

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Katarina Radobuljac

ULOGA PSIHOSOCIJALNIH ČIMBENIKA U NASTANKU PSORIJAZE

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Katarina Radobuljac

ULOGA PSIHOSOCIJALNIH ČIMBENIKA U NASTANKU PSORIJAZE

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Marija Kaštelan, redoviti profesor u trajnom zvanju

Diplomski rad ocijenjen je dana 14. lipnja 2017. u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u

Rijeci pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Ines Brajac
2. Izv.prof.dr.sc. Larisa Prpić Massari
3. Doc.dr.sc. Sandra Peternel

Rad sadrži 39 stranica, 2 slike, 69 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Mariji Kaštelan, na stručnom vodstvu, strpljenju i susretljivosti tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Od srca zahvaljujem obitelji i prijateljima, koji su svojom potporom i razumijevanjem ovih šest godina fakultetskog obrazovanja učinili nezaboravnim i prepunim lijepih uspomena.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	SVRHA RADA.....	2
3.	PSORIJAZA	3
3.1.	Epidemiologija psorijaze	3
3.2.	Nasljeđivanje psorijaze	3
3.3.	Imunopatogeneza psorijaze	5
3.4.	Provocirajući čimbenici	6
3.5.	Klinička slika.....	7
4.	KONCEPT PSIHO-SOMATIKE U RAZVOJU BOLESTI	10
4.1.	Psorijaza kao psihosomatska bolest.....	11
4.2.	Patofiziologija stresa.....	12
5.	PSIHO-SOCIJALNI ČIMBENICI U NASTANKU PSORIJAZE	15
5.1.	Stresni životni događaji	15
5.2.	Psorijaza i teorija privrženosti	16
5.3.	Psorijaza i osobine ličnosti	17
5.4.	Uloga društvene podrške u psorijazi	18
6.	PSIHIJATRIJSKI KOMORBIDITETI U PSORIJAZI	19
6.1.	Psorijaza i anksioznost.....	19
6.2.	Psorijaza i depresija	20
6.3.	Psorijaza i suicidalnost	21

6.4.	Psorijaza i aleksitimija.....	22
7.	TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U PSORIJAZI	23
7.1.	Psihoterapija u liječenju psorijaze	24
7.2.	Psihofarmakoterapija u liječenju psorijaze.....	25
8.	RASPRAVA	26
9.	ZAKLJUČCI.....	28
10.	SAŽETAK	30
11.	SUMMARY	31
12.	LITERATURA	32
13.	ŽIVOTOPIS	39

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

HPA osovina – hipotalamičko-pituitarna-adrenalna osovina

SAM sustav – simpatičko-adrenalni medularni sustav

HLA – engl. *Human leukocyte antigens*

TCR – T-stanični receptor

PSORS – engl. *Psoriasis Susceptibility*

CD – engl. *Cluster of differentiation*

IL – Interleukin

IFN- γ – interferon gama

TNF- α – čimbenik nekroze tumora alfa (engl. *Tumor necrosis factor alpha*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. *Human immunodeficiency virus*)

tzv. – takozvani

CRH – kortikotropin oslobađajući hormon (engl. *Corticotropin-releasing hormone*)

ACTH – adrenokortikotropni hormon (engl. *Adrenocorticotropic hormone*)

NGF – čimbenik rasta živaca (engl. *Nerve growth factor*)

CGRP – peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *Calcitonin gene related peptide*)

VIP – vazoaktivni peptid

ATP – adenzin-5-trifosfat

Th-17 – pomoćnički T-limfociti 17 (engl. *T helper 17 cells*)

CRH-Rs – engl. *Corticotropin-releasing hormone receptors*

CLA – engl. *Cutaneous lymphocyte-associated antigen*

NK – prirodno ubilačke stanice (engl. *Natural killer cells*)

npr. – na primjer

dr. – drugo

sur. – suradnici

KBT – kognitivno-bihevioralna terapija

MBCT – kognitivna terapija usredotočene svjesnosti (engl. *Mindfulness based cognitive therapy*)

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective serotonin reuptake inhibitors*)

1. UVOD

Psorijaza (lat. *psoriasis*) je kronično recidivirajuća imunološki posredovana sustavna bolest kože obilježena eritematoskvamoznim lezijama na koži, vlasištu i noktima. Bolest često zahvaća i zglobove u vidu psorijatičnog artritisa koji se pojavljuje u približno 30% bolesnika, a mogu biti zahvaćeni i mnogi drugi organski sustavi (1). Obilježena je hiperproliferacijom i poremećenom diferencijacijom keratinocita te infiltracijom dermisa/epidermisa upalnim stanicama, ponajprije limfocitima T i neutrofilima (2).

Još od antičkog doba psorijaza predstavlja dijagnostički i terapijski izazov za kliničare, koji su je svojedobno poistovjećivali s leprom, ekcemima te ostalim upalnim dermatozama. Samo ime bolesti dolazi od grčke riječi „psora“ što označava svrbež, i danas znamo da je svrbež jedan od ključnih simptoma psorijaze (3). Krajem 18. stoljeća Willan (1757.-1812.) daje točniji opis psorijaze, a stoljeće kasnije Hebra (1816.-1880.) odjeljuje psorijazu od ostalih sličnih bolesti (3,4).

Usljed neosporivog utjecaja psiholoških i somatskih čimbenika u nastupu bolesti, odnosno svakom sljedećem pogoršanju bolesti, psorijaza se danas svrstava u psihosomatske, stresom uvjetovane poremećaje. Etiopatogeneza međudjelovanja psihološkog stresa i psorijaze uključuje periferni živčani sustav, hipotalamičko-pituitarnu-adrenalnu osovinu (HPA), simpatičko-adrenalni medularni sustav (SAM) kao i imunološki posredovane putove (5).

2. SVRHA RADA

Svrha rada je na temelju dostupne literature prikazati značajke psorijaze kao psihosomatske, stresom uzrokovane bolesti, te naglasiti važnost psihosocijalnih čimbenika u nastajanju i pogoršanju iste.

Također, naglasak je i na postojanju značajnih psihijatrijskih komorbiditeta te neophodnosti biopsihosocijalnog pristupa bolesti i liječenju.

3. PSORIJAZA

3.1. Epidemiologija psorijaze

Psorijaza zahvaća od 1-3% svjetske populacije odnosno riječ je o oko 125 milijuna oboljelih osoba. Incidencija i prevalencija pokazuju značajnu varijabilnost s obzirom na geografski položaj i dob ispitivane populacije. Povećana učestalost zabilježena je u zemljama koje su udaljenije od ekvatora, ponajprije zahvaća ljude bijele rase, a razlike među spolovima nisu značajne (6). Iako se bolest može pojaviti u bilo kojoj dobi, rijetko se pojavljuje prije 10. godine te pokazuje bimodalnu distribuciju s povećanom učestalošću između 18. i 22. godine te 50. i 69. godine života (7). Prevalencija u djece varira od 0% (Tajvan) do 2,1% (Italija), a u odraslih od 0,91% (Sjedinjene Američke Države) do 8,5% (Norveška) (6).

Prema rezultatima istraživanja iz 1989. godine, prevalencija psorijaze u Republici Hrvatskoj iznosi 1.55% odnosno riječ je o 68-70 000 oboljelih osoba (8).

3.2. Nasljeđivanje psorijaze

Na važnost genetskih čimbenika u nastanku psorijaze ukazala je opetovana pojavnost bolesti u pojedinim obiteljima. Zapaženo je da približno 40% bolesnika sa psorijazom ili psorijatičnim artritismom imaju rođaka u prvom koljenu s istom bolešću (9). Nadalje, istraživanja oboljelih blizanaca pokazala su da kod monozigotnih blizanaca postoji veća podudarnost u pojavnosti psorijaze nego kod dizigotnih (90% naprema 30%) (2). Također, studije genoma oboljelih identificirale su višestruke specifične lokuse za psorijazu, od kojih mnogi sadrže gene koji sudjeluju u regulaciji imunološkog sustava (7). Odavno je primijećeno

da se određeni antigeni HLA sustava (od engl. *Human leukocyte antigens*) u osoba sa psorijazom pojavljuju znatno češće nego kod ostatka populacije.

HLA je glavni kompleks gena tkivne podudarnosti u čovjeka i smješten je na kraćem kraku šestog kromosoma 6p21. Kodira molekule na staničnoj površini specijalizirane za predočavanje antigena T-staničnim receptorima (TCR) na limfocitima T (10). Podložni geni kandidati za razvoj psorijaze unutar HLA sustava nazivaju se PSORS (od engl. *Psoriasis Susceptibility*) (2). Russel je još 1972. uočio povećanu učestalost HLA-B17 i HLA-B13 u oboljelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu skupinu. Posebno je istaknut HLA-Cw6 koji se smatra najvažnijim alelom povezanim s visokim rizikom pojavljivanja psorijaze, ranijim nastupom bolesti i povećanom pojavnosti eruptivne psorijaze (11, 12).

Uzimajući u obzir povezanost s određenim alelima HLA i životnom dobi u kojoj se bolest prvi put pojavila, definirana su dva tipa nepustulozne psorijaze:

- Tip 1 obilježen je pojavom bolesti prije 40. godine života, značajno je obiteljsko pojavljivanje, povezan je s HLA-Cw6, HLA-B13, HLA-DR7, i pojavljuje se u dvije trećine bolesnika

- Tip 2 obilježen je kasnijim pojavljivanjem, obično poslije 40. godine, obiteljska pojavnost je rijetka, a povezanost s HLA sustavom slabo izražena (2)

Psorijaza, poput ostalih multifaktorski uvjetovanih nasljednih bolesti, nije urođena nego se pojavljuje tijekom života na temelju naslijeđene sklonosti. S obzirom na tu činjenicu, razlikuje se:

- latentna ili genotipska psorijaza (genetička podložnost je nazočna, ali osoba je bez kliničkih simptoma)

- subklinička ili genofenotipska (biokemijskim metodama je moguće dokazati promjene u epidermisu, ali kliničkih simptoma i dalje nema)

- manifestna ili fenotipska psorijaza (bolest je u potpunosti razvijena) (2)

3.3. Imunopatogeneza psorijaze

Iako do danas imunopatogenetski mehanizmi nastanka psorijaze nisu u potpunosti razjašnjeni, smatra se da je psorijaza nasljedni poremećaj proliferacije keratinocita posredovan limfocitima T. Točan mehanizam započinjanja psorijatičnog procesa nije poznat, no pretpostavlja se da je hiperproliferacija epidermisa u psorijazi posljedica neodgovarajuće imunoreakcije na još nedovoljno definiran dermalni, epidermalni ili cirkulirajući antigen (streptokokni M protein, antigen rožnatog sloja epidermisa, retrovirusni protein) te da su pokretač psorijatičnog procesa limfociti T koji prethode hiperproliferaciji keratinocita (2,13).

Upalni stanični infiltrat u aktivnoj psorijačnoj promjeni sastoji se ponajviše od pomoćničkih CD4⁺ limfocita (od engl. *Cluster of differentiation 4*), i to u dermisu, dok u fazi regresije prevladavaju citotoksični CD8⁺ limfociti koji su u neposrednoj blizini dendritičkih izdanaka Langerhansovih stanica (13). Glavnu ulogu u procesu održavanja i nastanku psorijatičnog procesa ima interakcija keratinocita i limfocita koordinirana raznim citokinima. Nakon šta su aktivirani, limfociti T luče brojne citokine – interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-8, interferon gama (INF- γ), koji kaskadno aktiviraju sve veći broj limfocita te potiču nakupljanje neutrofila u epidermisu i hiperproliferaciju keratinocita. Keratinociti također imaju sposobnost lučenja citokina [IL-1, IL-6, IL-8, čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- α , od engl. *Tumor necrosis factor alpha*)] kojima utječu na vlastitu hiperproliferaciju, a u isto vrijeme potiču aktivaciju i dotok limfocita T te pojačavaju ekspresiju adhezijskih molekula za iste na drugim keratinocitima i endotelnim žilnim stanicama (2,13).

Ključna razlika između psorijatične i normalne imunoreakcije leži u vremenskom trajanju imunosnog procesa. Za razliku od normalne imunoreakcije u kojoj se antigen uklanja, a tek mali broj limfocita T s memorijom ostaje u cirkulaciji, u psorijazi je, unutar zahvaćenih područja kože, reakcija trajna (2).

3.4. Provocirajući čimbenici

Uz genetsku predispoziciju, važnu ulogu u nastanku psorijaze imaju i razni egzogeni i/ili endogeni provocirajući čimbenici. Mehaničke ozljede epidermisa kod predisponiranih osoba mogu potaknuti pojavu psorijaze. Takva pojava psorijatične promjene na mjestu prethodne traume naziva se Kobnerov fenomen ili izomorfni podražajni učinak. Također, razni psihološki čimbenici i stres također mogu pokrenuti psorijatični proces. Smatra se da stres potiče i pogoršava psorijazu u 37-78% oboljelih (14). Psorijaza je nadalje povezana s pretilošću i povećanim indeksom tjelesne mase u odraslih i djece (7). Nova saznanja upućuju da pretilost, odnosno povećana razina proupalnih citokina uključujući i $\text{TNF-}\alpha$ u tkivima ili serumu, može doprinijeti razvoju težeg oblika bolesti (7,15). Istraživanja su pokazala da aktivni ili bivši pušači imaju veću sklonost nastanku bolesti nego osobe koje nisu pušači (16).

Pogoršanje psorijaze uzrokuju i razni lijekovi, od kojih se najčešće spominju beta blokatori, litij i antimalarici (7). Infekcije, kako bakterijske tako i virusne, također mogu biti povezane s pojavom ili pogoršanjem psorijaze. Česta je pojava eruptivne psorijaze dva do tri tjedna nakon streptokokne upale grla ili faringitisa. Provocirajući čimbenik također može biti i infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) (2,7). Nadalje, u usporedbi s ostatkom populacije zloraba alkohola češća je u bolesnika sa psorijazom, a ista je povezana s povećanim rizikom za razvoj ili nastanak bolesti (7, 17).

3.5. Klinička slika

Iako se psorijaza može očitovati širokim spektrom raznih kožnih manifestacija, temeljne promjene uključuju eritem, zadebljanje i ljuškanje. Veličina lezije varira od nekoliko milimetara pa sve do dvadesetak centimetara, rubovi su obično okrugli, ovalni ili policiklični. Bilo koja regija tijela može biti zahvaćena promjenama, no ponajprije su to koljena, laktovi, lumbosakralni predio, skalp i perineum (7,18).

Kronična stacionarna psorijaza (*psoriasis vulgaris*) najčešći je klinički oblik bolesti. Pacijenti obično imaju simetrično raspoređene eritroskvamozne plakove, koji su slabije ili jače infiltrirani, oštro ocrtani, veličine kovanog novca (*psoriasis nummularis*) ili veći (*psoriasis in placibus*). Plakovi mogu međusobno konfluirati te tvoriti veća žarišta koja ponekad podsjećaju na zemljovid (*psoriasis geographica*). Predilekcijska mjesta ovog oblika bolesti su koljena, laktovi, vlasište, periumbilikalni, retroaurikularni i lumbalni predio. Plakovi su najčešće asimptomatski, iako se neki oboljeli žale na svrbež (2).



Slika 1. Kronična stacionarna psorijaza

Izvor: Kaštelan M, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka



Slika 2. Kronična stacionarna psorijaza

Izvor: Kaštelan M, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka

Eruptivna psorijaza (*psoriasis guttata*) obilježena je naglom pojavom višestrukih psorijatičnih papula i plakova, obično manjih od jednog centimetra u promjeru, a erupciji često prethodi streptokokna infekcija gornjih dišnih putova (2,7).

Eritrodermijska psorijaza (*psoriasis erythrodermica*) oblik je psorijaze obilježen generaliziranim eritemom i sitnim pitirijaziformnim ljuštenjem. Kod ovog oblika psorijaze postoji veliki rizik od komplikacija povezanih s gubitkom funkcionalne barijere, poput infekcije, sepse, elektrolitnog disbalansa, te gubitka topline (2,19).

Pustulozna psorijaza (*psoriasis pustulosa*) oblik je psorijaze koji može imati po život opasne komplikacije. Histološki se vide izražene upalne promjene, sklonost eksudaciji te mikroskopski vidljivi mikroapscesi (tzv. Munroovi mikroapscesi) koji se klinički očituju kao makroskopski vidljive sterilne pustule. Postoji više kliničkih oblika pustulozne psorijaze: generalizirana pustulozna, vulgarna psorijaza s pustulama i lokalizirana pustulozna (palmoplantarna pustulozna, acrodermatitis continua suppurativa) psorijaza (2,7).

Inverzna psorijaza odnosi se na pojavu promjena u intertriginoznim predjelima, uključujući ingvinalnu, perinealnu, genitalnu, interglutealnu, aksilarnu ili submamarnu regiju.

Psorijaza vlasišta (*psoriasis capillitii*) očituje se oštro ocrtanim eritroskvamozim žarištima u vlasištu (2).

Psorijaza dlanova i stopala očituje se ragadama, deskvamacijom i hiperkeratozom u predjelu dlanova i stopala (2).

Psorijaza noktiju najčešće se pojavljuje nakon početka kožnih promjena, iako ponekad može biti i jedini znak bolesti. Mogu biti zahvaćena matica nokta, nokatna ploča ili paronihijalni predio (2).

4. KONCEPT PSIHO-SOMATIKE U RAZVOJU BOLESTI

Psiha i tijelo su neraskidivo povezani. Praktični i znanstveni pristup toj činjenici nije oduvijek bio isti; od starogrčkog, holističkog Hipokratovog pristupa mijenjao se preko Decartesova dualističkog razmišljanja sve do Freudova revolucionarnog povezivanja tijela i psihe. Dvadeseto stoljeće je razdoblje velikog napretka psihosomatske medicine, te od istraživanja Roberta Adera, jednog od začetnika psihoneuroimunologije, 70-ih godina, zapadna medicina počinje prihvaćati koncept povezanosti uma i tijela (20,21). Danas se smatra da tjelesna bolest uvelike utječe na psihičko stanje, kao i da psihološki čimbenici imaju značajan utjecaj na razvoj gotovo svih oboljenja. Moderna medicina uzima u obzir da je većina bolesti multifaktorijalna, nastala međudjelovanjem raznih čimbenika koji su djelovali na pojedinca tijekom života (22).

Psihosomatika se bavi proučavanjem i razumijevanjem psihologije i fiziologije te njihovim međusobnim odnosima. Izraz „psihosomatika“ označava visceralni odgovor bolesnika na emocije, kojih je dijelom svjestan, dijelom nesvjestan (20).

Osnovu psihosomatike zapravo čini „jezik organa“. Mac Lean je još 1973. godine smatrao da se kod osoba s takvim poremećajima emocije ne iskazuju riječima, preko dijela mozga zaduženog za riječi (neokorteksa), već nalaze put preko neuroendokrinih i autonomnih putova te se prevode u „jezik organa“ (20). Istraživanja Davidsona i Schwartza 1983. godine pokazala su da kod pacijenata s potiskujućim strategijama suočavanja postoji oštećenje prijenosa emocionalnih informacija iz desne hemisfere u lijevu. Prema tom modelu „interhemisferičnog deficita“, emocijama nabijen sadržaj „odrezan“ je od lijeve hemisfere koja je odgovorna za govorno izražavanje, te se prijenos odvija alternativnim kanalima preko autonomnih i kortikotropinskih putova. Na taj način negativne emocije i anksioznost nalaze izlaz kroz somatske simptome (20).

Tijekom psihološkog razvoja djeteta s vremenom napušta visceralno ponašanje te razvija sekundarni proces simbolizacije, mišljenje, komunikaciju i motornu koordinaciju, a agresivna i libidna energija bivaju neutralizirane. Psihosomatske bolesti rezultat su regresije i vraćanja na primarni proces, a osoba na stres reagira visceralnom i autonomnom hiperreaktivnošću. (23).

4.1. Psorijaza kao psihosomatska bolest

Danas se razlikuju tri skupine psihodermatoloških poremećaja: psihosomatski poremećaji, primarno psihijatrijski (psihogeni) poremećaji i sekundarno psihijatrijski poremećaji. Psorijaza se svrstava u psihosomatske, stresom uvjetovane poremećaje, zbog neosporivog utjecaja i psiholoških i somatskih faktora u javljanju ili pogoršanju bolesti. Iako se smatra da stres kao takav nije odgovoran za sam nastanak bolesti, smatra se da je pogoršava i potiče (22).

Nasljedna predispozicija, rana životna iskustva, trenutačna situacija u kojoj se osoba nalazi – sve su to čimbenici koji utječu da upravo koža bude organ rasterećenja intrapsihičkih konflikata (23). Imajući u vidu psihosomatsku problematiku bolesti, te s obzirom na individualnu reakciju bolesnika na stres, razlikujemo *non-respondere* i *respondere* – osobe kod kojih stres ne predstavlja značajan poticajni čimbenik te osobe kod kojih stres predstavlja značajan okidač (22). U literaturi se opisuje raspon od 37-78 % *stres respondera* kod oboljelih od psorijaze (14).

Život s psorijazom, kroničnom, mutilirajućom bolesti, povezanom sa socijalnom stigmom, niskim samopoštovanjem, anksioznošću i depresijom, rezultira stresom (5). Stres u psorijazi može biti uzrokovan samom bolešću ili vanjskim psihosocijalnim uzrocima kao što su žalovanje, stres na poslu, obiteljski, financijski te mnogi drugi problemi. Smatra se da stres

uzrokovan samom psorijazom, te psihosocijalan stres odgovoran za pogoršanje iste, čine dvosmjernu interakciju koja može dovesti do nastanka začaranog kruga (24).

Istraživanja su pokazala da *stres responderi* imaju teži oblik psorijaze u emocionalno nabijenima područjima tijela, poput vlasišta, lica, vrata, podlaktica, šaka i genitalnog područja, dok ukupni postotak zahvaćenosti tijela nije značajno promijenjen (25). Smatra se da stres, osim što predstavlja značajan faktor za pogoršanje psorijaze, također može utjecati na trajanje liječenja, tako da *stres responderi* češće pokazuju potrebu za duljom kontinuiranom terapijom (26).

4.2. Patofiziologija stresa

Etiopatogeneza međudjelovanja psihosocijalnog stresa i psorijaze uključuje hipotalamičko-pituitarnu-adrenalnu (HPA) osovinu, simpatičko-adrenalni medularni (SAM) sustav, sastavnice imunološkog sustava kao i utjecaj raznih neuropeptida otpuštenih iz perifernih senzornih vlakana.

Kao odgovor na stresne signale dolazi do aktivacije središnje HPA osovine te se iz hipotalamusa otpušta kortikotropin oslobađajući hormon (CRH, od engl. *Corticotropin-releasing hormone*), koji potiče lučenje adrenokortikotropnog hormona (ACTH, od engl. *Adrenocorticotropic hormone*) iz adenohipofize (27). CRH također aktivira noradrenergične puteve u *locusu ceruleusu* moždanog debla rezultirajući sekrecijom noradrenalina iz perifernih živčanih završetaka te također i lučenjem noradrenalina i adrenalina iz srži nadbubrežne žlijezde (28). ACTH regulira sekreciju glukokortikoida, uključujući i kortizola, iz nadbubrežne žlijezde. Kortizol ima značajno protuupalno djelovanje, te u stanjima intenzivnog stresa osigurava organizmu dovoljnu količinu energije. Noradrenalin je glavni neurotransmiter simpatičkog živčanog sustava koji inervira razna tkiva, uključujući i kožu

(29). Više autora je u koži dokazalo prisutnost periferne HPA osovine, koja može koordinirati i podesiti periferne stresne odgovore zajedno s centralnom osovinom (29). Vezu između živčanog sustava, stresa i psorijaze predložio je Farber podržan činjenicom da psorijaza ima simetričnu distribuciju na tijelu te da se lezije ponekad povuku s denerviranih područja (30).

Živčani i imunološki sustav usko su povezani interakcijama različitih neuropeptida i neurotransmitera kao poveznicama između ta dva sustava. Neurotransmitere i neuropeptide oslobađaju živčana vlakna koja inerviraju kožu te time utječu na mastocyte i Langerhansove stanice u njihovoj neposrednoj blizini (31). Psorijatični plakovi u osoba s visokom razinom psihološkog stresa sadržavali su povećane koncentracije čimbenika rasta živaca (NGF, od engl. *Nerve growth factor*) koji ima brojne biološke utjecaje poput poticanja „klijanja“ aksona peptidergičnih i simpatičkih neurona, poticanja unakrsnog dijaloga između neuralnih stanica, glije i imunoloških stanica te olakšavanje monocitne/makrofagne migracije putem vaskularnog endotela (32,33).

Kao odgovor na stres u dermis se također luči peptid povezan s kalcitoninskim genom (CGRP, od engl. *Calcitonin gene related peptide*), supstancija P i vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) (34). Kod nekih *stres respondera* uočile su se niže koncentracije kortizola u krvi, te postoji mišljenje da HPA osovina kod takvih pacijenta nije djelotvorna. Suprotno tome, postoji mišljenje i da reaktivnost HPA osovine nije povezana s psihopatološkim i imunološkim parametrima kod psorijaze (29,35).

U stresnim uvjetima, aktivacija simpatičkog živčanog sustava može potaknuti lučenje noradrenalina, kao i njegovog kotransmitora adenzin-5-trifosfata (ATP) iz živčanih vlakana u blizini dermalnih krvnih žila, te inducirati oslobađanje IL-6 iz stanica endotela. IL-6 je proupalni citokin koji zatim potiče razvoj pomoćničkih T-limfocita 17 (Th-17), jednih od ključnih stanica za nastanak psorijatičnog žarišta (36).

Posebna važnost pridaje se i ekspresiji CRH i CRH-receptora (CRH-Rs, od engl. *Corticotropin-releasing hormone receptors*) u psorijatičnim lezijama, uslijed njihove važne pro- i protu- upalne uloge, iako postoje dvojbeni nalazi u literaturi (37).

Aktivacija simpatičkog sustava tijekom stresa također uzrokuje promijenjenu raspodjelu leukocita u koži zahvaćenoj psorijazom. Kod psorijatičara je primijećena povišena serumska koncentracija CLA (od engl *Cutaneous lymphocyte-associated antigen*) limfocita T i prirodnoubilačkih stanica (NK, od engl *Natural killer cells*). Budući da aktivacija T stanica prethodi epidermalnim promjena, ovi nalazi su od možebitnog značaja. Također, kao odgovor na stres u oboljelih je utvrđena i povišena razina cirkulirajućih CD4+ stanica. I taj je nalaz od velikog značaja s obzirom da infiltracija kože monocitima i CD4+ limfocitima igra važnu ulogu u imunopatogenezi psorijaze (38).

5. PSIHOSOCIJALNI ČIMBENICI U NASTANKU PSORIJAZE

Poveznica između psihosocijalnih stresora i bolesti je kompleksna; na nju utječu priroda, broj i trajanje stresora, kao i biološka podložnost osobe (genetika, konstitucija), društveno okruženje u kojem se stresor javlja te osobine ličnosti. Smatra se da pojedinac stječe ili nasljeđuje biološku slabost koja određuje način biološko-psihološkog međuodnosa u načinu autonomne aktivnosti usmjerene prema nekom organu u tijelu (22,39).

5.1. Stresni životni događaji

Istraživanja su pokazala da bolesnici sa psorijazom imaju znatno više negativnih životnih iskustva u ranom djetinjstvu, adolescenciji i odrasloj dobi u usporedbi s kontrolnom skupinom, te znatno manje pozitivnih životnih iskustava u školskoj dobi i adolescenciji (23).

Psihičke traume i emocionalno zanemarivanje tijekom ranog djetinjstva mogu imati značajan utjecaj na psihološki razvoj pojedinca. Smatra se da iste mogu dovesti do disocijacije ili konverzije emocionalnih simptoma u somatske, koji se reflektiraju na koži. Upravo koža, kao najvidljiviji organ, kod somatizirajućih pacijenta s neodgovarajućim psihološkim samouvidom, može predstavljati svojevrsno platno preko kojeg se izražava emocionalni distress. Gledajući iz biološke perspektive, stres u djetinjstvu može biti uzrok dugotrajnih promjena u organizmu, povećavajući biološku ranjivosti na stresore i potičući pojavu psihosomatskih bolesti, među ostalima i psorijaze (40).

Primijećeno je da su oboljeli od psorijaze često od rane dobi izloženi traumama uzrokovanoj alkoholizmom u obitelji. Također, istraživanja su pokazala povećanu učestalost alkoholizma i pušenja upravo u psorijatičara, što se djelomično objašnjava navedenim obiteljskim okolnostima (41).

Rezultati istraživanja u Crnoj Gori pokazali su da su, u usporedbi s kontrolnom skupinom, psorijatičari znatno više navodili pojavnost stresnih događaja zajedno, kao i prvih 25 s Paykelove skale životnih događaja, koji predstavljaju najstresnije događaje (42). Oboljeli su ponajprije navodili četiri stresna događaja u godini koja je prethodila pojavi bolesti: smrt člana obitelji, smrt bliskog prijatelja, razvod te promjena uvjeta rada (43).

Osim kod odraslih, stres utječe i na pojavu psorijaze kod djece. Stresni životni događaji, izloženost duhanskom dimu u okolišu i životnom prostoru te visoki indeks tjelesne mase (ITM) pokazali su se čimbenicima rizika za pojavu psorijaze u dječjoj dobi (44).

Rezultati nekih istraživanja nisu podržali uvjerenje o povezanosti stresa i pogoršanja psorijaze, iako nisu ni isključili tu mogućnost. Smatra se da nisu uzeti u obzir različiti oblici stresa kao potencijalni okidači te drugi klinički oblici psorijaze osim vulgarne psorijaze, koji mogu biti i osjetljiviji na stres, te da kontrolne skupine nisu bile odgovarajuće (43).

Treba imati na umu i utjecaj same psorijaze na kvalitetu života te potencijalni kronični stres koji izaziva, jer isti taj stres može dovesti do egzacerbacije nekog oblika psorijaze (26).

5.2. Psorijaza i teorija privrženosti

Istraživanja tipova privrženosti u odraslih osoba pokazala su brojne poveznice između tipa privrženosti i ishoda odnosa, regulacije emocija i osobnosti. Iskustvo sigurne privrženosti smatra se temeljem za održavanje djelotvorne emocionalne regulacije i osobne dobrobiti, kao i za razvitak pozitivnog modela percepcije okoline i samoga sebe. Osoba je sklona ostvarivanju bliskih odnosa, empatična i sposobna brinuti za druge (45).

Nasuprot tome, smatra se da nesigurna privrženost ima negativan utjecaj na emocionalno, intelektualno i socijalno funkcioniranje osobe. Kod osoba s depresijom i raznim drugim kliničkim poremećajima postoji veća vjerojatnost da imaju nesigurni tip privrženosti

(45). U usporedbi s kontrolnom skupinom, osobe s psorijazom pokazale su veću učestalost nesigurnog tipa privrženosti, što je u skladu s teorijama da nesigurna privrženost povećava rizik za nastanak bolesti (46).

5.3. Psorijaza i osobine ličnosti

Psorijaza, kao kronična bolest sklona relapsima i socijalnoj stigmatizaciji, može imati utjecaj na osobnost oboljelih, a isto tako i osobnost može značajno utjecati na pojavnost psorijaze. Osobnost je odgovorna za doživljaj i procjenu stresne situacije te odabir mehanizma suočavanja (26).

Osobnost tipa „D“, kao dio koncepta koji se koristi u medicinskoj psihologiji, definirana je tendencijom prema negativnom afektu (npr. ljutnji, brizi, razdražljivosti, tjeskobi) i tendenciji povlačenja iz društva. Slovo „D“ označava „distres“ (26). Istraživanjem provedenim na 90 psorijatičara i 86 zdravih ispitanika ustanovila se povećana učestalost osobnosti tipa „D“ u psorijatičara u usporedbi s kontrolnom skupinom, te posebice veća učestalost negativnog afekta (47).

Nadalje, pokazano je da oboljeli od psorijaze pokazuju veću tendenciju psihoticizmu te manje izraženu sklonost ekstrovertizmu. U usporedbi s kasnijom pojavom bolesti, kod psorijatičara s ranom pojavom psorijaze primijećena je izraženija razdražljivost, nepovjerenje i verbalna (latentna) agresija, što se objašnjava dugotrajnim trajanjem bolesti i nastojanjima suočavanja s istom. Osobe s anksioznim (izbjegavajućim) poremećajem osobnosti sklone su osjećaju društvene nepripadnosti te su izrazito osjetljive na tuđe mišljenje o njima, što ih dovodi do društvene inhibiranosti i osjećaja socijalne nesposobnosti. U osoba sa psorijazom utvrđene su upravo izbjegavajuće osobine ličnosti. Također, neka istraživanja su pokazala da

je u psorijatičara s izraženijom anksioznošću, ogorčenosti, nepovjerenjem i agresivnošću primijećen i teži oblik pruritusa u usporedbi s drugim oboljelima (26).

Kao što je već navedeno, razni fiziološki mehanizmi, posredovani neuroendokrinim i imunološkim sustavom, mogu posredovati u međusobnom odnosu društvenog psihosocijalnog stresa, osobnosti i psorijaze (14).

5.4. Uloga društvene podrške u psorijazi

Društvena podrška i razumijevanje predstavljaju značajne zaštitne čimbenike u psihosomatskim bolestima, uključujući i psorijazu. Istraživanja sugeriraju da smanjena društvena podrška i prihvaćanje, zajedno s aleksitimijom i nesigurnim tipom privrženosti, mogu biti poticajni čimbenici za pogoršanje psorijaze. Rezultati nekih istraživanja pokazala su da su bolesnici pred pogoršanje vulgarne psorijaze percipirali znatno manju društvenu potporu nego kontrolna skupina (46). Također, pokazalo se da osobe s percipiranom odgovarajućom socijalnom podrškom pokazuju niže razine depresije (26).

6. PSIHIJATRIJSKI KOMORBIDITETI U PSORIJAZI

Oboljeli od psorijaze često se osjećaju unakaženo, imaju nisko samopoštovanje i samopouzdanje. Lokalizacija psorijatičnih promjena ima važan utjecaj na bolesnikovo mentalno i fizičko zdravlje te može imati veći utjecaj na kvalitetu života od same kliničke težine bolesti. Psihološki profil oboljelih od psorijaze obuhvaća smanjeno opće mentalno zdravlje (uključujući anksioznost, depresiju, gubitak emocionalne kontrole i dr.) kao i emocije poput srama, neugode, bespomoćnosti i ljutnje. Strategije suočavanja u psorijazi uključuju mehanizme izbjegavanja javnosti, prejedanja, zloupotrebu alkohola i pušenje, što izravno utječe na pojavu i pogoršanje pretilosti i srčanožilnih bolesti (48). Na taj način nepovoljni aspekti mentalnog zdravlja mogu modulirati tijek raznih bolesti.

Nadalje, stigmatizacija se znatno češće pojavljuje u oboljelih od psorijaze nego u ostalih dermatoloških pacijenata. Stigmatizacija značajno utječe na mentalno zdravlje osobe te korelira s izraženošću pruritusa, stresom i depresijom (49).

6.1. Psorijaza i anksioznost

Anksioznost je definirana kao izražen osjećaj straha (emocionalni odgovor na stvarnu ili percipiranu neposrednu opasnost) i tjeskobe (predviđanje potencijalnih budućih prijetnji). Za postavljanje dijagnoze, strah ili tjeskoba moraju trajati najmanje 6 mjeseci, uzrokovati značajnu uznemirenost, negativno utjecati na društveni život te se ne mogu objasniti/prikloniti drugim mentalnim poremećajima (50).

Istraživanja su ustvrdila više stope anksioznosti u oboljelih od psorijaze nego u bolesnika s malignomima. Također, u usporedbi s oboljelima od atopijskog dermatitisa, kontaktnog dermatitisa, akni i vitiliga, u psorijatičara su izraženiji izbjegavanje i društvena

tjeskoba (51). Anksioznost u psorijazi obuhvaća patološku zabrinutost i društvenu tjeskobu, koja među ostalim uključuje izbjegavanje, strah od stigmatizacije i negativne procjene. S visokom razinom anksioznosti često je povezana nezaposlenost i završetak fakultetskog obrazovanja (52).

Po nekim istraživanjima, čak 43% oboljelih od psorijaze također je i anksiozno, iako postoje studije koje u bolesnika otkrivaju tek „blagu anksioznost“ ili uopće ne otkrivaju poveznicu (26).

Smatra se da je anksioznost izraženija u bolesnika koji boluju i od psorijatičnog artritisa, u pacijenata s ranim početkom bolesti te u žena. Također, bolesnici s izraženijim pruritusom pokazali su više razine anksioznosti od bolesnika s blagim pruritusom (26). Zbog velike učestalosti anksioznosti u oboljelih od psorijaze, od iznimne je važnosti postavljanje prave dijagnoze i odgovarajuće liječenje radi poboljšanja kvalitete života svakog pacijenta.

6.2. Psorijaza i depresija

Depresija je definirana kao nazočnost tužnog, ispraznog ili razdražljivog raspoloženja, zajedno sa somatskim i kognitivnim promjenama koje značajno utječu na uobičajeno funkcioniranje oboljelog. Klasificira se kao poremećaj regulacije raspoloženja, veliki depresivni poremećaj, perzistirajući depresivni poremećaj (distimija i kronični veliki depresivni poremećaj), premenstrualni disforični poremećaj, jatrogena depresija, depresija uzrokovana drugim medicinskim stanjima te ostali specifikirani ili nespecificirani depresivni poremećaji (53).

Gupta i sur. su uspoređujući pacijente s aknama, alopecijom areatom, atopijskim dermatitisom i psorijazom upravo u psorijatičara utvrdili najveću učestalost pojavnosti depresije (54). Nadalje, Dowlatshahi i sur. su zaključili da 2-10% psorijatičara iz opće

populacije boluje od kliničke depresije te da 20-25% ima depresivne simptome (55). Više autora je došlo do zaključka da individualna percepcija stigmatizacije predstavlja najznačajniji čimbenik u nastanku depresije u psorijatičara (26). Od vanjskih čimbenika koji potiču nastanak depresije i anksioznosti u psorijazi najznačajnijim se smatra nezaposlenost (52).

Psorijaza i depresija posredovani su istim medijatorima upale, uključujući TNF- α i IFN- γ , koji se smatraju važnim citokinima u patogenezi obje bolesti. Iako još nepotvrđeno istraživanjima, upravo se tim činjenicama nastoji objasniti povećana nazočnost depresije u oboljelih od psorijaze (26).

Postoje razna istraživanja nepodudarnih rezultata o povezanosti dobi, spola, psorijatičnog artritisa i depresije u oboljelih od psorijaze. Iako se nekim studijama nije utvrdila povezanost, postoje i rezultati koji pokazuju da se depresija češće javlja u muškaraca i mlađih oboljelih (56). Također, primijećena je veća učestalost depresije uz nazočnost psorijatičnog artritisa, a s većim brojem zahvaćenih zglobova raste i težina kliničke slike depresije (57). Smatra se da depresija utječe i na intenzitet pruritusa pojačavajući ga, a neki smatraju da uzrokuje i seksualnu disfunkciju (26).

6.3. Psorijaza i suicidalnost

Vidljive promjene kože u oboljelih od psorijaze često imaju za posljedicu negativnu sliku o vlastitom tijelu, osjećaj stigmatizacije, poteškoće u društvenim i međuljudskim odnosima, tjeskobu, sram, nelagodu i izolaciju, što može voditi k depresiji, anksioznosti pa sve do pojave suicidalnih ideja (54,58). Veza depresije i anksioznosti sa psorijazom potvrđena je raznim istraživanjima, međutim, poveznica sa suicidalnošću i dalje nije u potpunosti razjašnjena.

Rezultati nekih istraživanja govore u prilog tome da se suicidalne ideje pojavljuju s učestalošću od oko 1.44-8.6%, i to ponajprije kod mlađih pacijenata (56,59). Nasuprot tome, novija istraživanja utvrdila su da nema dovoljno dokaza koji bi poduprli povezanost psorijaze sa suicidalnim mislima i ponašanjem, stoga su potrebna daljnja istraživanja (60).

6.4. Psorijaza i aleksitimija

Aleksitimija, osobina ličnosti okarakterizirana reduciranim simboličkim razmišljanjem, nedostatkom fantazija, poteškoćama u razlikovanju emocija i tjelesnih fenomena te neadekvatnim prepoznavanjem tuđih emocija, pojavljuje se u bolesnika sa psorijazom s prevalencijom od čak 33% (61). Utvrđena je značajna povezanost aleksitimije s težim oblicima psorijaze, anksioznošću, depresijom, smanjenom kvalitetom života, prekomjernom konzumacijom alkohola i smanjenom radnom sposobnosti (26).

Aleksitimija je povezana s više psihijatrijskih komorbiditeta, međutim ponajprije je značajna bliska veza s anksioznošću, koja se pojavljuje u čak 50% aleksitimičnih pacijenata, u usporedbi s 12% u kontrolnoj skupini. Unatoč postojećim istraživanjima, još uvijek nije dovoljno razjašnjeno uzrokuje li aleksitimija depresiju i anksioznost, ili emocionalni aspekt psorijaze potiče nastanak anksioznosti i depresije koje potom uzrokuju aleksitimiju (62). Od velikog je značaja prepoznati aleksitimiju u oboljelih od psorijaze, s obzirom na veće opterećenje bolešću i niže sposobnosti izražavanja osjećaja (62).

7. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U PSORIJAZI

Psorijaza je kronična bolest koja može imati značajan utjecaj na kvalitetu života oboljelog, a isto tako psihički aspekti osobe imaju utjecaj na samu psorijazu. Upravo stoga, liječenjem treba obuhvatiti i psihosocijalni i fizički aspekt bolesti.

Prije donošenja odluke o liječenju treba se uzeti u obzir dob bolesnika, klinički oblik psorijaze, proširenost i lokalizaciju lezija te opće stanje pacijenta. Od posebne je važnosti uklanjanje provocirajućih čimbenika poput stresa ili infekcije (2).

Liječenje se najčešće provodi ambulantno, međutim kod težih oblika bolesti potrebna je bolnička skrb. U liječenju se koristi topikalna i/ili sustavna terapija, ovisno o proširenosti bolesti, recidivima, komorbiditetima i kvaliteti života bolesnika. Uz primjenu sustavne terapije često je potrebna i primjena topičkih sredstava koji olakšavaju simptome, smanjuju potrebnu dozu sustavne terapije te često imaju i blagodatan psihološki utjecaj na pacijenta. Ograničena i blaga do umjerena psorijaza se mogu liječiti lokalnom terapijom, dok se teži oblici liječe sustavnom primjenom lijekova i fototerapijom. Zahvaćenost zglobova ili izloženih dijelova tijela, poput lica, ruku i nogu, uslijed značajnog funkcionalnog i socijalnog utjecaja, mogu zahtijevati agresivniju terapiju (2,63).

Oboljeli od psorijaze često su podložni utjecaju stresa te su u usporedbi s drugim dermatološkim bolesnicima skloniji razvitku psihijatrijskih bolesti. Terapijske metode ublažavanja stresa uključuju psihijatrijske intervencije u vidu psihoterapije, a uslijed česte nazočnosti anksioznosti i depresije, i primjenu psihofarmaka (23).

Prema jednoj studiji, stabilizacija psorijaze standardnim tretmanima nije utjecala na psihološko stanje pacijenata, kao ni na njihova mišljenja o psorijazi i nošenje s bolesti (64). Iako se nakon primjene biološke terapije u nekih pacijenata primijetilo smanjenje depresije i

anksioznosti, ova opažanja ipak ukazuju na potrebu za komplementarnim ciljanim tretmanima kako bi se smanjio psihološki stres kod pacijenata.

7.1. Psihoterapija u liječenju psorijaze

Grupne terapije se smatraju veoma korisnom metodom u liječenju psorijaze. Omogućuju bolje informiranje pacijenta o bolesti i pomažu u suočavanju s istom, a osim toga komunikacijom s drugim oboljelima, osoba može naučiti kako smanjiti stres i steći samopouzdanje (26).

Jedan od mogućih pristupa liječenju psorijaze je bihevioralni pristup, koji uključuje relaksacijsku terapiju, hipnozu i *biofeedback* terapiju. Relaksacijske terapije utječu na autonomni živčani sustav i imunološki sustav, pozitivno djelujući na psorijazu. Hipnoza i *biofeedback* terapijska metoda su također pokazale pozitivne rezultate u liječenju, a hipnoza može i poboljšati učinke dobivene *biofeedback* metodom (65).

Također se koriste i razni oblici kognitivno-bihevioralne terapije (KBT). Pokazalo se da kombinacija opuštanja i kognitivnih tehnika smanjuje anksioznost te da bolesnici imaju doživljaj bolesti kao manje teške. Nadalje, primjenom KBT kao komplementarne terapije u liječenju psorijaze primijetilo se smanjenje kliničke težine psorijaze, kao i anksioznosti, depresije i stresa povezanog sa psorijazom (66).

Kognitivna terapija usredotočene svjesnosti (MBCT, od engl. *Mindfulness based cognitive therapy*) ima za cilj smanjenje psihičkih poteškoća razvijanjem svijesti o sadašnjem trenutku i prihvaćanjem poteškoća svakodnevnog života. U pilot studiji, psorijatični bolesnici koji su primali MBCT kao pomoćnu terapiju prijavili su nižu ocjenu ozbiljnosti psorijaze i poboljšanje kvalitete života, iako ne i poboljšanje u razini percipiranog stresa (67). Nadalje,

psihološke metode samopomoći također mogu olakšati psihosocijalni stres i ublažiti opterećenje povezano sa samom bolešću (26).

7.2. Psihofarmakoterapija u liječenju psorijaze

Prvu liniju psihofarmakoterapije kod *stres respondera* koji nisu depresivni čine selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), npr. fluoksetin, paroksetin, sertralin i escitalopram, s naglaskom na paroksetin. Također se preporuča i primjena anksiolitika poput alprazolama, ali samo kratkotrajno, uslijed potencijala da izazovu ovisnost i vrlo sedativnog učinka kada se upotrebljavaju duže razdoblje (26).

Kod blage do umjerene depresije u psorijazi, SSRI-i bi također trebali biti prvi izbor (manje su kardiotoksični od tricikličkih antidepresiva). Escitalopram, jedan od SSRI-a, smanjuje percipiranu ozbiljnost simptoma te poboljšava kvalitetu života i suradljivost tijekom liječenja (68).

Poboljšanje depresije u oboljelih od psorijaze postiglo se i tijekom korištenja inhibitora $TNF\alpha$, kao što su adalimumab, etanecept i infliksimab, dok se korištenjem ustekinumaba, monoklonalnog protutijela protiv IL12/23, primijetilo značajno poboljšanje i depresije i anksioznosti (69).

8. RASPRAVA

Psorijaza se danas svrstava u psihosomatske poremećaje uslijed utjecaja i psiholoških i somatskih čimbenika u nastupu ili pogoršanju bolesti. Iako se smatra da stres kao takav nije odgovoran za sam nastanak psorijaze, smatra se da je pogoršava i potiče (22).

U oboljelih od psorijaze razlikujemo *non-respondere* i *respondere*, odnosno osobe u kojih stres ne predstavlja značajan poticajni čimbenik te osobe u kojih stres predstavlja značajan okidač. Smatra se da stres potiče nastanak ili pogoršanje psorijaze u 37-78% oboljelih (14). Istraživanja su pokazala da *stres responderi* imaju teži oblik psorijaze u emocionalno osjetljivim područjima tijela, poput vlasišta, lica, vrata, podlaktica, šaka i genitalnog područja, dok ukupni postotak zahvaćenosti tijela nije značajno promijenjen. Također, stres može značajno utjecati i na trajanje liječenja, tako da *stres responderi* češće pokazuju potrebu za duljom kontinuiranom terapijom (25,26).

Na nastanak bolesti uvjetovane psihosocijalnim stresom utječu razni čimbenici, kao što su priroda, broj i trajanje stresora, biološka podložnost osobe, tip privrženosti, osobine ličnosti i društveno okruženje u kojem se stresor javlja. Smatra se da pojedinac stječe ili nasljeđuje biološku slabost koja zatim utječe na način biološko-psihološkog međudjelovanja aktivnosti autonomnog živčanog sustava i određenog organa u tijelu (22,39).

U jednom istraživanju, oboljeli od psorijaze naveli su znatno više negativnih životnih iskustava u ranom djetinjstvu, adolescenciji i odrasloj dobi u usporedbi s kontrolnom skupinom, te znatno manje pozitivnih životnih iskustava u školskoj dobi i adolescenciji (23). Psihičke traume i emocionalno zanemarivanje tijekom ranog djetinjstva mogu imati značajan utjecaj na psihološki razvoj pojedinca, što kasnije može doprinijeti razvoju psihosomatskih bolesti. Primijećeno je i da su oboljeli od psorijaze često od rane dobi izloženi traumama uzrokovanoj alkoholizmom u obitelji (41). Nadalje, oboljeli su često navodili pojavu stresnih

dogadaja u godini koja je prethodila pojavi ili pogoršanju bolesti, i to ponajprije smrt člana obitelji, smrt bliskog prijatelja, razvod te promjenu uvjeta rada (43). Osim u odraslih osoba, stres utječe i na pojavu psorijaze u djece (44). Rezultati nekih istraživanja nisu podržali uvjerenje o povezanosti stresa i pogoršanja psorijaze, iako nisu ni isključili tu mogućnost (43).

U usporedbi s kontrolnom skupinom, osobe sa psorijazom pokazale su veću učestalost nesigurnog tipa privrženosti, što je u skladu s teorijama da nesigurna privrženost ima negativan utjecaj na emocionalno, intelektualno i socijalno funkcioniranje osobe te da utječe na pojavu bolesti (46). Nadalje, u psorijatičara se ustvrdila i povećana učestalost osobnosti tipa „D“ te posebice veća učestalost negativnog afekta (47).

Društvena podrška i razumijevanje predstavljaju značajne zaštitne čimbenike u psihosomatskim bolestima, uključujući i psorijazu. Smatra se da smanjena društvena podrška i prihvaćanje, zajedno s aleksitimijom i nesigurnim tipom privrženosti, mogu biti poticajni čimbenici za pogoršanje psorijaze (46).

Istovremena nazočnost dermatoloških i psihijatrijskih komorbiditeta opaža se u otprilike 30% bolesnika, a oboljeli od psorijaze su podložniji nastanku psihijatrijskih bolesti od ostalih dermatoloških bolesnika (23). U bolesnika sa psorijazom je povišena učestalost anksioznosti, depresije, aleksitimije te također i suicidalnosti. Uslijed nedostatnog učinka standardne terapije na psihičko stanje pacijenta, u terapiji psorijaze je preporučljivo koristiti i dopunske metode, poput raznih metoda psihoterapije, a po potrebi i psihofarmakoterapiju.

9. ZAKLJUČCI

1. Psorijaza (lat. *psoriasis*) je kronična autoimuna bolest kože, karakterizirana pojavom upalnih, oštro ograničenih skvamoznih promjena i nepredvidljivim tijekom s periodima remisije i egzacerbacije.
2. Psorijaza zahvaća od 1-3% svjetske populacije, dok prevalencija psorijaze u Republici Hrvatskoj iznosi 1.55%.
3. U prošlosti se smatralo da je psorijaza prvenstveno bolest hiperproliferacije keratinocita, međutim danas se smatra da je riječ o multifaktorijskom i poligenom obrascu nasljeđivanja bolesti, odnosno poremećaju nastalom međudjelovanjem brojnih okolišnih i genetskih čimbenika.
4. Psorijaza se svrstava u psihosomatske, stresom uvjetovane poremećaje, zbog neospornog utjecaja i psiholoških i somatskih čimbenika u javljanju ili pogoršanju bolesti. Iako se smatra da stres kao takav nije odgovoran za sam nastanak bolesti, smatra se da je pogoršava i potiče. Prema dostupnoj literaturi, stres utječe na 37-78 % oboljelih od psorijaze.
5. Psihosocijalni čimbenici koji mogu potaknuti pojavu psorijaze su stresni životni događaji, nesigurni tip privrženosti i osobnost tipa „D“, dok društvena podrška i prihvaćanje predstavljaju značajne zaštitne čimbenike.
6. Stigmatizacija se znatno češće pojavljuje u oboljelih od psorijaze nego kod ostalih dermatoloških pacijenata, te korelira s izraženošću pruritusa, stresom i depresijom.

7. Oboljeli od psorijaze su skloniji razvoju psihijatrijskih bolesti od drugih dermatoloških bolesnika. Standardne metode liječenja često nisu dostatne za poboljšanje mentalnog stanja oboljelog, te je preporučljiva primjena psihoterapije a po potrebi i psihofarmaka.

10. SAŽETAK

Psorijaza (lat. *psoriasis*) je kronična recidivirajuća imunološki posredovana bolest kože obilježena eritematoskvamoznim lezijama na koži, vlasištu i noktima. Bolest često zahvaća i zglobove u vidu psorijatičnog artritisa koji se pojavljuje u približno 30% bolesnika, a mogu biti zahvaćeni i mnogi drugi organski sustavi. Etiopatogeneza psorijaze ni danas nije do kraja razjašnjena, iako se smatra da uzrok leži u neadekvatnom imunološkom odgovoru genetički predisponiranog pojedinca na razne okolišne čimbenike. Uslijed neospornog utjecaja psiholoških i somatskih čimbenika u nastupu bolesti, odnosno svakom sljedećem pogoršanju bolesti, psorijaza se danas svrstava u psihosomatske, stresom uvjetovane poremećaje. U literaturi se opisuje raspon od 37-78 % *stres respondera* kod oboljelih od psorijaze. Poveznica između psihosocijalnih stresora i bolesti je kompleksna; na nju utječu priroda, broj i trajanje stresora, kao i biološka podložnost osobe (genetika, konstitucija), društveno okruženje u kojem se stresor javlja, osobine ličnosti i tip privrženosti. Smatra se da stres uzrokovan samom psorijazom, te psihosocijalan stres odgovoran za pogoršanje iste, čine dvosmjernu interakciju koja može dovesti do nastanka začaranog kruga. Etiopatogeneza međudjelovanja psihosocijalnog stresa i psorijaze uključuje hipotalamičko-pituitarnu-adrenalnu (HPA) osovinu, simpatičko-adrenalni medularni (SAM) sustav, sastavnice imunološkog sustava kao i utjecaj raznih neuropeptida otpuštenih iz perifernih senzornih vlakana. Oboljeli od psorijaze su u usporedbi s drugim dermatološkim bolesnicima skloniji razvitku psihijatrijskih komorbiditeta, poput anksioznosti, depresije, aleksitimije i suicidalnosti. Terapijske metode ublažavanja stresa uključuju psihijatrijske intervencije u vidu psihoterapije, a uslijed česte prisutnosti anksioznosti i depresije, i primjenu psihofarmaka.

Ključne riječi: psorijaza, psihosomatika, psihosocijalni čimbenici, psihijatrijski komorbiditeti

11. SUMMARY

Psoriasis (lat. *psoriasis*) is a chronic recurring immune skin disease, marked by erythematous squamous lesions of skin, scalp and nails. The disease often affects joints – psoriatic arthritis appears in approximately 30% of patients, but it may also affect other organic systems. Etiopathogenesis of psoriasis remains unclear, although it is considered to be caused by inadequate immune response to various environmental factors in a genetically predisposed individual. Because of undeniable influence of psychological and somatic factors on occurrence and recurrence of disease, today it is classified as psychosomatic, stress-related disorder. The range of 37-78% stress responders of psoriasis-affected patients is described in literature. The relationship between psychosocial stressors and the disease is complex. It is affected by character, number and duration of stressors, as well as biological predisposition of individual (genetics, constitution), social environment in which the stressor occurs, personality traits and attachment styles. It is considered that the stress caused by psoriasis itself, as well as psychosocial stress which causes disease deterioration, form a two-way interaction leading to creation of a vicious circle. Etiopathogenesis of reciprocity of psychosocial stress and psoriasis includes Hypothalamic–Pituitary–Adrenal (HPA) axis, Sympathetic–Adrenal Medullary (SAM) system, components of immune system and influence of various neuropeptides released from peripheral sensory fibres. Compared to other dermatology patients, people suffering from psoriasis are more prone to development of psychiatric comorbidities such as anxiety, depression, alexithymia and suicidality. Therapy methods of stress relief include psychiatric intervention – psychotherapy, and in case of often presence of anxiety and depression, use of psychopharmacs.

Key words: psoriasis, psychosomatics, psychosocial factors, psychiatric comorbidities

12. LITERATURA

1. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E, et al. Smjernice za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze. *LiječVjesn* 2013;135:195–200.
2. Pašić A. Eritroskvamozne i papulozne dermatoze. U: Lipozenčić J i suradnici, ur. *Dermatovenerologija*. 3. izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2008. 217-237.
3. Soutor C, Hordinsky M. *Clinical Dermatology*. 1. izd, Chicago: McGraw-Hill Education, 2013.
4. Živković D. Psoriasis – a dermatological enigma. *Acta med Croat* 1998; 146(Suppl): 178-9.
5. Heller MM, Lee ES, Koo JY. Stress as an Influencing Factor in Psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2011;16(5):1-4 .
6. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133(2):377–85.
7. Feldman S. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of psoriasis. U: UpToDate, Waltham, MA. (pristupljeno 27. ožujka 2017.) .
8. Barišić-DruškoV, Poljan D, Kansky A, Vujasinović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh) 1989; 146:178-9.
9. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:586–92.
10. Sustav humanog leukocitnog antigena. Dostupno na: <http://www.msdpriurcnici.placebo.hr/msd-priurcnik/imunologija-i-alergije/biologija-imunosustava/sustav-humanog-leukocitnog-antigena>, pristupljeno 28.ožujka 2017.

11. Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh K. HLA-CW*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics. *J Invest Dermatol* 1997; 109:183.
12. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006; 78:827.
13. Kaštelan M, Prpic Massari L. Nove spoznaje o imunogenetici psorijaze – *Med Jad* 2007;37(3-4):73-76.
14. Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. *Psychother Psychosom* 2001; 70(3): 118-36.
15. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007; 167:1670.
16. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol* 2012;175(5):402-13.
17. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(6):1053.e1-1053.e16.
18. Sarac, G., Koca, T. T., & Baglan, T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *Northern Clinics of Istanbul*.2016; 3(1): 79–82.
19. Boyd S, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21(5 Pt 1):985-91.
20. Frančišković T, Moro LJ i suradnici. Psihijatrija. 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
21. Azambuja R. The need of dermatologist, psychiatrists and psychologists joint care in psychodermatology. *An Bras Dermatol*. 2017 Jan-Feb; 92(1): 63–71.
22. Buljan D. Konzultativno-suradna psihijatrija. 1.izd, Zagreb: Naklada slap, 2016.

23. Simonić E. Psihosocijalna obilježja bolesnika sa psorijazom i psorijatičnim artritisom [doktorat]. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2011.
24. Kimball B, Jacobson C, Weiss S, Vreeland G, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6(6): 383-92.
25. Gupta A, Gupta K, Kirkby S A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. A study of 127 patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1989; 11(3): 166-73.
26. Leibovci V, Menter A. Psoriasis and Stress: A Review. U: Nordlind K, Zalenska – Janowska A, ur. *Skin and the Psyche*, Poglavlje: 2. Bentham Publisher; 2016. 25-59.
27. M. H. Whitnall, “Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system,” *Progress in Neurobiology*, 1993; 40(5): 573–629.
28. F. Tausk, I. Elenkov, and J. Moynihan, “Psychoneuroimmunology,” *Dermatologic Therapy*, 2008; 21(1): 22–31.
29. Hall JM, Cruser D, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert ME. Psychological stress and the cutaneous immune response: roles of the HPA axis and the sympathetic nervous system in atopic dermatitis and psoriasis. *Dermatol Res Pract* 2012; doi: 10.1155/2012/403908
30. Farber EM, Nickoloff BJ, Recht B, Fraki JE. Stress, symmetry, and psoriasis: possible role of neuropeptides. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14(2 Pt 1): 305-11.
31. Madva EN, Granstein RD. Nerve-derived transmitters including peptides influence cutaneous immunology. *Brain Behav Immun* 2013; 34: 1-10.
32. Joachim RA, Kuhlmei A, Dinh QT, et al. Neuronal plasticity of the “brain-skin connection”: stress-triggered up-regulation of neuropeptides in dorsal root ganglia and skin via nerve growth factor-dependent pathways. *Journal of Molecular Medicine*. 2007; 85(12): 1369–1378.

33. Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, Petrelli L, Leon A. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokinin. *Trends in Neurosciences*. 1996;19(11):514–520.
34. I. Brajac, T. Manestar, D. Malnar: Neurobiologija kože: nove spoznaje i perspektive u liječenju kožnih bolesti. *Medicina fluminensis* 2011, 47(3):269-274.
35. E. Karanikas, F. Harsoulis, I. Giouzevas, I. Griveas, and F. Chrisomallis, “Neuroendocrine stimulatory tests of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in psoriasis and correlative implications with psychopathological and immune parameters,” *Journal of Dermatology*, 2009; 36(1):35–44.
36. Stohl LL, Zang JB, Ding W, Manni M, Zhou XK, Granstein RD. Norepinephrine and adenosine-5-triphosphate synergize in inducing IL-6 production by human dermal microvascular endothelial cells. *Cytokine* 2013; 64(2): 605-12.
37. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004; 146(1-2): 1-12.
38. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999; 20(1): 40-6.
39. Schneiderman N, Ironson G, Siegel S. Stress and health: Psychological, Behavioral, and Biological Determinants. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005; 1: 607–628.
40. Besiroglu L, Akdeniz N, Agargun MY, Calka O, Ozdemir O, Bilgili SG. Childhood traumatic experiences, dissociation and thought suppression in patients with psychosomatic skin diseases. *Stress and Health* 2008;25:121-5.
41. Fátima Santos Paim de Oliveira M. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(1): 9–20.
42. Paykel ES. Methodological aspects of life events research. *J Psychosom Res*. 1983;27(5):341-52.

43. Ražnatović M, Janković S. Faktori rizika za nastanak psorijaze. *Medical Data* 2012; 4 (1):. 51–55. ISSN 1821-1585.
44. Ozden MG. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(3):306-12.
45. Ajduković M, Orešković K, Laklija M. Teorija privženosti i suvremeni socijalni rad. *Ljetopis socijalnog rada* 14 (1), 59-91.
46. Picardi A, Mazzotti E, Gaetano P, Cattaruzza M, Baliva G, Melchi C. Social Support, Emotional Regulation, and Exacerbation of Diffuse Plaque Psoriasis. *Psychosomatics* 2005; 46:556–564.
47. Basińska MA, Woźniewicz A. The relation between type D personality and the clinical condition of patients suffering from psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30(6): 381-7.
48. Herron D, Hinckley M, Hoffman S,. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141(12): 1527-34.
49. Böhm D, Stock S, Bangemann K,. Perceived relationships between severity of psoriasis symptoms, gender, stigmatization and quality of life. *J Eur Acad DermatolVenereol* 2013; 27(2): 220-6.
50. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5.izdanje. Washington: *American Psychiatric Publishing* 2013; pp. 189-95.
51. Stangier U, Ehlers A, Gieler U. Measuring adjustment to chronic skin disorders: validation of a selfreport measure. *Psychol Assess* 2003; 15(4): 532-49.
52. McDonough E, Ayearst R, Eder L. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol* 2014; 41(5): 887-96.
53. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5.izdanje. Washington: *American Psychiatric Publishing* 2013; pp. 155-60.

54. Gupta M, Gupta K, Watteel N. Perceived deprivation of social touch in psoriasis is associated with greater psychologic morbidity: an index of the stigma experience in dermatologic disorders. *Cutis* 1998; 61(6): 339-42.
55. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends L R. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: A systematic review and meta-analysis 2014; 134(6): 1542-5.
56. Kurd K, Troxel B, Crits-Christoph P, Gelfand. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010; 146(8): 891-5.
57. Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D. Clinical and demographic factors influence on anxiety and depression in early psoriatic arthritis (ePsA). *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(2): 318-9.
58. Sampogna F, Tabolli S, Mastroeni S, Di Pietro C, Fortes C, Abeni D. Italian Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) study group. Quality of life impairment and psychological distress in elderly patients with psoriasis. *Dermatology (Basel)* 2007; 215(4): 341-7.
59. Picardi A, Mazzotti E, Pasquini P. Prevalence and correlates of suicidal ideation among patients with skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3): 420-6.
60. Chi CC, Chen TH, Wang SH, Tung TH.. Risk of Suicidality in People with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Am J Clin Dermatol*. 2017. doi: 10.1007/s40257-017-0281-1.
61. Talamonti M, Galluzzo M, Servoli S, D'Adamio S, Bianchi L. Alexithymia and Plaque Psoriasis: Preliminary Investigation in a Clinical Sample of 250 Patients. *Dermatology*. 2016;232(6):648-654. doi: 10.1159/00045366.

62. Sampogna F, Puig L, Spuls P, Girolomoni G, Radtke M, Kirby B, Prevalence of alexithymia in patients with psoriasis and its association with disease burden: a multicentre observational study, *BJD* 2017; 176(5): 1195–1203.
63. Feldman S. Treatment of psoriasis. U: UpToDate, Waltham, MA. (pristupljeno 27. ožujka 2017.)
64. Fortune G, Richards L, Kirby B, McElhone K, Main J, Griffiths E. Successful treatment of psoriasis improves psoriasis-specific but not more general aspects of patients' well-being. *Br J Dermatol* 2004; 151(6): 1219-26.
65. Winchell A, Watts A. Relaxation therapies in the treatment of psoriasis and possible pathophysiologic mechanisms. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18(1 Pt 1): 101-4.
66. Fortune G, Richards L, Kirby B, Bowcock S, Main J, Griffiths E. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol* 2002; 146(3): 458-65.
67. Fordham B, Griffiths CE, Bundy C. A pilot study examining mindfulness-based cognitive therapy in psoriasis. *Psychol Health Med* 2015; 20(1): 121-7.
68. D'Erme AM, Zanieri F, Campolmi E. Therapeutic implications of adding the psychotropic drug escitalopram in the treatment of patients suffering from moderate severe psoriasis and psychiatric comorbidity: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(2): 246-9.
69. Langley RG, Feldman SR, Han C. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(3): 457-65.

13. ŽIVOTOPIS

Katarina Radobuljac rođena je u Rijeci 27. ožujka 1993.godine. Nakon završetka Osnovne škole Pehlin, 2007. godine upisuje opći smjer Prve sušačke hrvatske gimnazije u Rijeci te je završava 2011. godine s odličnim uspjehom. Iste godine polaže državnu maturu i upisuje studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od 2013. do 2015. godine obavlja dužnost demonstratora na Zavodu za histologiju i embriologiju. U kolovozu 2015. pohađa internacionalnu Ljetnu školu hitne medicine u Dubrovniku te polaže tečaj Europskog društva za reanimaciju za ILS (*Immediate Life Support*) pružatelja. Članica je studentske udruge CroMSIC (Međunarodna udruga hrvatskih studenata medicine) u sklopu koje sudjeluje u raznim projektima te obavlja praksu u bolnici na međunarodnoj studentskoj razmjeni u Armeniji (odjel Anesteziologije), a 2017.godine odlazi u Španjolsku. U lipnju 2017. pohađa 2. Ljetnu školu intervencijske radiologije i invazivne kardiologije. Član je Organizacijskog odbora 7. i 8. međunarodnog studentskog kongresa „Prehrana i klinička dijetoterapija“ te na istima sudjeluje i kao aktivni sudionik. Također aktivno sudjeluje i na 12. BANTAO (*the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs*) kongresu, 15. ZIMS-u (*Zagreb International Medical Summit*) i na MedRi Znanstvenom Pikniku. Aktivno se služi engleskim, a pasivno talijanskim jezikom.