

Povezanost HLA sustava i kliničkih obilježja u bolesnika s psorijatičnim artritisom

Erceg, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:399867>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

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



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

Klara Erceg

POVEZANOST HLA SUSTAVA S
KLINIČKIM OBILJEŽJIMA
PSORIJATIČNOG ARTRITISA

Diplomski rad

Osijek, 2024.

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

Klara Erceg

POVEZANOST HLA SUSTAVA S
KLINIČKIM OBILJEŽJIMA
PSORIJATIČNOG ARTRITISA

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren u: Odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Mentor rada: prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.

Rad ima 32 lista, 17 tablica i 0 slika.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Spondiloartritis	1
1.2. Psorijatični artritis	2
1.2.1. Epidemiologija	2
1.2.2. Etiopatogeneza	2
1.2.3. Klinička slika.....	4
1.3. Dijagnostički i klasifikacijski kriteriji.....	6
1.4. Liječenje	7
1.5. Kvaliteta života i prognoza bolesti pacijenata sa psorijatičnim artritism.....	9
2. CILJEVI	10
3. ISPITANICI I METODE.....	11
3.1. Ustroj studije	11
3.2. Ispitanici	11
3.3. Metode.....	11
3.4. Statističke metode	11
4. REZULTATI.....	12
5. RASPRAVA.....	23
6. ZAKLJUČAK	25
7. SAŽETAK	26
8. SUMMARY	27
9. LITERATURA	28
10. ŽIVOTOPIS	32

POPIS KRATICA

SpA - Spondiloartritis (prema engl. *spondyloarthritis*)

PsA - psorijatični artritis (prema engl. *psoriatic arthritis*)

ReA - reaktivni artritis (prema engl. *reactive arthritis*)

IBD-SpA - enteropatski artritis (prema engl. *Inflammatory Bowel Disease-related Spondyloarthritis*)

ASAS - engl. *The Assessment of SpondyloArthritis international Society*

SAPHO sindrom – sinovitis, akne, periostitis, hiperostoza, osteitis sindrom (prema engl. *synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis syndrome*)

ESSG - prema engl. *European Spondyloarthropathy Study Group*

HLA - humani leukocitni antigen (prema engl. *human leukocyte antigen*)

HCV - hepatitis C

HIV - virus humane imunodeficijencije (prema engl. *Human immunodeficiency Virus*)

CD8+ limfocit - citotoksični T limfociti (prema engl. *cytotoxic T lymphocyte*)

CD4+ limfocit - pomagajući T limfocit (prema engl. *helper T lymphocyte*)

IL-12 - interleukin 12

IL-23 - interleukin 23

IL-17A - interleukin 17A

TNF- α - tumorski faktor nekroze alfa (prema engl. *tumor necrosis factor alpha*)

Th17 - tip 17 pomoćničkog limfocita T (prema engl. *type 17 helper T*)

RANKL - Receptorski aktivator nuklearnog faktora kapa-B liganda (prema engl. *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand*)

IBD - upalna bolesti crijeva (prema engl. *inflammatory bowel disease*)

ToPAS - prema engl. *Toronto PsA Screen*

PASE - prema engl. *Psoriasis Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire*

PEST - prema engl. *Psoriasis Epidemiology Screening Tool*

CASPAR - prema engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*

GRAPPA - Grupa za istraživanje i procjenu psorijaze i PsA (prema engl. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*)

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (prema engl. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*)

DMARD - tradicionalni antireumatski lijekovi koji mijenjaju bolest (prema engl. *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*)

csDMARD - konvencionalni sintetski DMARD (prema engl. *conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs*)

bDMARD - biološki DMARD (prema engl. *biological disease modifying antirheumatic drugs*)

tsDMARD - ciljani sintetski DMARD (prema engl. *targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs*)

MTX - metotrexat

SSZ - sulfasalazin

BASFI - prema engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks*

CRP - C reaktivni protein

JAK - Janus kinaza

PDE4 - fosfodiesteraza 4 (prema engl. *phosphodiesterase-4*)

1. UVOD

1.1. Spondiloartritis

Spondiloarthritis (SpA, engl. *spondyloarthritis*) pripada u skupinu upalnih reumatskih bolesti koje dijele neka zajednička genetička, klinička, serološka, radiološka i prognostička obilježja [1]. Bolesti koje se ubrajaju u spondiloartritise su: aksijalni spondiloarthritis (radiografski axSpA - ankilozantni spondilitis i neradiografski axSpA), psorijatični artritis (PsA, engl. *psoriatic arthritis*), reaktivni artritis (ReA, engl. *reactive arthritis*), enteropatski artritis (IBD-SpA, engl. *Inflammatory Bowel Disease-related Spondyloarthritis*) i nediferencirani spondiloarthritis [1]. Zajedničko obilježje svih navedenih bolesti jest negativan nalaz reumatoidnog faktora u krvi [2]. Za spondiloartritise karakteristična su različita zglobna i izvanzglobna obilježja. Ove bolesti imaju nekoliko zajedničkih fenotipskih obilježja kao što su upalna bol u leđima, oligoarthritis (obično donjih udova), entezitis, daktilitis, ali i prisutne izvanzglobne manifestacije poput uveitisa, psorijaze i upalne bolesti crijeva [3]. Važno obilježje SpA je stvaranje nove kosti. Sindezmoditi su patologija koja nastaje uslijed stvaranja nove kosti i posljedično dovodi do ankiloze koja smanjuje pacijentovu mobilnost, a jedno je od glavnih kliničkih obilježja ankilozantnog spondilitisa [4].

Međunarodna grupa stručnjaka ASAS (engl. *The Assessment of SpondyloArthritis international Society*) stvorila je klasifikacijske kriterije za SpA podijelivši ih prema dominantnoj zahvaćenosti na aksijalne i periferne [1]. Tipični predstavnik aksijalnog oblika bolesti je ankilozantni spondilitis dok je psorijatični artritis predstavnik perifernog artritisa. U spondiloartritise se ubraja niz nedovoljno definiranih sindroma poput sindroma SAPHO (engl. *synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis syndrome*) [2]. Među klasifikacijskim kriterijima SpA početkom 1990-ih ističu se Amorá i ESSG (engl. *European Spondyloarthropathy Study Group*) koji su predstavljali i prve kriterije za uključivanje cijelog spektra spondiloartritisa [1].

Pojava bolesti u više članova obitelji upućuje na važnost genetičke predispozicije u nastanku i razvoju bolesti [2]. Etiopatogeneza SpA povezana je i s genima tkivne histokompatibilnosti od kojih je najpoznatiji antigen HLA B27. HLA B27 gen pripada HLA (engl. *Human Leukocyte Antigen*) razredu I zajedno s HLA A i HLA C genima te su svi smješteni na kraćem p kraku šestog kromosoma. Glavna zadaća molekulama HLA razreda I je predočiti unutarstanične antigene kao što su bakterije i virusi drugim imunosnim stanicama kako bi se postiglo uništenje patogena. Važno je naglasiti da nemaju svi podtipovi spondiloartritisa u HLA tipizaciji

pozitivan HLA B27 antigen. Liječenje bolesnika sa SpA-om kombinacija je farmakološkog i nefarmakološkog načina liječenja s ciljem poboljšanja pacijentove kvalitete života.

1.2. Psorijatični artritis

1.2.1. Epidemiologija

Brojne studije su ispitivale učestalost PsA u zemljama širom svijeta. Epidemiologiju ove bolesti teško je odrediti zbog nepostojećeg općeprihvaćenog dijagnostičkog kriterija. Prevalencija odraslih oboljelih od PsA na zapadu je 2 - 4 % dok kod pacijenata sa psorijazom iznosi 30 % (varira od 6 do 42 %) [5][6]. U svijetu postoji značajna varijabilnost incidencije i prevalencije PsA. Procjena prevalencije u Europi veća je nego u Južnoj Americi i Aziji [6]. U Turskoj i Češkoj je 0,05 %, u Italiji iznosi 0,42 %, dok je u Kini 0,02 % [6][7].

PsA se kod pacijenata obično javlja između 30. i 50. godine života, ali može početi i u ranom djetinjstvu [6]. Vrijeme između pojave psorijaze i PsA obično je 10 godina [6]. Poznato je da postoji velik broj nedijagnosticiranog PsA kod pacijenata s psorijazom. Jedna od studija koja je uključivala 100 uzastopnih pacijenata oboljelih samo od psorijaze, došla je do rezultata da je kod 29 % ispitanika postojala i dijagnoza PsA [3]. HLA B27 je prisutan u 10 - 25 % bolesnika s PsA iako je češći kod bolesnika sa aksijalnom bolešću [8]. Učestalost oboljenja jednaka je kod muškaraca i žena, a dokazan je i visok rizik od pojavnosti bolesti u prvom koljenu [2].

1.2.2. Etiopatogeneza

Psorijatični artritis je kronični, progresivni upalni artritis koji je čest među pacijentima s psorijazom i može dovesti do trajnog oštećenja zglobova i invaliditeta [9]. Gotovo jednako obolijevaju i muškarci i žene, ali postoje fenotipske razlike tako da muškarci češće imaju aksijalne bolesti, a žene simetrični poliartritis [10]. PsA najčešće zahvaća kralježnicu, periferne zglobove i enteze (mjesto pričvršćivanja ligamenata za kost) [11]. Uzrok bolesti je nepoznat, ali smatra se da utjecaj na patofiziološki proces imaju genetički, imunosni i okolišni čimbenici.

Poznato je nekoliko vanjskih čimbenika koji utječu na razvoj PsA. Tu se uključuje debljina, psorijaza vlasišta, genitalna i inverzna psorijaza, psorijaza nokta, ozljede ili duboke lezije nastale u ozlijeđenom području (Koebnerov fenomen) [12]. Streptokokni superantigeni mogući su vanjski čimbenici s obzirom da su kožne psorijatične lezije često pune bakterija te izazivaju imunosni odgovor domaćina, a kao dokaz njihove prisutnosti u krvi i sinovijalnoj tekućini može se naći ribosomski RNK streptokok [2]. Teoriju mehaničkog stresa najbolje objašnjava

činjenica da pacijenti s višim indeksom tjelesne mase u 4. i 5. desetljeću života najčešće razvijaju PsA. Mikrobioma crijeva i upale crijeva utječu na pojavu PsA [12]. Danas postoji više dokaza koji upućuju da kod genetički predisponirane osobe mikrotrauma enteza predstavlja početak upale u PsA [12].

Snažna obiteljska povezanost koja je vidljiva kroz visoku stopu pojave psorijaze i PsA kod rođaka prvog koljena, podržava teoriju genetske osnove tih bolesti [13]. Chandran i suradnici proveli su istraživanje u Kanadi nad braćama/sestrama, roditeljima i djeci prvih 100 osoba koje boluju od PsA pomoću upitnika, pregleda kod reumatologa, radiografskog i laboratorijskog nalaza. Rezultat istraživanja bio je visoki rizik ponavljanja za psorijazu i PsA što je potvrdilo teoriju da obje bolesti imaju jaku nasljednu komponentu [14]. Psorijaza i PsA povezani su s alelima HLA I. HLA-C*06 predstavlja glavni faktor rizika za psorijazu, ali ne i za psorijatični artritis [5]. Povećana frekvencija prethodno spomenutog alela zabilježena je i kod psorijatičnog artritisa zbog čega se vjerovalo da su psorijaza i PsA genetički homogene bolesti [15]. HLA B27 povezan je s lošijom prognozom i progresijom bolesti, a uloga u genetskoj etiologiji PsA prepoznata je od 1970-ih [16][13]. Kod pacijenata kod kojih je dokazan pozitivitet HLA B27, početak kožne i mišićno-koštane manifestacije bolesti bila je gotovo istovremena, ali s manje opsežnom kožnom zahvaćenošću [17]. Neki istraživači zaključili su da povezanost HLA B27 i spondilitisa postaje slabija što je više perifernih zglobova zahvaćeno kao i da kod pozitivnih pacijenata raste rizik od razvijanja entezitisa, daktilitisa i uveitisa [17]. HLA-B*27, HLA-B*39, HLA-B*07, HLA-B*38 i HLA-B*08 posebno su povezani sa PsA [5][13]. HLA antigeni povezani su sa specifičnim manifestacijama. HLA-B*27 se češće javlja među bolesnicima sa PsA koji imaju aksijalnu bolest dok su HLA-B*38 i HLA-B*39 više zastupljeni među onima s perifernim poliartritisom [13].

Infekcija, pušenje i trauma smatraju se mogućim uzročnim čimbenicima u razvoju PsA [18]. HIV (engl. *Human immunodeficiency Virus*) infekcija i hepatitis C se sve više u zadnje vrijeme smatraju potencijalnim okidačima za razvoj PsA [19]. Stoga, određeni okolišni čimbenici mogu povećati rizik od razvoja PsA kao što mogu i objasniti razvoj PsA kod bolesnika s većom postojećom psorijazom.

Prirođena i stečena imunost dio su patogeneze PsA. Nalaz autoantitijela u pacijentovom serumu i visoka razina upalnih citokina u zglobnoj tekućini potvrđuju imunološki mehanizam nastanka PsA [2]. Od prirodene imunosti, T limfociti imaju važnu ulogu u nastanku psorijaze i PsA. T limfociti aktiviraju se u zglobovima i u sinovijalnoj tekućini gdje pokazuju oligoklonsku ekspanziju [20]. Većina tih klonova su CD8⁺ (engl. *cytotoxic T lymphocyte*), a manje CD4⁺ (engl. *helper T lymphocyte*) stanice. T stanice prepoznaju isti antigen u zglobovima i kožnoj

leziji [20]. Uloga B limfocita nije poznata [20]. Upalni proces može započeti na različitim mjestima ovisno o interakciji genetskih i vanjskih čimbenika [12]. Postoji više teorija o početnom okidaču upalnog odgovora. Glavni citokini i predstavnici stečenog imuniteta u patogenezi PsA su IL-12/IL-23, IL-17A i TNF- α (engl. *tumor necrosis factor alpha*). Crijevna disbioza (neravnoteža crijevne mikroflore) može izazvati crijevnu upalu i stimulirati Th17 (engl. *type 17 helper T*) stanica da oslobode IL-23 [5]. To posljedično dovodi do sekrecije upalnog citokina IL-17 i imunoregulatornog citokina IL-22 [12]. Uslijed mehaničkog stresa ili traume entezalnog tkiva oslobađa se IL-23 te kaskadno dolazi do aktivacije Th-17 i drugih citokina kao što su TNF i IL-22 [5]. Rezultat te imunološke reakcije je upala, koštana erozija i formacija nove kosti s obzirom da IL-22 potiče diferencijaciju mezenhimalnih stanica u osteoblaste zbog čega posljedično dolazi do stvaranja entezofita i sindezmofta [5]. Mnoga istraživanja ističu ulogu osovine IL-23/Th17 u patogenzi PsA, ali točan mehanizam djelovanja još uvijek nije potpuno razjašnjen. Poznato je da IL-23 potiče koštanu eroziju stimulirajući Th17 stanice na proizvodnju RANKL (engl. *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand*) i IL-17 te dolazi do stvaranja osteoklasta iz mijeloidnih stanica [17]. RANKL je u fiziološkim uvjetima izlučen preko osteoblasta kao topljivi protein [21]. RANKL surađuje s transmembranskim receptorom RANK koji se nalazi na prekursorima osteoklasta i vezanjem potiče resorpciju kostiju. Kod PsA povišena je razina RANK-a u sinovijalnoj tekućini, a regulirana je preko IL-23 i IL-17 [21].

Postoji teorija da je PsA autoimuna bolest. Molekule HLA razreda I vežu se za vlastite peptide dobivene iz proteina koji potječu s entezijalnih i sinovijalnih mjesta [21].

Studije povezanosti genoma, životinjski modeli i razni molekularni i imunološki pristupi omogućuju kritičko promišljanje o patofiziologiji PsA. Novija saznanja o putevima nastanka bolesti otvaraju potencijal razvoja novih ciljanih terapija.

1.2.3. Klinička slika

PsA je klinički heterogena bolest [9]. 1973. godine Wright i Moll napravili su kliničku podjelu PsA s obzirom na 5 zglobnih manifestacija [22]:

1. Asimetrični monoartritis/oligoartritis koji zahvaća DIP, PIP i MCP zglobove šaka (70 %)
2. Klasični oblik sa zahvaćenim noktima i distalnim zglobovima prstiju (5 %)
3. Simetrični poliartritis nalik reumatoidnom artritisu, RF negativan (15 %)
4. Mutilirajući artritis s osteolizom falangi (5 %)

5. Predominatno aksijalni SpA s ili bez perifernog artritisa (5 %)

Klinička slika PsA bolesnika može imati različite manifestacije poput zahvaćenosti aksijalnog skeleta, promjene noktiju, upalu perifernih zglobova, entezitis, tenosinovitis ili daktilitis [7]. Svaki od navedenih simptoma može se pojaviti neovisno ili u kombinaciji s drugima [7]. Kožne promjene najčešće prethode zglobnoj manifestaciji, ali težina tih dviju bolesti međusobno je neovisna [2]. Periferni artritis je najčešća manifestacija bolesti [7]. Aksijalna bolest ili psorijatični spondilitis je prisutan u 7 - 32 % pacijenata sa PsA i može biti asimptomatski [9]. Upala tetiva, ligamenata, zglobne kapsule i mjesta vezanja fascije za kost naziva se entezitis i još je jedna važna značajka PsA, a može biti asimptomatski ili uzrokovati bol [23]. Neki znanstvenici smatraju da je entezitis inicijalno mjesto nastanka upale kod PsA [24]. Daktilis se pojavljuje u oko 40 % pacijenata sa PsA u nekom trenutku tijekom bolesti, a može biti na prstima stopala ili ruku [9]. Često je zahvaćeno više prstiju, a daktilitis utječe na funkciju ruke ograničavajući savijanje prstiju [24]. Psorijaza noktiju klinički se očituje pojavom rupičastih noktiju, oniholizom (odvajanje nokta), pigmentacijom nokta, raspadanjem nokta zbog onihomikoze (gljivično oboljenje), Beauovim linijama (horizontalni žljebovi na noktu koji se protežu usporedno s bazom nokta) te uljnom kapljicom (žuto-crvena mrlja na noktu) [23]. Bolest noktiju povezana je s upalom u entezi budući jer je tetiva ekstenzora u kontaktu sa zahvaćenim noktom [9]. Sakroileitis je čest simptom PsA i obično se javlja jednostrano, a s vremenom može postati bilateralan [7]. Sakroileitis zajedno sa spondilitisom uzrokuje križobolju [2]. Lezija spinalnih i sakroilijakalnih zglobova pokazuje značajnu asimetriju [22]. Često su zahvaćeni manji zglobovi ruku i stopala, osobito distalni interfalangealni (DIP) zglobovi, što je također karakteristična značajka PsA [22]. Za razliku od reumatoidnog artritisa, zglobne promjene mogu dovesti do proliferacije kosti, a rjeđe do erozije koštanog tkiva [22]. Uz navedene zglobne i kožne manifestacije, postoje i izvanzglobne [25]. Najčešće su zahvaćene oči, gastrointestinalni trakt, srce i arterije te urogenitalni sustav [23].

Komorbiditeti su česta pojava kod PsA i kliničari ih trebaju biti svjesni jer liječenje PsA zahtijeva multidisciplinarni pristup. Vodeći komorbiditet u PsA je pretilost, a porastom indeksa tjelesne mase raste rizik od obolijevanja [18][25]. Pretilost predstavlja veliki problem utjecajem na terapijski odgovor najvjerojatnije zbog povećanog stvaranja upalnih citokina u masnom tkivu [26]. Zabilježena je i inzulinska rezistencija, a na pojavu šećerne bolesti utječe i terapija za PsA [25]. Kardiovaskularne bolesti imaju visoku prevalenciju kod PsA, a očituju se srčanom ishemijom, hipertenzijom, aterosklerozom te bolestima perifernih i moždanih krvnih žila [27]. Rizični čimbenici za osteoporozu su smanjena tjelesna aktivnost zbog zahvaćanja zglobova,

terapija glukokortikoidima, kronična upala i proupalni citokini [27]. Liječenje PsA treba biti usmjereno i na psihološke poteškoće. Pacijenti često imaju izraženu anksioznost i depresiju koje dovode do lošije suradnje pacijenta tijekom liječenja kao i prihvaćanja vlastitog stanja [25]. Kod pacijenata s PsA zamijećena je viša stopa svih karcinoma [27]. Od upalnih bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) povišenu incidenciju imaju Crohnova bolest i ulcerozni kolitis u bolesnika sa PsA za razliku od zdrave populacije [25]. Bolesnici sa PsA često imaju pridružene bolesti oka od kojih su konjuktivitis i uveitis najčešće [25]. Fibromialgija (kronična bol po cijelom tijelu) jedan je od vodećih simptoma PsA i može koegzistirati s drugim bolestima [27].

Rano prepoznavanje znakova bolesti na temelju kliničke slike može popraviti pacijentovu kvalitetu života i sam ishod liječenja [9].

1.3. Dijagnostički i klasifikacijski kriteriji

Rana dijagnoza i liječenje ključni su za smanjenje rizika od oštećenja zglobova, invalidnosti i komorbiditeta [10]. Uvjet za postavljanje dijagnoze PsA su prisutnost psorijatičnih promjena na koži i noktima te zglobni simptomi [2]. Iako je trenutno u razvoju, ne postoje serumski biomarkeri koji bi mogli predvidjeti kod kojih će se pacijenata psorijaza razviti u PsA [28]. Problem predstavlja činjenica da razvoj PsA iz psorijaze može potrajati godinama. Kašnjenje u dijagnozi može značajno povećati rizik za erozivnu bolest i sakroileitis [10]. Idealni dijagnostički test za PsA trebao bi biti vrlo osjetljiv i specifičan kao i upitnici za PsA [28]. Upitnici pomažu u ranom otkrivanju bolesti. Danas ih dermatolozi i djelatnici primarne zdravstvene zaštite koriste za screening na PsA [5]. Najčešće se koriste Toronto PsA Screen (ToPAS), Psoriasis Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire (PASE) i Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) [5].

Još uvijek ne postoji dijagnostički test za PsA. Dijagnoza se postavlja na temelju povijesti bolesti, fizičkog pregleda, odsutnosti reumatskog faktora i radiografskih snimaka [29]. Fizički pregled podrazumijeva procjenu broja i lokaciju upaljenih zglobova uz prisutnost psorijatičnih lezija kože [29]. Slikovne pretrage za postavljanje dijagnoze PsA su radiografija, ultrasonografija, magnetska rezonanca, kompjuterizirana tomografija i scintigrafija skeleta [7]. Radiografija omogućuje detaljnu morfostrukturnu analizu kosti i promjene protoka krvi na mjestima zahvaćenim psorijazom [7]. Ultrazvučni pregled je pouzdana metoda za potvrdu entezopatije Ahilove tetive i za potvrdu dijagnoze kod simptomatskih bolesnika [7]. Magnetska rezonanca omogućuje snimanje visoke razlučivosti s obzirom na ostale slikovne tehnike zbog

čega je moguća procjena različitih struktura koštanog sustava i mekog tkiva [22]. Kompjuterizirana tomografija smatra se najučinkovitijom pri procjeni kalcifikacija, proliferativnih i erozivnih lezija kostiju [22]. Najkarakterističniji radiološki nalaz kod PsA je erozija i proliferacija kostiju [7]. Erozijske s prevladavajućom resorpcijom kosti mogu dovesti do tzv. deformacije „olovka u šaci“ [10].

Prve klasifikacijske kriterije za PsA predložili su 1973. godine Wright i Moll, a uključivali su upalni artritis, prisutnost psorijaze i odsutnost reumatoidnog faktora [3]. Mnogi kriteriji s većom osjetljivošću predloženi su za kliničke studije, ali nijedni nisu široko prihvaćeni. Klasifikacijski kriterij CASPAR (engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) za PsA objavljen je 2006. godine, a osmislila ga je Grupa za istraživanje i procjenu psorijaze i PsA (GRAPPA, engl. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) [30]. Specifičnost i osjetljivost ovog kriterija je visoka (98,7 % i 91,4 %) [28]. CASPAR kriteriji nisu dijagnostički kriteriji, ali imaju veliku ulogu u istraživanjima i kliničkoj praksi. Jednostavni su za korištenje, a veliko ograničenje im predstavlja rana klasifikacija bolesti [3].

Sedimentacija eritrocita ubrzana je kod aktivne zglobne bolesti i povišene su upalne stanice poput C-reaktivnog proteina [2]. Pacijenti sa PsA obično su negativni na reumatoidni faktor, ali 5 - 9 % ih može biti pozitivno [29]. Može se ponekad uočiti blaga anemija, a ovisno o aktivnosti kožne bolesti prisutna je i hiperuricemija [2].

1.4. Liječenje

Osnovni ciljevi liječenja PsA su smanjenje boli, očuvanje strukture zglobova, poboljšanje tjelesnih aktivnosti i smanjenje rizika od smrtnosti [7]. Povijesno gledano, pacijenti oboljeli od PsA liječeni su nesteroidnim protuupalnim lijekovima (engl. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID) i tradicionalnim antireumatskim lijekovima koji mijenjaju bolest (engl. *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARD) [28]. DMARDovi se mogu podijeliti na konvencionalne sintetske (csDMARD, engl. *conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs*) i biološke (bDMARD, engl. *biological disease modifying antirheumatic drugs*), a novija grupa tih lijekova su ciljane sintetske molekule (tsDMARD, engl. *targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs*) [30]. U slučaju da se konvencionalnim liječenjem ne postiže zadovoljavajući terapijski odgovor, uvode se biološki lijekovi i ciljane sintetske molekule [30]. Prije početka liječenja potrebno je utvrditi da pacijent nema prisutnu akutnu infekciju jer postoje kontraindikacije pri primjeni bioloških lijekova [30]. Biološki lijekovi mogu dovesti do reaktivacije bolesti kao što su hepatitis B i C, tuberkuloza i HIV [30].

NSAID su obično prva propisana terapija za aksijalnu i perifernu bolest [7]. Iako NSAID ublažavaju simptome bolesti kao što su bol u zglobovima i otekline, oni ne mijenjaju tijek bolesti što znači da ne usporavaju niti zaustavljaju eroziju zglobova [28]. U DMARDove spadaju metotreksat (MTX), leflunomid, i sulfasalazin [7]. MTX se povremeno koristi u kombinaciji s NSAID-ima kod PsA, a pacijent se mora pažljivo pratiti zbog moguće hepatotoksičnosti koju izaziva [7].

Biološki lijekovi su proteini dobiveni visokosofisticiranim postupcima iz živih stanica pomoću tehnologije rekombinantnog DNK čime se postiže da geni proizvedu željeni protein [28]. U posljednjih 10 godina, patogeneza PsA je bolje istražena što je dovelo do nekoliko terapija kao što je anti-TNF, anti-IL-12/IL-23 i anti-IL23 terapija [5]. Prvi biološki lijek za liječenje bolesti iz skupine SpA je lijek koji inhibira djelovanje TNF- α [30]. U Hrvatskoj se danas koristi 5 inhibitora TNF- α , a to su adalimumab, certulizumab pegol, infliksimab, golimumab i etanercept, a vrlo su učinkoviti u liječenju psorijatičnih lezija kože i noktiju kod PsA [30][31]. Dobar klinički odgovor inhibitora TNF- α u bolesnika sa PsA povezano je s visokom razinom CRPa, mlađom dobi i nižom vrijednošću BASFI-a (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks*, BASFI) [31]. Liječenje inhibitorima TNF- α učinkovitije je u sprječavanju zglobnih oštećenja perifernih zglobova nego aksijalnih [31]. Do smanjene učinkovitosti inhibitora TNF- α može doći zbog prisutne kardiovaskularne bolesti, šećerne bolesti i prekomjerne tjelesne mase [30]. Registrirani lijek iz skupine inhibitora IL-17 je sekukinumab, a iz inhibitora IL-12/IL-23 ustekinumab [30]. Apremilast je predstavnik ciljanih sintetskih DMARDova, a djeluje tako da blokira proupalni enzim fosfodiesterazu-4 (PDE4, engl. *phosphodiesterase-4*) [30]. U tsDMARDove spadaju i inhibitori Janus kinaze (JAK) kojima se postiže smanjenje odnosno inhibicija signalnih puteva višestrukih citokina i faktora rasta na ciljanim stanicama [32].

Hrvatsko reumatološko društvo smatra da se kao prva linija liječenja biološkim lijekom mogu primijeniti svi registrirani lijekovi s obzirom na indikaciju, a to su za bolesnike sa PsA inhibitori TNF- α , inhibitor IL-17 (sekukinumab), inhibitor IL-12/IL-23 (ustekinumab) ili inhibitor PDE4 (apremilast) [30].

Uz primjenu određenih lijekova, postoji i nefarmakološki način liječenja. Glavni cilj takvog liječenja je kontrola simptoma i progresije bolesti [33]. S obzirom da osobe oboljele od nekog od oblika spondiloartropatija imaju nižu razinu fizičke aktivnosti u odnosu prema zdravoj populaciji, najčešće se provode terapijske vježbe [33]. Fizioterapijski postupci su usmjereni na smanjenje upale, relaksaciju mišića i bolju cirkulaciju. Naftalan je lijek koji se koristi u liječenju psorijaze i psorijatičnog artritisa, a u Hrvatskoj se liječenje njime nudi u Specijalnoj bolnici za

medicinsku rehabilitaciju Naftalan u Ivanić-Gradu. Danas se malo zna o kratkotrajnim i dugotrajnim učincima nefarmakološkog liječenja [33].

1.5. Kvaliteta života i prognoza bolesti pacijenata sa psorijatičnim artritisom

Bolju prognozu bolesti imaju pacijenti sa psorijatičnim nego reumatoidnim artritisom [2]. Postoje upitnici koji mjere kvalitetu života pacijenata s prisutnim PsA (PsA Quality of Life questionnaires), a često se koriste za skupljanje podataka u svrhe kliničkih studija [34]. Teški deformirajući artritis obično završi lošim ishodom u oko 5 % bolesnika [2]. Osim na kvalitetu života, napore treba uložiti i na pacijentovo poboljšanje psihičkog stanja [25]. Prevencija bolesti nije poznata. Kada dođe do ireverzibilne strukturne promjene na zglobovima, pacijentu je indiciran ortopedski zahvat koji utječe na daljnju kvalitetu života [2]. Rano otkrivanje PsA moglo bi se postići korištenjem screening testova i boljim poznavanjem rizičnih čimbenika [9]. To je važno za bolji ishod bolesti i za sprječavanje nastanka većeg broja komorbiditeta koji dolaze uz nju.

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- ispitati povezanost podtipova HLA sa spolom
- ispitati povezanost podtipova HLA i korištene biološke terapije
- ispitati učestalost korištenja glukokortikoida kod pojedinih HLA alela
- ispitati povezanost kliničkih simptoma pacijenata s pojedinim HLA alelima

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ovo istraživanje je presječna studija s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni pacijenti oboljeli od psorijatičnog artritisa, oba spola te svih dobnih skupina koji su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022. liječeni na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek.

3.3. Metode

Pomoću Bolničkog informacijskog sustava Kliničkog bolničkog centra Osijek te iz arhivirane medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci pacijenata oboljelih od psorijatičnog artritisa. Pacijenti su liječeni na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022. Zabilježeni su podaci o dobi i spolu pacijenata, terapiji, rezultati HLA tipizacije kao i klinička obilježja.

3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim podacima testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024*).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 73 pacijenta oboljela od psorijatičnog artritisa, medijana dobi 53 godine (interkvartilnog raspona od 40 do 60 godina) u rasponu od 24 do najviše 80 godina. S obzirom na spol, 31 (43 %) pacijent je muškog, a 42 (57 %) ženskog spola.

Najučestaliji HLA je kod 25 (34,2 %) pacijenata HLA B27, a po 10 (13,7 %) pacijenata ima pozitivne HLA B51 i HLA DRB1*16, bez značajnih razlika s obzirom na spol pacijenata (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela tipova HLA s obzirom na spol pacijenata

	Broj (%) bolesnika s obzirom na spol			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
HLA B27	12 (38,7)	13 (31)	25 (34,2)	0,49
HLA B57	1 (3,2)	5 (11,9)	6 (8,2)	0,23
HLA B39	1 (3,2)	5 (11,9)	6 (8,2)	0,23
HLA B51	3 (9,7)	7 (16,7)	10 (13,7)	0,50
HLA B35	5 (16,1)	2 (4,8)	7 (9,6)	0,13
HLA B38	4 (12,9)	2 (4,8)	6 (8,2)	0,39
HLA DRB1*16	4 (12,9)	6 (14,3)	10 (13,7)	>0,99

* χ^2 test

U većina bolesnika (42 (57,5 %) u terapiji je primijenjen samo jedan bDMARD lijek, dvije terapije u njih 20 (27,4 %), dok 9 (12,3 %) pacijenata koristi tri i više terapije u liječenju. Nema značajne razlike u tipu HLA s obzirom na broj korištene terapije (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela tipova HLA s obzirom na broj korištene bDMARD terapije

	Broj (%) bolesnika s obzirom na broj korištenih bDMARD				P*
	Jedna (n = 42)	Dvije (n = 20)	Tri i više(n = 9)	Ukupno (n = 71)	
HLA B27	13 (31)	5 (25)	5 (56)	23 (32,2)	0,25
HLA B57	4 (9,5)	1 (5)	0	5 (7)	>0,99
HLA B39	3 (7,1)	2 (10)	1 (11,1)	6 (8,5)	0,71
HLA B51	4 (9,5)	3 (15)	3 (33)	10 (14,1)	0,16
HLA B35	3 (7,1)	2 (10)	2 (22)	7 (9,9)	0,30
HLA B38	2 (4,8)	3 (15)	1 (11,1)	6 (8,5)	0,36
HLA DRB1-16	6 (14,3)	1 (5)	2 (22,2)	9 (12,7)	0,29

* χ^2 test

U liječenju od bDMARD lijekova najčešće je primijenjen sekukinumab (Cosentyx) kod 11 (15,1 %) bolesnika te kod 9 (12,3 %) iksekizumab (Taltz), oba lijeka iz grupe inhibitora IL-17A, dok od ostalih bDMARD najčešće je primjenjivan adalimumab (skupina TNF inhibitora). Nema značajne razlike u vrsti terapiji obzirom na prisutnost HLA B27 (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema terapiji s obzirom na HLA B27

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B27			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Benepali (etanercept)	0	1 (4)	1 (1,4)	0,08
Cimzia (certolizumab)	6 (12,5)	1 (4)	7 (9,6)	
Cosentyx (sekukinumab)	2 (4,2)	9 (36)	11 (15,1)	
Enbrel (etanercept)	1 (2,1)	1 (4)	2 (2,7)	
Erelzi (etanercept)	1 (2,1)	0	1 (1,4)	
Hulio (adalimumab)	3 (6,4)	1 (4)	4 (5,5)	
Humira (adalimumab)	5 (10,4)	1 (4)	6 (8,2)	
Hyrimoz (adalimumab)	4 (8,3)	2 (8)	6 (8,2)	
Idacio (adalimumab)	3 (6,3)	0	3 (4,1)	
Imraldi (adalimumab)	1 (2,1)	0	1 (1,4)	
Nepexto (etanercept)	3 (6,3)	0	3 (4,1)	
Otezla (apremilast)	2 (4,2)	1 (4)	3 (4,1)	
Rinvoq (upadacitinib)	2 (4,2)	1 (4)	3 (4,1)	
Simponi (golimumab)	1 (2,1)	2 (8)	3 (4,1)	
Skyrizi (rizankizumab)	4 (8,3)	0	4 (5,5)	
Taltz (iksekizumab)	5 (10,4)	4 (16)	9 (12,3)	
Tremfya (guselkumab)	4 (8,3)	1 (4)	5 (6,8)	
Xeljanz (tofacitinib)	1 (2,1)	0	1 (1,4)	

*Fisherov egzaktini test

S obzirom na trenutno korištenu terapiju, najviše bolesnika, njih 37 (50,7 %) uzima inhibitore TNF α , a inhibitore IL-17A uzima 20 (27,4 %) pacijenta, dok samo četiri (5,5 %) pacijenta uzimaju JAK inhibitor (inhibitor Janus kinaze) kao oralni ciljani sintetski bDMARD (lijek koji modificira tijek bolesti). Inhibitor IL-23 uzima 9 (12,3 %) pacijenata, a PDE4 inhibitor njih 3 (4,1 %). Značajno više pacijenata s pozitivnim HLA B27 uzima inhibitor IL-17A, a značajno manje pacijenata je na terapiji inhibitorima TNF- α (χ^2 test, $P = 0,01$) (Tablica 4).

Tablica 4. Korištenje bioloških bDMARD/tsDMARD s obzirom na prisutan HLA B27

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B27			P^*
	Ne	Da	Ukupno	
Inhibitori IL-17A	7 (16,7)	13 (52)	20 (27,4)	0,01
Inhibitori TNF- α	28 (58,3)	9 (36)	37 (50,7)	
JAK inhibitor	3 (6,3)	1 (4)	4 (5,5)	
IL-23	8 (16,7)	1 (4)	9 (12,3)	
PDE4 inhibitor	2 (4,2)	1 (4)	3 (4,1)	

* χ^2 test

Glukokortikoidi su primjenjivani kod 42 (57,5 %) pacijenata, najčešće deksametazon, njih 27 (37 %), a najmanje je korišten metilprednizolon (Medrol) kod njih 16 (21,9 %), bez značajne razlike s obzirom na prisustvo HLA B27 (Tablica 5).

Tablica 5. Korištenje glukokortikoida s obzirom na prisutan HLA B27

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B27			P^*
	Ne	Da	Ukupno	
Glukokortikoidi	28 (58,3)	14 (56)	42 (57,5)	0,85
deksametazon	17 (35,4)	10 (40)	27 (37)	0,70
Decortin (prednizon)	15 (31,9)	8 (32)	23 (31,9)	0,99
Medrol (metilprednizolon)	12 (25)	4 (16)	16 (21,9)	0,38

* χ^2 test

Kao drugi lijek za liječenje osnovne reumatološke bolesti je csDMARD koji kao terapiju uzima 69 (94,5 %) pacijenata, i to najčešće MTX, njih 62 (84,9 %) (Tablica 6).

Tablica 6. Povezanost uzimanja csDMARD terapije s prisutnim HLA B27

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B27			P*
	Ne	Da	Ukupno	
csDMARD	46 (95,8)	23 (92)	69 (94,5)	0,60
SSZ	38 (79,2)	20 (80)	58 (79,5)	0,93
MTX	41 (85,4)	21 (84)	62 (84,9)	0,87
Ebetrexat	16 (33,3)	7 (28)	23 (31,5)	0,64
Leflunomid	14 (29,2)	11 (44)	25 (34,2)	0,21

* χ^2 test

Najučestalije klinička manifestacija bolesti su promjene na koži kod 60 (92,3 %) pacijenata, zatim bolovi u zglobovima šaka kod svih pacijenata, te promjene na noktima kod 26 (47,3 %) pacijenata. Nema značajne razlike u raspodjeli pacijenata s obzirom na manifestacije bolesti niti pridružene izvanzglobne manifestacije u odnosu na prisutnost HLA B27 (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost kliničkih manifestacija bolesti i izvanzglobnih manifestacija s prisutnim HLA B27

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B27			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Koža				
Ne	2 (4,9)	3 (12,5)	5 (7,7)	0,12
+	25 (61)	18 (75)	43 (66,2)	
++	14 (34,1)	3 (12,5)	17 (26,2)	
Zglobovi (artralgije, artritis)	45 (100)	23 (100)	68 (100)	-
Kralježnica	32 (84,2)	13 (76,5)	45 (81,8)	0,48
Daktilitis	14 (58,3)	9 (64,3)	23 (60,5)	0,72
Sinovitis	13 (29,5)	8 (33,3)	21 (30,9)	0,75
Nokti	17 (51,5)	9 (40,9)	26 (47,3)	0,44
Entezitis	4 (8,3)	5 (20)	9 (12,3)	0,26
Izvanzglobne manifestacije				
Uveitis	10 (25,6)	3 (14,3)	13 (21,7)	0,51
Upalne crijevne bolesti	4 (10)	2 (10)	6 (10)	>0,99
Zahvaćanje pluća	1 (2,5)	0	1 (1,7)	>0,99
Kardiovaskularne bolesti	4 (9,1)	2 (9,5)	6 (9,2)	>0,99

* χ^2 test

Ispitali smo zatim povezanost trenutne bDMARD/tsDMARD terapije i HLA B51 te se pokazalo kako nema značajne razlike u vrsti korištene terapiji s obzirom na prisutnost HLA B51 (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema terapiji s obzirom na HLA B51

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B51			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Benepali (etanercept)	1 (1,6)	0	1 (1,4)	0,35
Cimzia (certolizumab)	5 (7,9)	2 / 5	7 (9,6)	
Cosentyx (sekukinumab)	11 (17,5)	0	11 (15,1)	
Enbrel (etanercept)	1 (1,6)	1 / 10	2 (2,7)	
Erlezi (etanercept)	1 (1,6)	0	1 (1,4)	
Hulio (adalimumab)	4 (6,3)	0	4 (5,5)	
Humira (adalimumab)	3 (4,8)	3 / 10	6 (8,2)	
Hyrimoz (adalimumab)	5 (7,9)	1 / 10	6 (8,2)	
Idacio (adalimumab)	3 (4,8)	0	3 (4,1)	
Imraldi (adalimumab)	1 (1,6)	0	1 (1,4)	
Nepexto (etanercept)	3 (4,8)	0	3 (4,1)	
Otezla (apremilast)	3 (4,8)	0	3 (4,1)	
Rinvoq (upadacitinib)	2 (3,2)	1 / 10	3 (4,1)	
Simponi (golimumab)	3 (4,8)	0	3 (4,1)	
Skyrizi (rizankizumab)	3 (4,8)	1 / 10	4 (5,5)	
Taltz (iksekizumab)	8 (12,7)	1 / 10	9 (12,3)	
Tremfya (guselkumab)	5 (7,9)	0	5 (6,8)	
Xeljanz (tofacitinib)	1 (1,6)	0	1 (1,4)	

*Fisherov egzaktni test

Također, kad smo ispitali pojedine grupe bDMARD i ostale terapije, nema značajne razlike u raspodjeli s obzirom na prisutnost HLA B51 (Tablica 9).

Tablica 9. Korištenje bioloških bDMARD/tsDMARD s obzirom na prisutan HLA B51

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B51			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Inhibitori IL-17A	19 (30,2)	1 / 10	20 (27,4)	0,50
Inhibitori TNF- α	30 (47,6)	7 / 10	37 (50,7)	
JAK inhibitor	3 (4,8)	1 / 10	4 (5,5)	
Il-23	8 (12,7)	1 / 10	9 (12,3)	
PDE4 inhibitor	3 (4,8)	0	3 (4,1)	

*Fisherov egzaktni test

Glukokortikoide su primjenjivani kod 42 (57,5 %) pacijenta, bez značajne razlike s obzirom na prisustvo HLA B51 (Tablica 10).

Tablica 10. Korištenje glukokortikoida s obzirom na prisutan HLA B51

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B51			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Glukokortikoidi	35 (55,6)	7 / 10	42 (57,5)	0,50
Deksametazon	22 (34,9)	5 / 10	27 (37)	0,48
Decortin (prednizon)	21 (33,9)	2 / 10	23 (31,9)	0,49
Medrol (metilprednizolon)	13 (20,6)	3 / 10	16 (21,9)	0,68

*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u raspodjeli pacijenata s obzirom na uzimanje csDMARD-a u odnosu na prisutnost HLA B51 (Tablica 11).

Tablica 11. Povezanost uzimanja csDMARD terapije s prisutnim HLA B51

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B51			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
csDMARD	59 (93,7)	10 / 10	69 (94,5)	>0,99
SSZ	50 (79,4)	8 / 10	58 (79,5)	>0,99
MTX	52 (82,5)	10 / 10	62 (84,9)	0,34
Ebetrexat (MTX sc)	20 (31,7)	3 / 10	23 (31,5)	>0,99
Leflunomid	20 (31,7)	5 / 10	25 (34,2)	0,30

*Fisherov egzakti test

Nema značajne razlike u raspodjeli pacijenata s obzirom na kliničke manifestacije PsA te popratne bolesti i na prisutnost HLA B51 (Tablica 12).

Tablica 12. Povezanost kliničkih manifestacija PsA i popratnih bolesti s prisutnim HLA B51

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA B51			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Koža				
ne	4 (7)	1 / 8	5 (7,7)	0,37
+	39 (68,4)	4 / 8	43 (66,2)	
++	14 (24,6)	3 / 8	17 (26,2)	
Zglobovi	58 (100)	10 / 10	68 (100)	-
Kralježnica	38 (80,9)	7 / 10	45 (81,8)	>0,99
Daktilitis	20 (60,6)	3 / 10	23 (60,5)	>0,99
Sinovitis	17 (28,8)	4 / 10	21(30,9)	0,44
Nokti	23 (46,9)	3 / 10	26 (47,3)	>0,99
Entezitis	8 (12,7)	1 / 10	9 (12,3)	>0,99
Izvanzglobne manifestacije				
Uveitis	11 (21,2)	2 / 10	13 (21,7)	>0,99
Upalne crijevne bolesti	5 (9,8)	1 / 10	6 (10)	>0,99
Zahvaćanje pluća	1 (2)	0	1 (1,7)	>0,99
Kardiovaskularne bolesti - hipertenzija	6 (10,7)	0	6 (9,2)	0,58

*Fisherov egzakti test

Nema značajne razlike u zadnjoj terapiji s obzirom na prisutnost HLA DRB1*16 (Tablica 13).

Tablica 13. Raspodjela bolesnika prema terapiji s obzirom na HLA DRB1*16

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA DRB1*16			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Benepali (etanercept)	1 (1,6)	0	1 (1,4)	0,77
Cimzia (certolizumab)	7 (11,1)	0	7 (9,6)	
Cosentyx (sekukinumab)	8 (12,7)	3 / 10	11 (15,1)	
Enbrel (etanercept)	2 (3,2)	0	2 (2,7)	
Erlezi (etanercept)	1 (1,6)	0	1 (1,4)	
Hulio (adalimumab)	3 (4,8)	1 / 10	4 (5,5)	
Humira (adalimumab)	5 (7,9)	1 / 10	6 (8,2)	
Hyrimoz (adalimumab)	5 (7,9)	1 / 10	6 (8,2)	
Idacio (adalimumab)	3 (4,8)	0	3 (4,1)	
Imraldi (adalimumab)	1 (1,6)	0	1 (1,4)	
Nepexto (etanercept)	3 (4,8)	0	3 (4,1)	
Otezla (apremilast)	3 (4,8)	0	3 (4,1)	
Rinvoq (upadacitinib)	3 (4,8)	0	3 (4,1)	
Simponi (golimumab)	2 (3,2)	1 / 10	3 (4,1)	
Skyrizi (rizankizumab)	2 (3,2)	2 / 10	4 (5,5)	
Taltz (iksekizumab)	8 (12,7)	1 / 10	9 (12,3)	
Tremfya (guselkumab)	5 (7,9)	0	5 (6,8)	
Xeljanz (tofacitinib)	1 (1,6)	0	1 (1,4)	

*Fisherov egzaktni test

S obzirom na zadnju terapiju, nema značajne razlike u raspodjeli s obzirom na prisutnost HLA DRB1*16 (Tablica 14).

Tablica 14. Korištenje bioloških bDMARD/tsDMARD s obzirom na prisutan HLA DRB1*16

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA DRB1*16			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Inhibitori IL-17A	16 (25,4)	4 / 10	20 (27,4)	0,72
Inhibitori TNF- α	33 (52,4)	4 / 10	37 (50,7)	
JAK inhibitor	4 (6,3)	0	4 (5,5)	
Il-23	7 (11,1)	2 / 10	9 (12,3)	
PDE4 inhibitor	3 (4,8)	0	3 (4,1)	

*Fisherov egzakti test

Prema vrsti glukokortikoida nema značajne razlike s obzirom na prisutan HLA DRB1*16 (Tablica 15).

Tablica 15. Korištenje glukokortikoida s obzirom na prisutan HLA DRB1*16

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA DRB1*16			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Glukokortikoidi	35 (55,6)	7 / 10	42 (57,5)	0,50
Deksametazon	22 (34,9)	5 / 10	27 (37)	0,48
Decortin (prednizon)	18 (29)	5 / 10	23 (31,9)	0,27
Medrol (metilprednizolon)	12 (19)	5 / 10	16 (21,9)	0,21

*Fisherov egzakti test

Prema vrsti terapije csMARD-a nema značajne razlike s obzirom na prisutan HLA DRB1*16 (Tablica 16).

Tablica 16. Povezanost uzimanja csDMARD terapije s prisutnim HLA DRB1*16

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA DRB1*16			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
csDMARD	60 (95,2)	9 / 10	69 (94,5)	0,45
SSZ	51 (81)	7 / 10	58 (79,5)	0,42
MTX	54 (85,7)	8 / 10	62 (84,9)	0,64
Ebetrexat (MTX sc)	22 (34,9)	1 / 10	23 (31,5)	0,16
Leflunomid	23 (36,5)	2 / 10	25 (34,2)	0,48

*Fisherov egzakti test

Nema značajne razlike u raspodjeli pacijenata s obzirom na komplikacije osnovne bolesti s prisutnosti HLA DRB1*16 (Tablica 17).

Tablica 17. Povezanost kliničkih manifestacija PsA i popratnih bolesti s prisutnim HLA DRB1*16

	Broj (%) bolesnika s obzirom na HLA DRB1*16			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Koža				
ne	4 (7)	1 / 8	5 (7,7)	0,37
+	39 (68,4)	4 / 8	43 (66,2)	
++	14 (24,6)	3 / 8	17 (26,2)	
Zglobovi	58 (100)	10 / 10	68 (100)	-
Kralježnica	37 (78,7)	8 / 8	45 (81,8)	0,33
Daktilitis	17 (56,7)	6 / 10	23 (60,5)	0,44
Sinovitis	19 (32,2)	2 / 5	21 (30,9)	0,71
Nokti	21 (43,8)	5 / 8	26 (47,3)	0,24
Entezitis	9 (14,3)	0	9 (12,3)	0,35
Uveitis	11 (21,6)	2 / 5	13 (21,7)	>0,99
Upalne crijevne bolesti	6 (17,8)	0	6 (10)	0,58
Zahvaćanje pluća	1 (2)	0	1 (1,7)	>0,99
Kardiovaskularne bolesti	6 (10,7)	0	6 (9,2)	0,58

*Fisherov egzakti test

U prikupljenim podacima prisutni su i drugi HLA aleli kod pacijenata, a to su: HLA B8, HLA B14, HLA 13, HLA 7, HLA 18, HLA B44, HLA B52, HLA B40, HLA B49, HLA B58. Zbog rijetkosti pojavljivanja, njihovi podaci nisu statistički značajni.

5. RASPRAVA

U ovom istraživanju obrađeni su podaci 73 pacijenta s dijagnozom psorijatičnog artritisa svih dobnih skupina i oba spola koji su liječeni bDMARD ili ciljanim sintetskim DMARD lijekovima. Radi se o presječnoj studiji s povijesnim podacima iz razdoblja 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022.

Od ukupnog broja oboljelih, uočeno je da je više oboljelih žena (57 %) u odnosu na muškarce (43 %). U preglednom radu autor Bragazzi i suradnici zaključuju da u epidemiologiji psorijatičnog artritisa nema razlike pojavljivanja kod žena i muškaraca s obzirom na ankete provedene diljem svijeta te opsežne baze podataka i registre [35]. Nasuprot tome, Andersen i Davis su obradom podataka epidemiološkog projekta Rochester pronašli veću stopu psorijatičnog artritisa kod muškaraca nego u žena [36]. U našem istraživanju našli smo veći broj žena s PsA liječenih naprednijim linijama terapije (bDMARD/tsDMARD) te je moguće da su upravo ženski pacijenti imali aktivniju bolest u odnosu na muškarce s psorijatičnim artritismom.

Obradom nalaza HLA tipizacije, utvrdili smo kako je najzastupljeniji HLA B27 (34,2 %). Po učestalosti slijede HLA B51 i HLA DRB1*16 svaki s 13,7 %. Na istraživanju provedenom na izraelskoj populaciji došlo se do zaključka da se zastupljenost određenih alela HLA s obzirom na bolest znatno razlikuje u različitim populacijama. Tako je Elkayam sa svojim suradnicima dobio nisku razinu HLA B27 pozitivnih osoba oboljelih od PsA u odnosu na bijelce [37]. Nema značajne razlike s obzirom na spol pacijenata. Gladman i suradnici nisu pronašli specifičnu razliku za spol kod HLA B27 kao ni kod drugih prisutnih HLA antigena povezanih s psorijatičnim artritismom u uzorku od 194 oboljela pacijenta [38]. Suprotno tome, Queiro i suradnici su u svom istraživanju utvrdili da je učestalost HLA B27 veća kod muških pacijenata u usporedbi s ženama oboljelima od PsA [39].

U usporedbi podtipova HLA s brojem korištenih terapija nema značajne razlike. Najviše pacijenata (57,5 %) je koristilo samo jednu terapiju što znači da je prva terapija bila najučinkovitija. 27,4 % pacijenata koristilo je dvije terapije, dok je njih 12,3 % tri i više terapije u liječenju.

Zadnja najučestalija terapija kod HLA B27 pozitivnih pacijenata je sekukinumab (15,1 %) nakon koje slijedi iksekizumab (12,3 %). Sekukinumab (Cosentyx) se smatra najsigurnijim i najučinkovitijim kratkoročnim načinom liječenja s obzirom na ostale ciljne biološke lijekove

prema studiji koja je uspoređivala učinkovitost više bioloških lijekova [40]. Ostale biološke terapije koristi mali broj bolesnika. Kod HLA B51 i HLA DRB1*16 pozitivnih oboljelih osoba nema značajne razlike u zadnjoj terapiji s obzirom na prisutnost jednog od HLA alela. Poboljšanjem simptoma zglobova i promjena na koži postiže se optimalno bolja pacijentova kvaliteta života, stoga su napori za istraživanjem kako novih lijekova tako i testiranje učinkovitosti suvremenih veliki.

S obzirom na mehanizam djelovanja najviše bolesnika (50,7 %) uzima inhibitore TNF- α , a inhibitore IL-17A uzima 27,4 % pacijenata. JAK inhibitore (inhibitori Janus kinaze) uzima samo 5,5 % pacijenata. Uočeno je da značajno više pacijenata s pozitivnim HLA B27 uzima inhibitor IL-17A, a značajno manje inhibitore TNF- α . Kod HLA B51 pozitivnih osoba najčešće je korišten TNF- α dok kod HLA DRB1*16 podjednako često su korišteni IL-17A i TNF- α . Glukokortikoide kao dodatnu terapiju koristi 57,5 % pacijenata. Ovo istraživanje pokazalo je da uzimanje glukokortikoida nema značajne razlike s obzirom na prisustvo HLA B27 kao ni drugih HLA alela.

Promjene na koži najčešća su manifestacija bolesti i to kod 92,3 % pacijenata, bolovi u zglobovima šakama prisutni su kod svih pacijenata, a promjene na noktima kod 47,3 % pacijenata. U provedenom istraživanju autora Kavanaugha također je najzastupljenija kožna psorijaza kao klinička manifestacija bolesti [41]. Kod HLA B27 pozitivnih pacijenata bolest se najviše odrazila preko blažih promjena na koži (+), promjenama na noktima, zahvaćenosti kralježnice i zglobova šake te daktilitisom. Prema autorima Bragazziju i Menisu HLA B27 pozitivni pacijenti oboljeli od PsA imaju veću vjerojatnost da će aksijalni dio tijela biti zahvaćen bolešću [35][42]. Kod većeg broja HLA B51 pozitivnih pacijenata vidljiva je zahvaćenost kralježnice i drugih zglobova, a isto vrijedi i za HLA DRB1*16 pozitivne pacijente. U vrlo malom broju pacijenata zabilježene su izvanzglobne manifestacije u smislu upalne bolesti crijeva, kao i pridruženih kardiovaskularnih poremećaja prema podacima iz dostupne medicinske dokumentacije.

Najveće ograničenje ovog istraživanja predstavlja relativno mali broj pacijenata kojem je napravljena HLA tipizacija u promatranom razdoblju zbog čega većina pacijenta s dijagnozom psorijatičnog artritisa, a bez HLA tipizacije nije uključena u istraživanje. Prednost istraživanja temelji se na detaljnom zapisivanju korištenih terapija pri čemu je moguće popratiti njihovu dinamiku, odnosno broj kao i vrstu terapije. Zabilježene su sve kliničke manifestacije pacijenata s psorijatičnim artrititisom te je utvrđena pojavnost najčešćih manifestacija.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja mogu se donijeti sljedeći zaključci:

- Psorijatični artritis koji je zahtijevao primjenu bDMARD/tsDMARD lijekova češće se javlja kod žena
- HLA B27, HLA B35 i HLA B38 češći su kod muškaraca dok su HLA B57, HLA B39 i HLA B51 učestaliji kod žena
- Kod HLA B27 pozitivnih pacijenata češće je korištena terapija inhibitorima IL-17A, dok je kod HLA B27 negativnih pacijenata češće korištena terapija inhibitorima TNF- α
- Kod HLA B51 i HLA DRB1*16 učestalija je primjena glukokortikoida u usporedbi s drugim alelima
- Nema značajne razlike u kliničkim manifestacijama s obzirom na HLA alele

7. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Ciljevi ovog istraživanja su ispitati učestalost podtipova HLA sa spolom pacijenata, ispitati povezanost podtipova HLA i korištene biološke terapije kao i glukokortikoida, zatim ispitati povezanost kliničkih simptoma pacijenata s pojedinim HLA alelima.

NACRT STUDIJE: Presječna studija s povijesnim podacima.

ISPITANICI I METODE: U istraživanje su uključeni pacijenti oboljeli od psorijatičnog artritisa, oba spola te svih dobnih skupina koji su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022. liječeni na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek. Pomoću Bolničkog informacijskog sustava Kliničkog bolničkog centra Osijek te iz arhivirane medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci pacijenata oboljelih od psorijatičnog artritisa.

REZULTATI: Od ukupno obrađena 73 pacijenta s dijagnozom psorijatičnog artritisa, 57 % je oboljelih žena, dok je muškaraca 43 %. Najzastupljeniji je HLA B27 (34,2 %) zatim HLA B51 i HLA DRB1*16 svaki s 13,7 %. Najviše pacijenata koristilo je samo jednu terapiju (57,5 %), a najučestalija terapija kod HLA B27 pozitivnih pacijenata je sekukinumab (Cosentyx) (15,1 %). S obzirom na mehanizam djelovanja najviše bolesnika (50,7 %) uzima inhibitore TNF- α , a inhibitore IL-17A uzima 27,4 % pacijenata. Glukokortikoidi su se primjenjivali u 57,5 % pacijenata, od kojih deksametazon je vodeći (37 %). Svi pacijenti su imali zglobne tegobe, a od ostalih manifestacija najčešće su promjene na koži i to kod 92,3 % pacijenata, a promjene na noktima kod 47,3 % pacijenata.

ZAKLJUČAK: U našem istraživanju aktivni psorijatični artritis koji zahtijeva bDMARD češće se javlja kod žena. HLA B27, HLA B35 i HLA B38 učestaliji su kod muškaraca dok su HLA B57, HLA B39 i HLA B51 kod žena. Terapija inhibitorima IL-17A češće je korištena kod HLA B27 pozitivnih osoba. Kod HLA B27 negativnih je terapija inhibitorima TNF- α . Kod HLA B51 i HLA DRB1*16 učestalija je primjena glukokortikoida u usporedbi s drugim alelima. Nije bilo značajne razlike u kliničkim manifestacijama s obzirom na HLA alele.

KLJUČNE RIJEČI: spondilartritis; psorijatični artritis; biološka terapija; HLA

8. SUMMARY

The association of HLA system and clinical features of psoriatic arthritis

OBJECTIVES: The objectives of this study are to investigate the correlation between HLA subtypes and patients' gender, to explore the potential link between HLA subtypes and the utilization of biological therapy and glucocorticoids, and finally, to assess the relationship between patients' clinical symptoms and specific HLA alleles.

STUDY DESIGN: Cross-sectional study with historical data

PARTICIPANTS AND METHODS: The study encompassed individuals with psoriatic arthritis, spanning all genders and age ranges, who were treated between January 1, 2017, and December 31, 2022, at the Department of Rheumatology, Clinical Immunology, and Allergology, University Hospital Center Osijek. Data retrieval was facilitated through the Hospital Information System of the University Hospital Center Osijek and archived medical records of patients diagnosed with psoriatic arthritis.

RESULTS: Out of the 73 patients treated for psoriatic arthritis, 57 % are female, and 43 % are male. The predominant HLA subtype observed is HLA B27 (34,2 %), followed by HLA B51 and HLA DRB1*16, each accounting for 13,7 %. The majority of patients (57,5 %) undergo monotherapy, with Cosentyx being the most frequently prescribed medication among HLA B27 positive patients (15,1 %). TNF- α inhibitors are the most commonly utilized therapeutic agents, accounting for 50,7 % of cases, while 27,4 % receive IL-17A inhibitors. Glucocorticoids are prescribed to 57,5 % of patients, with dexamethasone being the most commonly used (37 %). Skin manifestations are observed in 92,3 % of patients, while nail changes are present in 47,3 % of cases.

CONCLUSION: Psoriatic arthritis exhibits a higher prevalence among women. HLA B27, HLA B35, and HLA B38 are more prevalent in men, whereas HLA B57, HLA B39, and HLA B51 are predominant in women. IL-17A inhibitor therapy was more commonly administered to individuals positive for HLA B27. Conversely, TNF- α inhibitor therapy is more common for those negative for HLA B27. Glucocorticoid usage is more prevalent in individuals with HLA B51 and HLA DRB1*16 compared to other alleles. However, no significant discrepancy in clinical manifestations was noted across different HLA alleles.

KEY WORDS: spondyloarthritis; psoriatic arthritis; biological therapy; HLA

9. LITERATURA

1. Grazio S. Klasifikacija i dijagnoza aksijalnih spodiloartritisa - Povijest, sadašnje stanje i perspektive. *Reumatizam*. 2016;63(1):1-17.
2. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o.; 2008.
3. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):441-76.
4. Ronneberger M, Schett G. Pathophysiology of Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(5):416-20.
5. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):1665.
6. Laktašić-Žerjavić N, Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Epidemiologija psorijatičnog artritisa i klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis. *Reumatizam*. 2017;64(1):8-16.
7. Jung-Tai L, Horng-Ming Y, Shyun-Yeu L, Kow-Tong C. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop*. 2014;185(4):537-43.
8. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018;45(2):271-287.
9. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545-68.
10. Zoching J, Smith EUR. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):747-56.
11. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 Axis in Psoriatic Arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):496-502.
12. Novak S, Zekić T. Patogeneza psorijatičnog artritisa. *Reumatizam*. 2017;64(1):17-21.
13. Queiro R, Morante I, Cabezas I, Acasuso B. HLA B-27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):221-9.
14. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Toloza SMA, i sur. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):664-7.

15. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, i sur. HLA Associations Reveal Genetic Heterogeneity in Psoriatic Arthritis and in the Psoriasis Phenotype. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1134-44.
16. Generali E, Scire CA, Favalli EG, Selmi C. Biomarkers in psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(6):651-60.
17. Sukhov A, Adamopoulos IE, Maverakis E. Interactions of the immune system with skin and bone tissue in psoriatic arthritis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(1):87-99.
18. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(3):153-166.
19. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CEM, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(5):672-6.
20. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? IL-23/IL-17. *Autoimmun Rev.* 2017;16(1):10-15.
21. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concept of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):115.
22. Sankowski AJ, Lebkowska UM, Cwikla J, Walecka I, Walecki J. Psoriatic arthritis. *Pol J Radiol.* 2013;78(1):7-17.
23. Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, Aletaha L. An overview of psoriatic arthritis-epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(21-22):791-795.
24. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):325-34.
25. Krstulović DM, Šimac P. Komorbiditeti u psorijatičnom artritisu. *Reumatizam.* 2017;64(1):37-42.
26. Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):677-98.
27. Scriffignano S, Perrotta FM, De Socio A, Lubrano E. Role of comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(1):3-10.

28. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun.* 2017;76:21-37.
29. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriasis arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):1-19.
30. Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grubišić F, i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama. *Reumatizam.* 2017;64(2):71-87.
31. Bruner V, Atteno M, Spano A, Scarpa R, Peluso R. Biological therapies for spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(3):92-101.
32. Azuaga AB, Ramirez J, Canete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Target Therapies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4901.
33. Poljičanin A, Vlak T. Nefarmakološko liječenje psorijatičnog artritisa. *Reumatizam.* 2017;64(1):72-78.
34. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(5):405-417.
35. Bragazzi NL, Bridgwood C, Watad A, Damiani G, McGonagle D. Sex-Based Medicine Meets Psoriatic Arthritis: Lessons Learned and to Learn. *Front Immunol.* 2022;13(849560):1-7.
36. Andersen LK, Davis MDP. Sex Differences in the Incidence of Skin and Skin-Related Diseases in Olmsted County, Minnesota, United States. and a Comparison With Other Rates Published Worldwide. *Int J Dermatol.* 2016;55(9):939-55.
37. Ori E, Segal R, Caspi D. Human leukocyte antigen distribution in Israeli patients. *Rheum Int.* 2004;24(2):93-97.
38. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell V. Psoriatic Spondyloarthropathy in Men and Women: A Clinical, Radiographic, and HLA Study. *Clin Invest Med.* 1992;15(4):371-5.
39. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinture T, Lopez-Lagunas I. Comparative Analysis of Psoriatic Spondyloarthropathy Between Men and Women. *Rheum Int.* 2001;21(2):66-68.

40. Wu D, Jue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology*. 2018;57(3):563–571.
41. Kavanaugh A, Gottlieb A, Morita A, Merola JF, Lin CY, Birt J, i sur. The contribution of joint and skin improvements to the health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of two randomised controlled studies. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1215-1219.
42. Menis J, Doussierre M, Touboul E, Barbier V, Sobhy-Danial JM, Fardellone P, i sur. Current characteristics of a population of psoriatic arthritis and gender disparities. *Journal of Clinical and Translational Research* 2023;9(2):84-92.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Klara Erceg

Datum rođenja: 23. 07. 1998.

Mjesto rođenja: Makarska

E-mail: klaraerceg777@gmail.com

Obrazovanje

- 2021.-2024. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni diplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika
- 2017.-2020. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Split, sveučilišni preddiplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika
- 2013.-2017. Opća gimnazija „fra Andrija Kačić Miošić“ Ploče
- 2005.-2013. Osnovna škola „Vladimira Nazora“ Ploče

Nagrade i priznanja

- Pročelnikova nagrada za najbolji prosjek u akademskoj godini 2017./18. za preddiplomski studij Medicinsko laboratorijske dijagnostike u Splitu
- Pročelnikova nagrada za izniman završni rad na preddiplomskom studiju Medicinsko laboratorijske dijagnostike u Splitu