTHFR nismo zaznali neželenih učinkov pri terapiji z MTX. V nasprotju so se pri bolnikih z najnižjo aktivnostjo encima MTHFR (30 % aktivnost) neželeni učinki pojavili pri dveh od treh bolnikov (*Preglednica XI*).

Neželeni učinki so se pojavili tudi pri vseh ostalih genotipih. Rezultati so pričakovani, saj so bolniki, ki so nosilci polimorfizmov v genih MTHFR zaradi zmanjšane razpoložljivosti THF ter dodatnega posega MTX v folatni cikel nagnjeni k večji pojavnosti neželenih učinkov s strani MTX.

Med preiskovanci se na terapijo z MTX ni odzvalo 13 bolnikov, ki jih lahko razvrstimo v vse kombinacije genotipov. Iz teh podatkov ne moremo sklepati o vplivu genotipa na neodzivnost na terapijo. Neodzivnost na MTX se je pojavila pri večini genotipov, kar je poleg genskih mutacij lahko vzrok v različni razpoložljivosti glutamata pri posameznikih in vezave MTX na glutamat ter sama biološka uporabnost pri peroralni aplikaciji (13).

Večina bolnikov z genotipom MTHFR 677CC/1298AA še prejema terapijo z MTX, saj pri njih ni bilo zaznanih neželenih učinkov terapije (27, 28).

5 ZAKLJUČEK

Luskavica je poligeno povzročena bolezen, ki prizadene kožo in se pojavi v približno 2 % prebivalstva. Poleg dejavnikov iz okolja, ki luskavico lahko sprožijo, je pomembna tudi genska predispozicija za razvoj bolezni. Znanih je več genov, ki deloma doprinesejo k povečani dovzetnosti za razvoj bolezni. Mutacije v posameznih genih doprinesejo k različni klinični sliki luskavice, poteku bolezni ter uspešnosti terapije.

Eden izmed teh genov je MTHFR, ki je pomemben pri zdravljenju bolnikov z metotreksatom. Diplomaska naloga predstavlja preliminarne rezultate širše študije. V naši raziskavi smo ugotovili naslednje:

- analiza zbranih podatkov nakazuje, da prevladujejo bolniki z zgodnjo obliko luskavice (tip 1) s povečanim BMI in komponentami nezdravega življenjskega sloga;
- pogostost polimorfizmov v genu za MTHFR v populaciji bolnikov je skladna s prisotnostjo pri zdravi slovenski populaciji;
- prisotnost polimorfizmov v genu za MTHFR nakazuje na odstopanje nosilcev divjega tipa alelov glede na dobro odzivnosti terapije z MTX brez neželenih učinkov.

S pomočjo genotipizacije bolnikov pred uvedbo zdravljenja z MTX bi se lahko izognili toksičnim učinkom terapije z MTX, vendar je treba pridobiti še nove kazalce, ki bi potrdili naše preliminarne kazalce.

6 LITERATURA

- 1) Kralj L: Zdravljenje luskavice z biološkimi zdravili in vpliv na kakovost življenja bolnika. Magistrsko delo, Maribor 2013.
- 2) Miljković J: Luskavica: etiologija in zdravljenje. Farmaceutski vestnik 2006, 57: 106–109.
- 3) Mrowietz U, Reich K: Psoriasis – neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie. Deutsches Ärzteblatt 2009, 106 (1-2): 11-18 4) Plaque-Psoriasis. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:
<http://www.chronisch-entzuendliche-erkrankungen.de> (Dostopano 11.11.2015)
- 5) Augustin M. Psoriasis Atlas:
<http://www.gcigsh.org/wg-psoriasis-atlas/About-Psoriasis-Atlas/The-Clinical-Picture-of-Psoriasis/PSORIASIS-VULGARIS.html> (Dostopano 23.1.2017)
- 6) Leitlinien, Therapie der Psoriasis vulgaris. (2013). Deutscher Psoriasis Bund e.V.:
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-001.html> (Dostopano 1.11.2015)
- 7) Zorko Starbek M: Luskavica pri otrocih in mladostnikih. V: eStelus 2016, 3.
- 8) Jerič S, Kiraly P: Luskavica. V: Izzivi družinske medicine 2012, 1-8. Maribor: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, Zavod za razvoj družinske medicine.
- 9) Radtke M. A, Herberger K, Franzke N, Augustin M: Psoriasis vulgaris: Mehr als nur eine Hauterkrankung. Pharmazeutische Zeitung 2010, 3 [online].
- 10) Gmeiner T (2017): Immunopathogenesis of psoriasis. Neobjavljeno delo. Z dovoljenjem avtorjev. Ogled 23. 1. 2017.
- 11) Leitlinien, UV-Phototherapie und Photochemotherapie. (2015). AWMF online:
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-029.html> (Dostopano 1.11.2015)
- 12) Kristl J: Rekombinantni človeški proteini-nov nabor učinkovin za zdravljenje luskavice. Medicinski razgledi 2005, 44: 171-182.
- 13) Koch U (2013): Autoimmunerkrankungen und Methotrexat, Kritische indikationen:
<http://www.pharmazeutische-bedenken.de/index.php?id=167> (Dostopano 6.4.2016)

- 14) Patienteninformation zur Behandlung der Psoriasis mit Methotrexat, Informationsblatt. Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V.:
https://praxis-kiedrowski.de/files/patienteninformation_methotrexat.pdf (Dostopano 6.4.2016)
- 15) EGS: Genetik der Schuppenflechte. Deutsches Ärzteblatt 2000, 97: A-1767.
- 16) Epidemiologi und Genetik der Psoriasis. Universitäts-Hautklinik Kiel:
http://www.dermatology.uni-kiel.de/pages/mitarbeiter/m.-weichenthal/epi_pso.php (Dostopano 8.4.2016)
- 17) Köhm M, Böhm B, Burkhardt H: Genetik der Psoriasis und Psoriasisarthritis. Zeitschrift für Rheumatologie 2012; 71: 887-889
- 18) MTHFR-Mutationen/Polymorphismen (677 und 1298). Universitätsklinikum Ulm, Klinische Chemie:
<http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/klm/mthfr-mutationenpolymorphismen-677-und-1298.html#> (Dostopano 6.4.2016)
- 19) Methylentetrahydrofolatreductase- (MTHFR-) Defizienz:
<http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=mthfr-defizienz> (Dostopano 8.4.2016)
- 20) Liew S, Gupta E: Methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. European Journal of Medical Genetics 2015; 58: 1–10
- 21) Pagnoux C, Goulet M: Role and Place of Methotrexate in Vasculitis Management: Mechanisms of Action, Metabolism and Pharmacology of Methotrexate. International Journal of Clinical Rheumatology 2009; 4(6): 697–715
- 22) Methotrexate. Drug Bank (2005):
<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00563#identification> (Dostopano 1.5.2016)
- 23) Tian H, Cronstein N. B: Undersatnding the mechanisms of action of methotrexate. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2007; 65(3): 168-173

- 24) Ebewe, SmPC (2014):
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BTXIMELAS1%5D= metotreksat*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=_metotreksat*)&SearchOrder=4&SearchMax=301) (Dostopano 27.5.2016)
- 25) Kaltsonoudis E, Papagoras C, Drosos AE: Current and Future Role of Methotrexate in the Therapeutic Armamentarium for Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Clinical Rheumatology* 2012;7:179-189
- 26) Psoriasis: Neuer Antikörper als Erstlinientherapie ab Juni. *Pharmazeutische Zeitung* 2015:
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=58078> (Dostopano 27.5.2016)
- 27) Vidmar M, Grželj J, Geršak K, Mlinarič-Raščan I: Spremenjena aktivnost encima 5,10-metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) vpliva na razvoj številnih bolezni. *Zdravniški vestnik* 2016; 85(5-6): 324–336
- 28) Campalani E et al.: Polymorphisms in folate, Pyrimidine, and Purine Metabolism Are Associated with Efficacy and Toxicity of Methotrexate in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 2007; 127:1860–1867
- 29) Analyse des Polymorphismus C677T im Methylentetrahydro-folatreduktase (MTHFR)-Gen. Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Humangenetik:
https://www.ukaachen.de/fileadmin/files/institute/humangenetik/Informationen_zur_MTHFR_Testung.pdf (Dostopano 8.4.2016)
- 30) Vasku V, Bienertova-Vasku J, Necas M, Vasku A: MTHFR (methylentetrahydrofolat reductase) C677T polymorphism and psoriasis. *Clinical and Experimental Medicine* 2009; 9: 327-31
- 31) Baiqiu W, Songbin F, Guiyin Z, Pu L: Study of the relationship between psoriasis and the polymorphic site C677T of methylenetetrahydrofolate reductase. *Chinese Medical Sciens Journal* 2000; 15:119–20
- 32) Liew SC, Das-Gupta E, Wong SF, Lee N, Safdar N, Jamil A: Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C > T gene polymorphism and homocysteine levels in psoriasis vulgaris patients from Malaysia: a case-control study. *Nutrition Journal* 2012; 11:1

33) Karaback E, Aydin E, Ozcan O, Dogan B, Gultape M, Cosar A, et al.:
Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C >T gene polymorfism as a possible
factor for reducing clinical severity of psoriasis. International Journal of Clinical and
Experimental Medicine 2014; 7:697–702

34) Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO (2000):
http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/ (Dostopano
24.1.2017)

PRILOGA 1

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo



Bolniki

Ime in priimek bolnika (PSO-BM-KME-85/06/15-__)

Rojstni podatki: _____ Spol: _____
Datum diagnoze: _____ Diagnoza: _____
Datum vključitve v študijo: _____ BSA/PASI pred sistemsko terapijo: _____

Polja za vnos ob pregledu:

Vrednosti / izbira

Datum odvzema vzorca		
Resnost luskavice (PASI)		
Telesna masa (kg)		
Obseg pasu (cm)		
Telesna višina (m)		
S-CRP (mg/L)		
S-Glukoza (mmol/L)		
S-Trigliceridi (mmol/L)		
S-Holesterol (mmol/L)		
S-HDL-olesterol (mmol/L)		
S-LDL-olesterol (mmol/L)		
S-AST (ukat/L)		
S-ALT (ukat/L)		
S-GAMA GT (ukat/L)		
S-KREATININ (umol/L)		
K-levkociti ($10^9/L$)		

K-hemoglobin (g/L)		
K-nevtrofilni granulociti (10 ⁹ /L)		
K-limfociti (10 ⁹ /L)		
K-monociti (10 ⁹ /L)		
K-nezreli granulociti (10 ⁹ /L)		
K-nevtrofilni granulociti (%)		
K-limfociti (%)		
K-monociti (%)		
K-nezreli granulociti (%)		
Dosedanja terapija za zdravljenje PsO:		metotreksat 15 mg / teden
		adalimumab 40 mg / 2 tedna
		etanercept 50 mg / teden
		infliksimab 5mg/kg / 8 tednov
		ustekinumab 45 mg / 12 tednov
		ustekinumab 90 mg / 12 tednov
		drugo:
Hitrost odziva na zdravljenje		hiter odgovor (PASI75 < 8 tednov)
		PASI75 < 12 tednov
		počasen odgovor (PASI75 12-24 tednov)
		nezadosten odgovor (ne doseže PASI75 v 24 tednih)
		drugo / komentar

Biomarkerji luskavica

1

Predpisana terapija za PsO		metotreksat 15 mg/teden
		adalimumab 40 mg / 2 tedna
		etanercept 50 mg/ teden
		infliksimab 5mg/kg / 8 tednov
		ustekinumab 45 mg / 12 tednov

		ustekinumab 90 mg / 12 tednov
		drugo:
Ostala zdravila		
Družinska anamneza		
Pridružene bolezni		psoriatični artritis
		arterijska hipertenzija
		diabetes
		ostalo:
Neželeni učinki		okužbe
		malignomi
		srčno-žilni zapleti
		drugo:
Kajenje		> 20 cigaret dnevno
		< 20 cigaret dnevno
		občasno
		nikoli
Alkohol		dnevno
		občasno
		nikoli
Telesna vadba		> 3 ure tedensko
		< 3 ure tedensko
		občasno
		nikoli

Komentar

Pregled opravi

Izračun PASI

	POVRŠINA	ERITEM (0-4)	DEBELINA (0-4)	LUŠČENJE (0-4)
GLAVA	-----	-----	-----	-----
ZG. OKONČINE	-----	-----	-----	-----
TRUP	-----	-----	-----	-----
SP. OKONČINE	-----	-----	-----	-----

PASI= _____

Ocena površine

0 = ni psoriatičnih plakov

1 = 1-9%

2 = 10-29%

3 = 30-49%

4 = 50-69%

5 = 70-89%

6 = 90-100%

Biomarkerji luskavica

2