

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Buterin

**Osovina hipotalamus-hipofiza-
nadbubrežna žlijezda u bolesnika s
psorijazom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Buterin

**Osovina hipotalamus-hipofiza-
nadbubrežna žlijezda u bolesnika s
psorijazom**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" pod vodstvom prof. dr. sc. Milana Vrkljana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

SADRŽAJ:

1. Uvod.....	1
2. Stres	2
3. Limbički sustav.....	3
4. Hipotalamo-hipofizarno-adrenalna os	6
5. HHA-os i izloženost kroničnom stresu	9
6. Psorijaza.....	11
7. HHA-os i psorijaza	13
8. Usporedba HHA-osi u bolesnika s psorijazom, PTSP-om i velikim depresivnim poremećajem.....	16
9. Dijagnostičke metode insuficijencije HHA-osi	17
10. Zaključak	19
11. Zahvale	21
12. Popis literature	22
13. Životopis.....	26

Popis kratica

HHA-os – hipotalamo-hipofizarno-adrenalna os

CRH – corticotropin releasing hormone

ACTH – adrenocorticotropic hormone

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

POMC – proopiomelanocortin

VIP – vazoaktivni intestinalni peptid

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

ALS – amiotrofična lateralna skleroza

MS – multipla skleroza

Sažetak

Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda u bolesnika s psorijazom

Iva Buterin

Osovina hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda (HHA-os) je jedan od najvažnijih neuroendokrinih sustava koji posreduje reakciju na stres. Osnovna komponenta HHA-osi je hipotalamus, dio limbičkog sustava koji nadzire ljudsko ponašanje. Neadekvatna kompenzatorna reakcija na stres može dovesti do nastanka mnogih bolesti.

Sve kronične bolesti povezane sa stresom imaju promijenjenu HHA-os koja nije sposobna izvršavati svoju imunoregulatornu funkciju te je rezultat nastanak bolesti. Bez obzira na vrstu stresora, kompenzatorna reakcija na stres uvijek rezultira aktivacijom HHA-osi i pojačanom sekrecijom glukokortikoida. U uvjetima kroničnog stresa razine kortizola su niske što ukazuje na iscrpljenost HHA-osi u nastojanju da kompenzira odgovor na stresni podražaj.

Promjene HHA-osi nalazimo kod bolesti kao što su depresija, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP), alkoholizam, anoreksija nervoza. Također je funkcija HHA-osi poremećena i u bolesnika s psorijazom. Psorijaza je kronična autoimuna bolest za koju je karakteristična pojava crvenih plakova prekrivenih bijelim ljuskama. Oboljeli imaju izrazito niske vrijednosti urinarnog kortizola, stroži cirkadijani ritam serumskog kortizola i pojačanu supresiju sekrecije kortizola u deksametazonskom testu. Dakle, u ovih pacijenata nalazimo promijenjenu HHA-os koja ne može osigurati svoju imunoregulatornu funkciju i posljedica je pojava kliničkih znakova bolesti.

Ključne riječi: os hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda, kortizol, kronični stres, psorijaza

Summary

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with psoriasis

Iva Buterin

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) is one of the most important neuroendocrine systems that mediate reaction to stress. The main component of this axis is hypothalamus, part of the limbic system which is in control of human behavior. Inappropriate compensatory response to stress can lead to numerous disorders.

Changes in HPA axis are present in diseases like depression, post-traumatic stress disorder (PTSD), alcoholism, anorexia nervosa.. Also function of HPA axis is abnormal in patients with psoriasis. Psoriasis is a chronic autoimmune disease characterised by red plaques covered with white scales. Patients suffering from psoriasis have significantly lower urine cortisol levels, more stringent circadian rhythm of serum cortisol secretion and enhanced suppression of cortisol secretion in dexamethasone test. In these patients exists altered HPA-axis function which is incompetent to realise its immunoregulatory function and consequence are clinical signs of psoriasis.

Altogether stress related chronic diseases have altered HPA axis function, which then, due to low levels of cortisol is unable to fulfill its immunoregulatory function, resulting in disease. Whatever the nature of stressor, compensatory central nervous system reaction to stress always leads to activation of HPA axis and increased glucocorticoid secretion in conditions of chronic stress level of stored cortisol is lower, suggesting that the HPA axis is exhausted, struggling with stressful stimuli.

Key words: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, cortisol, chronic stress, psoriasis

1. Uvod

Stres je stanje unutarnje neravnoteže i narušene homeostaze organizma, što je rezultat odgovora organizma na štetni podražaj. U odgovoru na stres postoji inicijalna 'faza alarma' nakon koje slijedi 'faza adaptacije' na stres s dugotrajnom reakcijom putem hipotalamo-hipofizarno-adrenalne (HHA) osovine. Glavni elementi te osovine su hipotalamus i hormon CRH (Corticotropin Releasing Hormone) kojeg izlučuje, hipofiza sa ACTH (adrenokortikotropin) te kora nadbubrežne žlijezde koja izlučuje hormon stresa, kortizol. U prvoj fazi adaptacije uključuju se kompleksni emocionalni, kognitivni i bihevioralni odgovori. Kateholamini nastali u inicijalnoj fazi stimuliraju hipotalamus na sekreciju CRH koji stimulira hipofizu na lučenje ACTH koji zatim potiče nadbubrežnu žlijezdu na sekreciju steroidnog hormona kortizola koji inhibira kateholamine i sve neurohormone HHA-osi preko glukokortikoidnih receptora te tako preuzima zaštitnu funkciju i na taj način smiruje organizam vraćajući pobuđene funkcije u normalu. U drugoj fazi adaptacije dolazi do trajnog oštećenja homeostatskih mehanizama, a nastaje u slučajevima kada je stresor prejak, ako se ponavlja ili ako stres predugo traje (1).

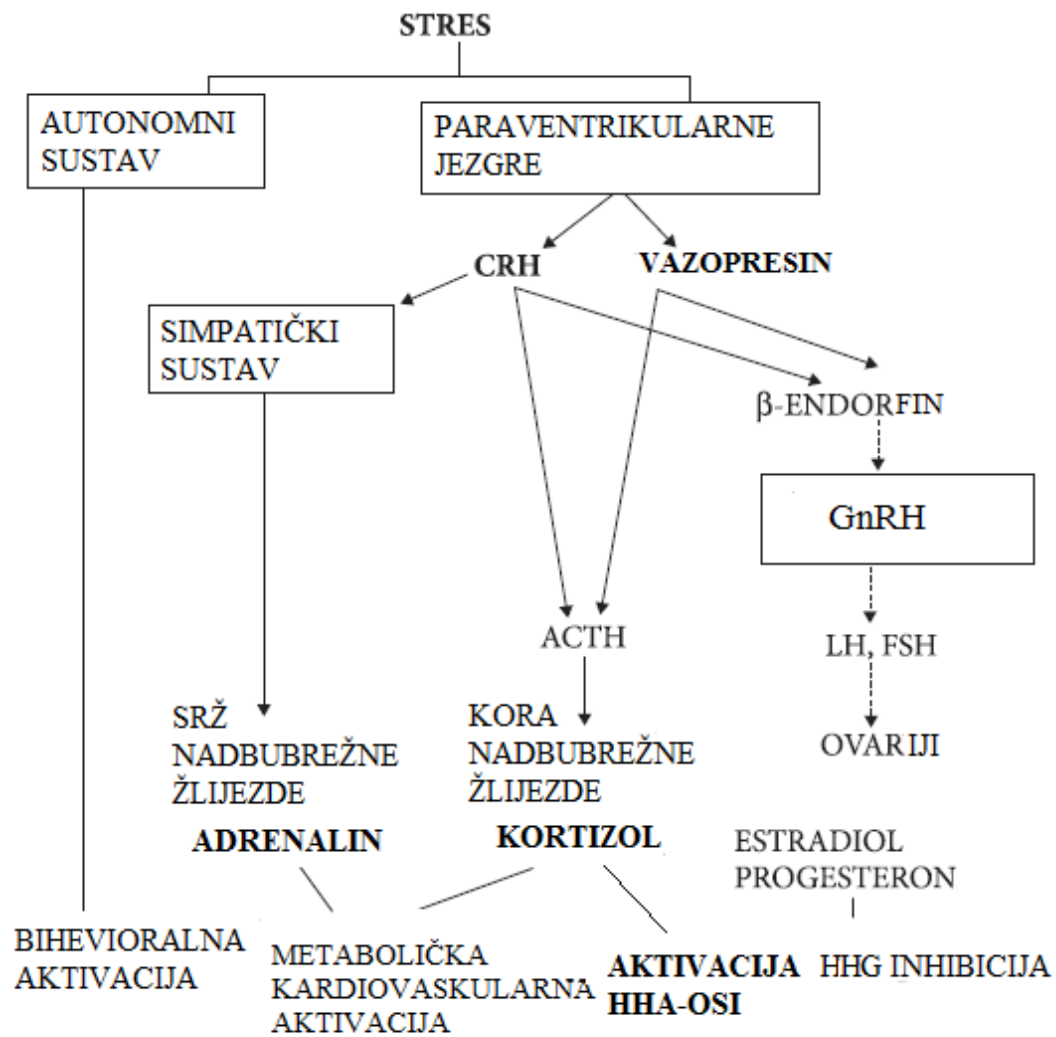
Odgovor HHA-osi ovisit će o jačini i vremenu djelovanja stresora te o sposobnosti sustava da kompenzira stres. U slučaju neodgovarajućeg kompenzacijskog odgovora na stres može doći do niza poremećaja. Istraživanja su pokazala povezanost brojnih patoloških stanja s povišenom razinom serumskog i urinarnog kortizola kao što je slučaj kod bolesnika koji boluju od depresije, anoreksije nervose, kroničnog alkoholizma. Nasuprot tome u bolesnika koji su izloženi kroničnom stresu kao što je slučaj kod oboljelih od posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) i u bolesnika s psorijazom uočeno je da u odnosu na zdrave ispitanike imaju niže vrijednosti urinarnog i serumskog kortizola te je uočena i supresija kortizola u deksametazonskom testu.

Ove promjene su jače izražene u bolesnika s psorijazom što pokazuje da postoji poremećaj HHA-osi koja s niskom razinom hormona kortizola ne može ostvariti svoju imunoregulacijsku funkciju te će posljedica biti pojava kliničkih znakova psorijaze (2).

2. Stres

Stres predstavlja odgovor organizma na podražaj koji ometa njegovu fiziološku ravnotežu ili homeostazu, često sa štetnim posljedicama. Posljedice izloženosti stresu ovise o intenzitetu stresa, trajanju izloženosti stresu te o mogućnosti pojedinca da se odupre djelovanju stresora. Stresor može biti fizički, psihički ili socijalni štetni podražaj. Bez obzira na prirodu stresa, njegov konačan učinak je stimulacija adrenokortikalne sekrecije s povišenjem serumskih glukokortikoida te aktivacija simpatičkog sustava i otpuštanje kateholamina (2). Reakcija na stres je korisna i poželjna adaptivna reakcija organizma kojoj je cilj izvući organizam iz stanja stresa te ponovno uspostaviti homeostazu (3). U akutnoj reakciji na stres, nakon inicijalne faze alarma slijedi faza adaptacije na stres s dugotrajnom reakcijom putem HHA-osi. U prvoj fazi adaptacije, fazi otpora, uključuju se kompleksni emocionalni, kognitivni i bihevioralni odgovori posredovani neuronskom mrežom hipokampusa, mediolateralnog talamusa, strijatuma, prefrontalnog korteksa te limbičkog sustava. Kateholamini stvoreni tijekom inicijalne faze stimuliraju hipotalamus na sekreciju CRH, vazopresina i drugih neuropeptida, koji stimuliraju hipofizu na lučenje prolaktina i ACTH. ACTH potiče nadbubrežnu žlijezdu na sekreciju steroidnog hormona kortizola, koji „feed-back“ inhibicijom inhibira kateholamine i sve neurohormone HHA-osi preko glukokortikoidnih receptora te tako preuzima zaštitnu ulogu i vraća pobuđene funkcije u normalu te smiruje organizam. Sekrecija glukokortikoida tijekom akutnog stresa je adaptivna reakcija organizma te steroidni hormoni potiču glikogenolizu, lipolizu, proteolizu i glukoneogenezu te blokiraju uskladištenje energije u tkiva koja trenutno nemaju povećane energetske potrebe (1).

Druga faza adaptacije ili faza iscrpljenosti nastaje u slučajevima kada je stresor prejak, opetovan ili ako predugo traje. U toj fazi dolazi do trajnog oštećenja homeostatskih mehanizama. Visoka razina i dugotrajna kontinuirana sekrecija kortizola dovodi do oštećenja neurona i atrofije u području hipokampusa. Hipersenzitivnost glukokortikoidnih receptora dovodi do pojačane „feed-back“ inhibicije kortizola (4). Kao posljedica pada koncentracije kortizola izostaje inhibicija simpatičke aktivnosti što dovodi do perzistencije kroničnog stresa te nastanka niza psihosomatskih bolesti te posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP). Dolazi do promjena neurotransmiterskog, neurohormonalnog i imunološkog sustava te promjena funkcije niza organa i organskih sustava što u konačnici rezultira bolešću (5).



Slika 1. Shematski prikaz centralnog odgovora na stres.

3. Limbički sustav

Limbički sustav se pokazao kao glavni središnji sustav uključen u neuroendokrine i emocionalne odgovore na stresne podražaje. Taj sustav obuhvaća rubne strukture koje okružuju bazalne predjele velikog mozga odnosno obuhvaća cijeli živčani sklop koji nadzire emocionalno ponašanje i motivacijske nagone. Glavni dio sustava je hipotalamus, zajedno sa pridruženim strukturama. Ta područja osim što sudjeluju u nadzoru nad ponašanjem također sudjeluju u nadzoru nad mnogim unutarnjim stanjima tijela, npr. nad tjelesnom temperaturom, osmolarnošću tjelesnih tekućina, nagonima hranjenja ili pijenja te u kontroli tjelesne mase. Te unutarnje funkcije nazivamo vegetativnim funkcijama mozga, a njihov je nadzor usko vezan uz ponašanje.

Kao što je već navedeno, glavno nadzorno središte limbičkog sustava je hipotalamus. Unatoč svojoj maloj veličini od svega nekoliko kubičnih centimetara, dvosmjernim je komunikacijskim putevima povezan sa svim razinama sustava. Izlazne signale hipotalamus šalje u 3 smjera: 1. prema dolje u moždano deblo, uglavnom u retikularna područja mezencefalona, ponsa i produljene moždine, a iz tih područja u periferne živce autonomnog živčanog sustava; 2. prema gore u mnoga viša područja diencefalona i velikog mozga, posebno u prednji dio talamusa i limbična područja moždane kore; 3. u infundibulum (6).

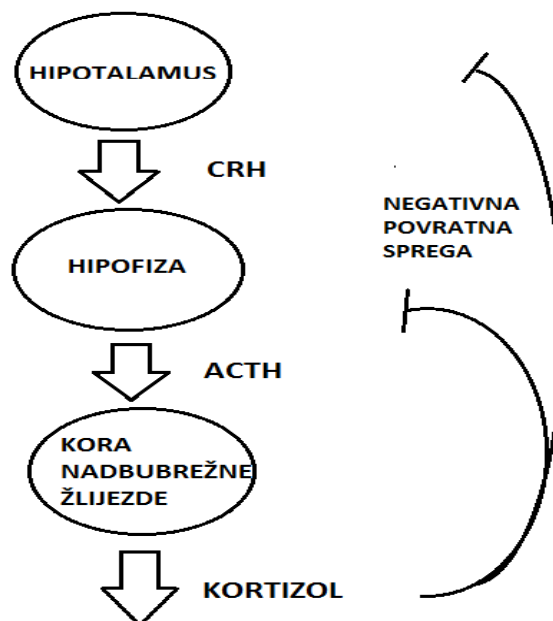
Hipotalamus je ključna postaja različitih neuronskih krugova limbičkog sustava. Jedino je područje međumozga vidljivo na bazi mozga (chiasma opticum, infundibulum i corpora mamillaria – dijelovi hipotalamusa vidljivi na bazi mozga). U rostrokaudalnom smjeru hipotalamus dijelimo u tri područja: supraoptičko (iznad hijazme), tuberoinfundibularno (iznad drška hipofize) i mamilarno. Hipotalamus dijelimo i u tri uzdužne zone: periventrikularnu (vrlo tanki sloj ispod endodima III. komore), medijalnu (u njoj je većina neurosekrecijskih neurona) i lateralnu (njezin je glavni sadržaj MFB snop). Hipotalamus je dio Papezovog kruga, dio središnjeg limbičkog kontinuuma i sadrži histaminske neurone što se projiciraju u moždanu koru. Sve druge limbičke strukture opsežno su povezane s hipotalamusom, hipotalamus također nadzire aktivnost cijelog autonomnog živčanog sustava, a djelujući na hipofizu nadzire i aktivnost cijelog endokrinog sustava. Zbog svega toga, hipotalamus je ključna postaja različitih neuronskih krugova limbičkog sustava (7).

Hipotalamus je središte za prikupljanje informacija koje su nužne za dobrobit našeg tijela, a mnoge od tih informacija se iskorištavaju za nadzor nad lučenjem važnih hipofiznih hormona. Dio hipotalamusa koji je bitan u tom nadzoru su stanice koje luče CRH – hormon koji oslobađa kortikotropin. CRH dovodi do oslobađanja adrenokortikotropina (ACTH) iz prednjeg režnja hipofize odnosno adenohipofize. Zatim ACTH djeluje na stanice kore nadbubrežne žlijezde, poglavito stanice retikularne i fascikularne zone, te ih potiče na lučenje steroidnih hormona, stvaranjem cAMP-a i posljedično aktivacijom protein kinaze A. Pri svakoj vrsti stresa, bilo psihičkoj ili fizičkoj, lučenje ACTH-a može porasti do 20 puta više nego što je u normalnim okolnostima.

Limbički sustav također posjeduje velik broj glukokortikoidnih receptora, ali kod povišene razine plazmatskog kortizola, što je uzrokovano stresom, može doći do redukcije broja glukokortikoidnih receptora u hipokampusu što može dovesti do trajnog gubitka tih hipokampalnih neurona što dovodi do trajnog poremećaja u funkciji HHA-osi (6).

4. Hipotalamo-hipofizarno-adrenalna os

Hipotalamo-hipofizarno-adrenalna (HHA) os vrlo je važan ustroj u kojem se isprepliću tri važna sustava – središnji živčani sustav, endokrine žlijezde i imunostav. HHA os ima vrlo važnu ulogu u održavanju fiziološke ravnoteže organizma u normalnim uvjetima, a posebno je bitna njena funkcija u uvjetima stresa. Os čine hipotalamus, hipofiza i nadbubrežna žlijezda sa pripadajućim hormonima.



Slika 2. Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Hipotalamus je sastavni dio središnjeg živčanog sustava, a smješten je na bazi lubanje ispod talamusa i dio je postranične stijenke i dna treće moždane komore. Njegova uloga je nadzor nad autonomnim i bihevioralnim funkcijama što čini putem autonomnih živaca i djelovanjem na hipofizu koja zatim upravlja radom ostalih endokrinih žlijezda. Različiti neuroni u hipotalamusu luče oslobađajuće i inhibicijske hormone koji nadziru lučenje adenohipofiznih hormona. Ti neuroni šalju svoja živčana vlakna u eminenciju medijanu i tuber cinereum, a završeci tih vlakana se razlikuju od većine živčanih završetaka po tome što ne

prenose signale s jednog na drugi neuron nego luče hipotalamične oslobađajuće i inhibicijske hormone koji se apsorbiraju u hipotalamično-hipofizni portalni sustav i zatim prenose u adenohipofizne sinuse. Uloga hipotalamičnih oslobađajućih i inhibicijskih hormona je nadzor nad lučenjem adenohipofiznih hormona. Glavni takvi hipotalamični hormoni su: hormon koji oslobađa tireotropin (TRH), hormon koji oslobađa kortikotropin (CRH), hormon koji oslobađa hormon rasta (GHRH) te hormon koji inhibira hormon rasta (somatostatin), hormon koji oslobađa gonadotropine (GnRH) te hormon koji inhibira prolaktin (PIH). Neurohormoni koji se izlučuju u hipotalamusu preko hipotalamo-hipofiznog krvotoka dopijevaju u hipofizu te stimuliraju ili inhibiraju izlučivanje hipofiznih hormona koji zatim krvotokom dopijevaju do ciljnih tkiva. Hipofiza je mala žlijezda, promjera oko 1 cm te je smještena u koštanom udubljenju – sella turcica. Fiziološki se može podijeliti u dva dijela: prednji hipofizni režanj ili adenohipofizu te stražnji hipofizni režanj ili neurohipofizu, a između režnjeva nalazi se područje nazvano pars intermedia. Hormoni koje luči adenohipofiza su: hormon rasta, adrenokortikotropin, hormon koji stimulira štitnjaču (tireotropin), prolaktin te folikulostimulirajući hormon i luteinizacijski hormon koji nadziru rast testisa i jajnika te njihovu hormonsku i reprodukciju djelatnost. Hormoni koje luči neurohipofiza su: antidiuretski hormon ili vazopresin te oksitocin. Dvije nadbubrežne žlijezde nalaze se na gornjim polovima obaju bubrega, a satoje se od srži i kore nadbubrežne žlijezde. Srž je funkcijski povezana sa simpatičkim živčanim sustavom i kad je podražena od strane simpatikusa ona luči adrenalin i noradrenalin. Kora nadbubrežne žlijezde luči sasvim drugu skupinu hormona: mineralokortikoide, glukokortikoide te male količine spolnih hormona (6).

Hormon kojeg hipotalamus oslobađa, a koji zatim potiče otpuštanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) naziva se CRH (corticotropin releasing hormone). CRH je mali hormon polipeptidne strukture koji nastaje u paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa, a kontrolira lučenje ACTH preko receptora povezanih s G proteinom. ACTH je polipeptidni hormon koji nastaje u kortikotropnim stanicama hipofize iz prohormona proopiomelanokortina (POMC). ACTH ostvaruje djelovanje vezujući se na specifične receptore u kori nadbubrežne žlijezde gdje potiče lučenje glukokortikoida, posebno kortizola. Ako dođe do prekomjernog lučenja hormona kortizola, kao što je slučaj kod djelovanja stresnog faktora na organizam, dolazi do pokretanja mehanizma negativne povratne sprege što dovodi do inhibicije lučenja i CRH i ACTH. Postoje brza i spora negativna povratna sprega. Brza negativna povratna sprega se aktivira pri naglom povišenju razine glukokortikoida u plazmi pri

čemu glukokortikoidi djeluju na staničnu membranu sekretornih stanica i ograničavaju otpuštanje CRH i ACTH bez djelovanja na njihovu sintezu. Spora negativna sprega se aktivira za 30 – 60 minuta nakon oslobađanja glukokortikoida pri čemu dolazi do ograničavanja ekspresije gena za CRH te se smanjuje sinteza mRNA za POMC. Na taj način se dugoročno smanji oslobađanje CRH i ACTH-a. Razina kortizola nije stalna tijekom dana nego pokazuje cirkadijani ritam pri čemu je najveća razina kortizola u ranim jutarnjim satima, a tijekom noći dolazi do snižavanja razine kortizola. Ako dođe do promjene u normalnom ritmu budnosti i spavanja ili do djelovanja stresa na organizam, te promjene će uzrokovati promjenu ritma lučenja kortizola i poremećaj razine kortizola u plazmi (8, 9).

5. HHA-os i izloženost kroničnom stresu

Kao što je već navedeno, različiti fizički, kemijski i emocionalni faktori mogu izazvati aktiviranje endokrinološkog sustava, što se posebno odnosi na aktiviranje HHA-osi. Kakav će biti odgovor HHA-osi ovisi o jakosti stresora te o trajanju izloženosti stresu koja može biti akutna ili kronična. Kod izloženosti akutnom stresu dolazi do pojačanog izlučivanja hormona kortizola nakon čega se aktivira HHA-os i reagira negativnom povratnom spregom, odnosno povećana razina kortizola u plazmi će uzrokovati smanjeno izlučivanje CRH-a i ACTH-a što dovodi do 'smirivanja' organizma i vraćanja u prvobitno stanje. Takav slučaj nije kod izloženosti ponavljajućem stresu, odnosno kod izloženosti kroničnom stresu. Tu dolazi do poremećaja funkcije HHA-osi koja više nije u mogućnosti kompenzirati nastali stres. Takva poremećena, nedostatna funkcija HHA osi nalazi se u mnogih bolestima kao što su npr. depresija, kronični alkoholizam, PTSP, psorijaza. Također, povišenu razinu kortizola nalazimo u različitim infekcijama te u bolestima kao što su ALS (amiotrofična lateralna skleroza), miastenija gravis te MS (multipla skleroza) (10).

U bolesnika s kroničnim alkoholizmom također se mogu javiti klinički i biokemijski pokazatelji povišenja glukokortikoida. Simptomi kao što su opća slabost, mišićna slabost, centralna pretilost, facies pletorica upućuju na pojavu pseudo-Cushingova sindroma. U takvih bolesnika nalazi se povišena razina serumskog kortizola te kortizola u urinu i nema normalnog odgovora kortizola na supresijski deksametazonski test.

Oboljeli od velikog depresivnog poremećaja čine 17% opće populacije i to je jedan od najčešćih psihijatrijskih poremećaja (11). Provođena su brojna istraživanja ne bi li se utvrdio uzrok ovoj bolesti te je utvrđeno da ulogu u nastanku bolesti imaju neurotransmiteri kao što su noradrenalin i serotonin te su nađene abnormalnosti u funkcioniranju HHA-osi (12). U bolesnika s jakom depresijom često se nalazi povišena razina serumskog i urinarnog kortizola. Zabilježena je hiperaktivnost HHA-osi što se očituje nemogućnošću sniženja razine kortizola u plazmi, a to je dokazano deksametazonskim supresijskim testom. U preko 150 studija koje su provedene, u 43% bolesnika s velikim depresivnim poremećajem nije bilo normalnog odgovora na deksametazonski test. Studijama je potvrđena i povezanost između nesupresije deksametazonskim testom i broja depresivnih epizoda. Odgovor kortizola na deksametazonski test često se vraća u normalu kod povlačenja simptoma depresije (13). Kod ovakvih bolesnika također često nalazimo i oslabljen odgovor ACTH na primjenu CRH-a koji može nastati kao

posljedica smanjenja broja CRH-receptora u hipofizi zbog visoke razine CRH-a tijekom depresivne epizode (14). Prema nekim podacima, snižavanje kortizola metiraponom će normalizirati odgovor ACTH na CRH (15). Također, i negativna povratna sprega zbog velikih koncentracija kortizola u plazmi pridonosi smanjenoj sekreciji ACTH, a prema dosadašnjim spoznajama taj odgovor ACTH se normalizira kad se povuku znakovi bolesti (16).

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je stanje koje se može javiti u osoba koje su bile izložene nekom izrazito traumatskom događaju u kojem često postoji prijetnja po sigurnost ili život izložene osobe (17). Obično se PTSP javlja u ljudi koji su žrtve rata, terorizma, silovanja, teških prometnih nesreća, prirodnih katastrofa i slično. PTSP se može javiti s odgodom i od nekoliko mjeseci ili čak godina, ali simptomi obično počinju unutar tri mjeseca od proživljene traume. Duljina trajanja simptoma je različita, a u polovice prolazi unutar tri mjeseca, ali kod nekih pacijenata mogu perzistirati i dulje od dvanaest mjeseci. Simptomi koji se javljaju su patnja zbog bolnih emocija, nametanje bolnih sjećanja, disocijativne epizode, opetovano proživljavanje traumatičnog događaja, poteškoće sa spavanjem, učestale noćne more, agresivnost, panični napadaji itd. (18). Mnogi simptomi kao što su nesanica, gubitak koncentracije i interesa, emocionalno otupljenje zajednički su bolesnicima s PTSP-om i bolesnicima oboljelima od velikog depresivnog poremećaja pa bi za očekivati bilo da je HHA-os promijenjena po istom obrascu u obje bolesti. Međutim, iako bi za očekivati bilo da je razina kortizola u plazmi povišena, u bolesnika s PTSP-om je utvrđeno upravo suprotno, snižena razina kortizola. Prvi koji su dokazali da su promjene HHA osi u bolesnika s PTSP-om drukčije u odnosu na promjene HHA osi u drugih psihijatrijskih pacijenata, traumatiziranih osoba bez PTSP-a te u zdravih ispitanika bili su Yehuda i suradnici. Prema Yehudi, oboljeli od PTSP-a imaju niže srednje vrijednosti 24-satnog urinarnog kortizola, veći broj limfocitnih glukokortikoidnih receptora te izraženiju supresiju lučenja kortizola u deksametazonskom testu (19). Kod njih također nalazimo i neočekivan porast lučenja ACTH tijekom metiraponskog testa te povećan broj glukokortikoidnih receptora, a smanjen broj limfocitnih glukokortikoidnih receptora kao odgovor na deksametazonski test (20). Kao što je već navedeno, dokazana je razlika u obrascu poremećaja HHA osi kod bolesnika s PTSP-om i bolesnika s velikim depresivnim poremećajem. Oboljeli od PTSP-a imaju niže razine kortizola i obrazac otpuštanja kortizola je bolje uređen cirkadijanim ritmom za razliku od depresivnih pacijenata s višim razinama kortizola i manje ritmičnim, kaotičnim obrascem oslobađanja kortizola.

6. Psorijaza

Psorijaza je kronično recidivirajuća upalna kožna bolest, javlja se pod utjecajem različitih endogenih i egzogenih čimbenika i u genski podložnih osoba. Jedna je od najčešćih kroničnih kožnih bolesti u svijetu, zahvaća 1-3 % svjetske populacije, a u Hrvatskoj je zahvaćeno oko 1.6 % stanovništva. Do pojave bolesti može doći u bilo kojoj dobi, ali najčešće se javlja između 20. i 30. ili između 50. i 60. godine. Tijek bolesti je varijabilan i nepredvidljiv. Može biti epizodičan s periodima kraće ili dulje remisije ili pak trajan, pod utjecajem raznih okidača bolesti. U više od 90 % slučajeva bolest ima kroničan tijek. Postoji dva tipa bolesti. Za tip 1 bolesti je karakteristična rana pojava, pozitivna obiteljska anamneza te teža klinička slika, a tip 2 se javlja kasnije i ima blaži klinički tijek (21, 22).

Etiopatogeneza psorijaze nije još u potpunosti poznata, no zna se da je psorijaza multifaktorska bolest koja nastaje ispreplitanjem genetskih te okolišnih čimbenika. Među genetskim čimbenicima glavnu ulogu u njenom nastanku imaju geni glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (HLA - human leukocyte antigens). HLA kompleks nalazi se na kratkom kraku 6. kromosoma, a sadrži više od 200 različitih gena čiji su produkti HLA antigeni koji se nalaze na različitim stanicama u organizmu (23). Brojnim istraživanjima utvrđena je veća učestalost antigena HLA-B17, HLA-CW6 te HLA-DR7 u oboljelih od psorijaze, a od njih antigen HLA-CW6 nosi najveći rizik za razvoj bolesti (24). Od okolišnih provocirajućih čimbenika najvažniji za razvoj bolesti su ozljede, stres, metabolički i endokrini poremećaji, lijekovi (antimalarici, litij, beta-blokatori) te različite bakterijske i virusne infekcije. Upalni stanični infiltrat aktivnog psorijatičnog žarišta sastoji se od pomoćničkih CD4+ limfocita koji su pretežno u dermisu te od citotoksičnih CD8+ limfocita koji su pretežito u epidermisu. Pokretač psorijatičnog procesa su limfociti T čiji infiltrat prethodi hiperproliferaciji epidermalnih keratinocita (22).

Karakteristične promjene kod psorijaze su oštro ocrtana papula ili plak sa srebrnkastobijelim, lako lomljivim ljuskama na površini. Najučestaliji klinički tip psorijaze je kronična stacionarna psorijaza (psoriasis vulgaris), koja se javlja u 80% oboljelih. Karakteristična kožne promjene ovog tipa psorijaze su slabije ili jače infiltrirana, oštro ocrtana eritematoskvamozna žarišta veličine kovanica. Predilekcijska mjesta ovog oblika psorijaze su laktovi, koljena, vlasište, posebno retroaurikularni, periumbilikalni te lumbalni predio. Intenzitet eritema i infiltracije plaka ovisi o stupnju upale, a ljuskanje je znak hiperkeratoze. Sljedeća po učestalosti je pustularna psorijaza kod koje su jako izražene upalne promjene te

sklonost eksudaciji. Od ostalih oblika postoje eruptivna, inverzna i eritrodermijska psorijaza (22). U 5 do 30% bolesnika sa psorijazom prisutna je ekstrakutana manifestacija u obliku psorijatičnog artritisa koji se javlja obično više godina nakon pojave kožnih manifestacija. To je inflamacijska bolest koja zahvaća ligamente, tetive, fascije i zglobove. Postoji tri temeljna oblika bolesti: asimetrični artritis, simetrični poliartritis te spondilitis. Ovisno o obliku artritisa promjene koje se javljaju su suženja zglobnih prostora, marginalne erozije te periartikularna osteoporoza (22, 25).

U bolesnika s karakterističnim psorijatičnim promjenama dijagnozu je lako klinički postaviti. Poteškoće postoje kod promjena koje su tek u nastanku i na nekim osobitim lokalizacijama. Za postavljanje dijagnoze važan je morfološki izgled i raspored promjena na koži te histološka slika. Diferencijalnodijagnostički kod vulgarne psorijaze u obzir dolaze numularni egzem, dermatofitije te rani stadij nekih kožnih limfoma (22).

Jedna trećina bolesnika ima umjerenu do tešku psorijazu koja zahtijeva upotrebu sustavne terapije. Takva terapija se koristi kada je bolest proširena, kad često recidivira ili znatno utječe na kvalitetu života bolesnika. Sustavna terapija uključuje primjenu metotreksata, ciklosporina i oralnih retinoida. Ovi lijekovi su u većini slučajeva dovoljni za kontrolu bolesti, no često ih liječnici oklijevaju uvesti u terapiju zbog opasnosti od gubitka učinkovitosti, pojave toksičnosti ili ako postoji mogućnost interakcije s drugim lijekovima pa je nužno da bolesnike za vrijeme trajanja liječenja nadgledaju liječnici (26, 27, 28).

7. HHA-os i psorijaza

Provocirajući čimbenici koji dovode do nastanka psorijaze su ozljede, stres, metabolički i endokrini poremećaji te različite bakterijske i virusne infekcije. Smatra se da ovi čimbenici, na dosad ne potpuno poznat način, dovode do neadekvatne reakcije HHA-osi te zbog toga mnogi od autora psorijazu ubrajaju u skupinu prilagodbenih mehanizama na stres (2). Na temu djelovanja stresa na organizam provedena su brojna istraživanja, a psihoneuroimunologija je disciplina koja se bavi proučavanjem humoralnog djelovanja stresa te je posebno usmjerena na sustav hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (29). Oboljeli od psorijaze su i sami prijavljivali pogoršanje bolesti nakon izloženosti nekom od stresora, a kod djece i adolescenata u više od 90% slučajeva okidač koji je doveo do pojave bolesti bila je izloženost stresnom faktoru (30). Analizom pacijenata sa psorijazom pokazano je i da oni imaju višu stopu anksioznosti, depresije te loše podnošenje stresnijih životnih situacija (31).

Koža je važan organ i ima važnu ulogu u komunikaciji i socijalizaciji kroz život. Prema Rock i Wilkinsonu utjecaj emocionalnih čimbenika na kožne bolesti je toliko snažan da ako se ti čimbenici tijekom liječenja ignoriraju, uspješno liječenje u čak 40% pacijenata neće biti moguće. Poznato je da su koža i živčani sustav povezani jer se epidermis i neuralna ploča razvijaju iz embrionalnog ektoderma, a također imaju i neke zajedničke hormone, neurotransmitere i receptore, posebno različite peptide uključujući tvar P, vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), neuropeptid Y, neurokinin koji mogu imati ulogu neurotransmitera i trofina. Prema tome, stimulacija kožnih nociceptora škodljivim podražajem može djelovati na živčane završetke koji su depolarizirani i dalje prenose impulse centralno i periferno te dovode do takozvane 'neurogene upale' (32). Uloga stresa u etiologiji psorijaze široko je istraživana, ali usprkos brojnim studijama i dalje nije potpuno jasno jesu li emocionalni čimbenici uzročnici psorijatičnih lezija ili su one rezultat kronične bolesti (31).

Što se tiče uloge HHA-osi, još uvijek nije provedeno dovoljno istraživanja da bi se u potpunosti objasnile promjene HHA-osi u bolesnika s psorijazom. Arnetz i suradnici su proučavali psihoendokrine i metaboličke reakcije tijekom izloženosti standardiziranom stresnom faktoru u pacijenata s psorijazom u usporedbi sa kontrolnom skupinom zdravih ispitanika. U normalnim uvjetima, u obje skupine su psihološke i biokemijske varijable bile slične osim razine glukoze u plazmi koja je bila malo viša u ispitnoj skupini. Pri izlaganju stresu u obje skupine je došlo do sniženja koncentracije urinarnog i serumskog kortizola, ali to

smanjenje serumskog kortizola je bilo izraženije u skupini oboljelih od psorijaze. Dakle, u normalnim uvjetima nema psihoendokrinih razlika između zdravih i oboljelih ispitanika dok pri izlaganju stresnom faktoru psorijatični bolesnici pokazuju veću razinu urinarnog adrenalina te niže razine plazmatskog kortizola. Ovakvi rezultati idu u prilog hipotezi da oboljeli od psorijaze određene situacije doživljavaju mnogo stresnije od zdravih ispitanika te da reagiraju različitim psihoendokrinim obrascem (33).

Studija koju su proveli Thaller i suradnici provedena je u bazalnim uvjetima okoliša, pacijenti su bili izolirani od stresnih stimulusa kako bi se potvrdila njihova hipoteza da psorijaza kao kronična bolest, povezana sa stresom uzrokuje određene hormonalne promjene kod dugotrajne izloženosti stresu. U njihovo ispitivanje bile su uključene tri skupine ispitanika među kojima su bili oboljeli od PTSP-a, psorijaze te zdravi ispitanici, a cilj je bio usporediti razine serumskog kortizola među tim skupinama. U tu svrhu svim ispitanicima je mjereno 24-satni urinarni kortizol, serumski kortizol u 8 i 17 sati te supresija kortizola u deksametazonskom testu. Rezultati tog ispitivanja pokazali su da oboljeli od psorijaze imaju niži 24-satni urinarni kortizol, stroži cirkadijani ritam kortizola s nižim serumskim vrijednostima te pojačanu supresiju kortizola u deksametazonskom testu. Dakle, i ovom studijom utvrđena je niža razina plazmatskog kortizola u oboljelih od psorijaze u odnosu na zdrave ispitanike (2).

Ove tvrdnje su potvrdili i rezultati studije koju su proveli Richards i suradnici koji su ispitivali skupinu od 40 oboljelih od psorijaze u usporedbi s isto toliko zdravih ispitanika. Rezultati koje su dobili također su pokazali nižu razinu serumskog kortizola u bolesnika u odnosu na zdrave ispitanike. U pacijenata čija je bolest potaknuta stresnim faktorom, nasuprot npr. psorijaze koja je potaknuta streptokoknom infekcijom, hipokortizolemija koja nastaje je bitna u nastanku i održavanju upalnog autoimunog stanja koje je karakteristika psorijaze. Sve više ispitivanja ukazuje na imunoregulatornu ulogu HHA-osi i na važnost njenog normalnog odgovora (34).

Svojim rezultatima dosadašnje tvrdnje potvrdili su i Evers i suradnici koji su pratili 62 pacijenta kroz šest mjeseci, svakodnevno im mjereći serumski kortizol. Također su pokazali korelaciju između jačeg stresnog faktora i niže serumske razine kortizola pri čemu su niži kortizol imali oni kod kojih je stresor bio jači te su bili podložniji djelovanju stresora na pogoršanje bolesti (35).

U zaključku, psorijaza je kronična bolest povezana sa stresom, a oboljeli pacijenti pokazuju pojačanu negativnu povratnu spregu kao odgovor na deksametazon. Psorijatični bolesnici su neobično reaktivni na stres i to može biti razlog remisijama i egzacerbacijama koje obilježavaju psorijazu, a one ovise o emocionalnom stanju bolesnika (2).

8. Usporedba HHA-osi u bolesnika s psorijazom, PTSP-om i velikim depresivnim poremećajem

Provedenim istraživanjima utvrđen je promijenjen obrazac odgovora HHA-osi kod ovih bolesti no iako su sve one povezane sa stresom odgovor HHA-osi nije isti kod svih bolesti.

Kao što je prethodno navedeno, psorijaza je kronično recidivirajuća upalna kožna bolest čija je etiopatogeneza povezana, osim s genetskim, i s okolišnim čimbenicima među kojima su najvažniji različiti stresni faktori. Prema Thalleru i suradnicima oboljeli imaju niži 24-satni urinarni kortizol, stroži cirkadijani ritam kortizola s nižim serumskim vrijednostima te pojačanu supresiju kortizola u deksametazonskom testu. PTSP je stanje koje se može javiti u osoba koje su bile izložene nekom izrazito traumatskom događaju u kojem često postoji prijetnja po sigurnost ili život izložene osobe te se može javiti s odgodom i od nekoliko mjeseci ili čak godina, ali simptomi obično počinju unutar tri mjeseca od proživljene traume (2). Za dijagnozu velikog depresivnog poremećaja (MDD) trebaju biti zadovoljena bar 5 od ovih kriterija: depresivno raspoloženje većinu dana, anhedonija, gubitak interesa, promjena tjelesne težine, poremećaji sna, agitiranost, gubitak energije, poremećaji koncentracije te suicidalne misli. U ovoj bolesti najvažniji nalazi su hiperkortizolizam i otpornost na supresiju deksametazonom (36).

Usporedbom oboljelih od PTSP-a te bolesnika s velikim depresivnim poremećajem dolazimo do zaključka da je u prvih urinarni 24-satni kortizol nizak nasuprot povišenim vrijednostima u depresivnih bolesnika. Također u njih nalazimo i pojačan odgovor kortizola na supresijski deksametazonski test u odnosu na depresivne bolesnike koji pokazuju nesupresiju kortizola na primjenu deksametazona. PTSP i psorijaza su dvije bolesti povezane s različitim stresnim podražajima, ali pokazuju sličan obrazac odgovora HHA-osi. Pokazano je da u obje bolesti nalazimo niže vrijednosti 24-satnog urinarnog kortizola u odnosu na zdrave ispitanike. Što se tiče plazmatskih koncentracija kortizola, one su bile niže u oboljelih od psorijaze. Također u bolesnika s PTSP-om nalazimo smanjenu supresiju kortizola u deksametazonskom testu što ne nalazimo u bolesnika s psorijazom (2).

9. Dijagnostičke metode u utvrđivanju poremećaja HHA-osi

Od dijagnostičkih metoda koje se koriste u svrhu otkrivanja poremećaja HHA-osi najčešće se koriste mjerenje kortizola u urinu i serumu, deksametazonski test te metiraponski test. Prije provođenja testova ispitanici ne smiju koristiti lijekove niti konzumirati alkohol jer postoji mogućnost da uzrokuju povišenu razinu kortizola.

Mjerenje 24-satnog urinarnog slobodnog kortizola vrši se tako da se uzimaju uzorci mokraće tijekom 24 sata, tijekom cijelog dana i noći s tim da se prva jutarnja mokraća prvog dana ne uzima kao uzorak, a zadnji uzorak je prva jutarnja mokraća sljedećeg dana. Normalne vrijednosti urinarnog slobodnog kortizola su 72.5-372 nmol/24 h (37).

Uzorci krvi za određivanje serumskog kortizola uzimaju se dva puta dnevno, ujutro i popodne, a u zdravih osoba u rano jutro serumski kortizol je viši, a popodne je niži. Normalne vrijednosti serumskog kortizola u 8-10 h se kreću od 154-638 nmol/L, a između 15-17 h te vrijednosti su 80-388 nmol/L.

Deksametazonski test sastoji se u primjeni 1 mg deksametazona peroralno u 23 h, a zatim se u 8 h sljedeće jutro mjeri razina serumskog kortizola. Deksametazon je egzogeni glukokortikoid, 30-40 puta potentniji od kortizola, koji je u širokoj upotrebi pri ispitivanju negativne povratne sprege HHA-osi, a veže se na glukokortikoidne receptore hipofize te mehanizmom negativne povratne sprege dovodi do snižavanja serumskog kortizola (38). To smanjenje serumskog kortizola u zdravih osoba je oko 50% u odnosu na bazalne koncentracije tako da je njegova normalna serumska koncentracija ispod 80 nmol/L. Deksametazonski supresijski test primijenjen kod oboljelih od psorijaze i PTSP-a pokazuje različite rezultate, odnosno supresija kortizola nakon primjene deksametazona kod bolesnika s PTSP-om je slabija nego u psorijatičnih bolesnika i zdravih ispitanika (2).

Metirapon je lijek koji se koristi u dijagnostici adrenalne insuficijencije, a može se koristiti i u liječenju Cushingova sindroma. Obično se primjenjuje u ponoć u dozi od 30 mg/kg, a zatim se sljedeće jutro između 8-9 h mjeri plazmatski kortizol i 11-deoksikortizol. Metirapon inhibira 11 β -hidroksilazu što dovodi do smanjene sinteze kortizola uslijed čega će doći do pojačane stimulacije sekrecije ACTH pri čemu će se povećati razina 11-deoksikortizola u plazmi. Pomoću metiraponskog testa možemo odrediti na kojoj se razini nalazi poremećaj HHA-osi. Normalan nalaz ovog testa je povišenje lučenja CRH i ACTH posljedično sniženju

razine kortizola te porast steroidnih prekursora. No, ako dolazi do porasta ACTH no ne i steroidnih prekursora to ukazuje na adrenalnu insuficijenciju. A da je poremećaj HHA-osi na razini hipotalamusa ili hipofize govori nam nalaz testa u kojem ne dolazi do povišenja ACTH i CRH (39, 40).

10. Zaključak

Stres je dugo vremena smatran uzrokom brojnih bolesti što se istraživanjima i dokazalo. Stres je odgovor organizma na štetni fizički, kemijski ili psihički podražaj i bez obzira na prirodu stresa odgovor organizma na takav podražaj uvijek će biti isti te dolazi do stimulacije adrenokortikalne sekrecije s povišenjem serumskih glukokortikoida te aktivacije simpatičkog sustava i otpuštanja kateholamina. U takvom stanju poremećene homeostaze cilj stresne reakcije je izvesti organizam iz stanja stresa te opet uspostaviti homeostazu. Kakve će biti posljedice nakon izloženosti stresu ovisit će o vrsti stresa, njegovom intenzitetu, duljini izloženosti stresu te o mogućnosti pojedinca da se odupre djelovanju stresora. U odgovoru organizma na stresni podražaj najvažniju ulogu ima hipotalamo-hipofizarno-adrenalna os koja se sastoji od hipotalamusa, hipofize te nadbubrežne žlijezde koji svojim hormonima (CRH, ACTH, kortizol) održavaju fiziološku ravnotežu organizma. Postoji različit odgovor organizma u akutnoj i kroničnoj izloženosti stresu. U ljudi koji su izloženi kroničnom stresu dolazi do promjene HHA-osi što je podloga za razvoj brojnih bolesti, a sam obrazac promjena HHA-osi nije isti kod svih bolesti. Bolesti kod kojih se nalazi promijenjena HHA-os su alkoholizam, anoreksija nervosa, multipla skleroza, amiotrofna lateralna skleroza te veliki depresivni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) i psorijaza na kojima je prethodno i bio fokus.

U bolestima kao što su anoreksija nervosa te kronični alkoholizam nalazimo povišene vrijednosti serumskog i urinarnog kortizola te nedostatak normalne supresije deksametazonskim testom. U slučaju vraćanja normalne tjelesne težine, odnosno apstinencije od alkohola razine kortizola mogu se vratiti na normalnu razinu. Klinički znakovi hiperkorticismu mogu biti prisutni kod kroničnog alkoholizma dok kod anoreksije nervose neće biti prisutni vjerojatno zbog blagog porasta kortizola. Jedno od stanja u kojem je povišena razina kortizola je i trudnoća u kojoj dolazi do velikih promjena u hormonskoj ravnoteži. U prvim mjesecima zbog povećane razine estrogena doći će do povišenja serumskog kortizola dok će urinarni kortizol u prva 3 mjeseca ostati na normalnim razinama, a do njegovog povećanja dolazi pred kraj trudnoće kada se višestruko povećava (39).

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) i veliki depresivni poremećaj su psihički poremećaji koje povezujemo sa stresom. Kod njih postoji promijenjena HHA-os, ali ne nalazimo isti obrazac promjene. U bolesnika s PTSP-om urinarni 24-satni kortizol je nizak nasuprot povišenim vrijednostima u depresivnih bolesnika. Također u njih nalazimo i pojačan odgovor kortizola na supresijski deksametazonski test u odnosu na depresivne bolesnike koji pokazuju nesupresiju kortizola na primjenu deksametazona. U bolesnika s PTSP-om se nalazi model oslabljene negativne povratne sprege što pokazuje da su iznimno reaktivni na stres te predstavlja alternativni obrazac akutne reakcije na iznimno jak stresni podražaj.

Psorijaza je kronično recidivirajuća upalna kožna bolest u čijoj etiologiji sudjeluju isprepleteni genetski i okolišni faktori od kojih je najvažniji stres koji se smatra i okidačem koji dovodi do pojave bolesti ili do pogoršanja simptoma već postojeće bolesti. Premda još nije provedeno dovoljno istraživanja da bi se u potpunosti objasnile promjene HHA-osi u bolesnika s psorijazom dosadašnjim istraživanjima utvrđena je niža razina serumskog i urinarnog kortizola u tih bolesnika. Rezultati istraživanja koje su proveli Thaller i suradnici na bolesnicima s psorijazom pokazali su nizak urinarni i plazmatski kortizol u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U odnosu na oboljele od PTSP-a imali su upola niže vrijednosti serumskog kortizola te pojačanu supresiju kortizola nakon primjene deksametazonskog testa. U bolesnika s psorijazom, iznimno niske plazmatske koncentracije kortizola pokazuje da HHA-os s takvim razinama kortizola nije u mogućnosti ostvariti svoju imunoregulacijsku funkciju što za posljedicu ima pojavu perzistirajućih kliničkih znakova psorijaze (2).

11. Zahvale

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc Milanu Vrkljanu na pomoći tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima i sestri na bezuvjetnoj potpori i podršci, a također i Marku i prijateljima koji su me ohrabivali i bili uz mene kad mi je bilo najpotrebnije.

12. Popis literature

1. McEwen BS (1998) Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*; 840: 33-44.
2. Thaller V, Vrkljan M, Hotujac L, Thakore J (1999) The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of PTSD and Psoriasis. *Coll. Antropol.* 23; 2: 611-619.
3. Šupe S, Poljaković Z, Kondić LJ, Unušić L, Alvir D (2011) Neurološke osnove stresa i rizik razvoja moždanog udara. *Neurol. Croat.* Vol. 60: 21-28.
4. McDonald R, Craig LA, Hong N (2008) Enhanced cell death in hippocampus and emergence of cognitive impairments following a localized ministroke in hippocampus if preceded by a previous episode of acute stress. *Eur J Neurosci* 27:2197-09.
5. Lyford J (2009) Psychological stress may influence stroke risk. *BMC Med* 7: 53.
6. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija: Funkcija mozga u ponašanju i motivaciji - limbični sustav i hipotalamus.* Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 711-718
7. Judaš M, Kostović I. *Temelji neuroznanosti: Hipotalamus upravlja endokrinim i autonomnim živčanim sustavom.* Zagreb: MD; 1997. 597-604
8. Milivoj Boranić i suradnici. *Psihoneuroimunologija: Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i stres (N. Pivac).* Zagreb: Školska knjiga; 17-50
9. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, labar B, Vucelić B. *Interna medicina: Bolesti hipotalamusa i hipofize.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. 1178-1193
10. Sapse AT (1997) Cortisol, high cortisol diseases and anti-cortisol therapy. *Psychoneuroendocrinology* 22:3-10.
11. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS (1994) The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 151(7):979-86.
12. Pandey GN (1997) Altered serotonin function in suicide. Evidence from platelet and neuroendocrine studies. *Ann N Y Acad Sci.* 29; 836():182-200.
13. Lenox RH, Peyser JM, Rothschild B, Shipley J, Weaver L (1985) Failure to normalize the dexamethasone suppression test: association with length of illness. *Biol Psychiatry.* 20(3):333-7.

14. Owens MJ, Nemeroff CB (1993) The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies *Ciba Found* 172:296-308; discussion 308-16.
15. von Bardeleben U, Stalla GK, Müller OA, Holsboer F (1988) Blunting of ACTH response to human CRH in depressed patients is avoided by metyrapone pretreatment. *Biol Psychiatry*. 24(7):782-6.
16. Amsterdam JD, Maislin G, Winokur A, Berwisch N, Kling M, Gold P (1988) The oCRH stimulation test before and after clinical recovery from depression *J Affect Disord*. 14(3):213-22.
17. Hotujac Lj i sur. Psihijatrija: Neurotički sa stresom povezani somatoformni poremećaji, posttraumatski stresni poremećaj. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 199-202.
18. Vrkljan M, Thakore J, Škorić B, Bečejac B, Solter M, Thaller V (1998) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with stress. *Acta clin Croat*. 37:165-173.
19. Yehuda R (1995) Hypthalamic-pituitary-adrenal axis alterations in posttraumatic stress disorders: an alternative model of stress, *Proceedings of the 25th ISPNE Congress Seattle, WA, USA:Aug 14-18*.
20. Yehuda R, Boisoenau D, Lowy MT, Giller EL (1995) Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psych*. 52:583.
21. Meier M, Sheth PB (209) Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 38:1–20.
22. Lipozenčić i sur (2008) Eritematozne i papulozne dermatoze-psorijaza, Lipozenčić J, *Dermatovenerologija*, Zagreb, Medicinska naklada, 217-225.
23. Campbell RD, Trowsdale J (1993) Map of the human MHC. *Immunology Today*.14:349-52.
24. Enerback C, Martinsson T, Inerot A et al. (1997) Evidence that HLA-Cw6 determines early onset of psoriasis,obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP).*Acta Derm Venereol*. 77:273-6.
25. Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Boulman N, Kessel A, Toubi E (2009) Psoriatic arthropathy: where now? *Isr Med Assoc J* 11:430-4.

26. Schöffski O, Augustin M, Prinz J, Rauner K, Schubert E, Sohn S et al. (2007) Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: A multi-center study. *J Dtsch Dermatol Ges* 5(3):209-18.
27. Mrowietz U (2001) Advances in systemic therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 26:362-7.
28. Lebwohl M, Ali S (2001) Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 45:649-61.
29. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE (1997) Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol*. 37(5):755-60.
30. Seville RH (1989) Stress and psoriasis: the importance of insight and empathy in prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 20(1):97-100.
31. Mazetti M, Mozetta A, Soavi GC, Andreoli E, Foglio-Bonda PG, Puddu P, Decaminada F (1994) Psoriasis, stress and psychiatry: psychodynamic characteristics of stressors. *Acta Derm Venereol Suppl*. 186:62-4.
32. Farber EM (1993) Psoriasis: a stress-related disease. *Cutis*. 51(5):322-6.
33. Arnetz BB, Fjellner B, Eneroth P, Kallner A (1985) Stress and psoriasis: psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. *Psychosom. Med*. 47:528-41.
34. Richards HL, Ray DW, Kirby B, Mason D, Plant D, Main CJ, et al (2005) Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 153: 1114-1120.
35. Evers AW, Verhoeven EW, Kraaijaak FW, de Jong EM, de Brouwer SJ, Schalkwijk J, et al (2010) How stress gets under the skin: cortisol and stress reactivity in psoriasis. *Br J Dermatol* 163: 986-991.
36. Vrkljan M, Vizner B, Bekić M, Thaller V, Sonicki Z (2001) Can long-term major depressive disorder cause osteoporosis?. *Acta clin Croat*. 40:179-184.
37. Holtorf K (2008) Diagnosis and Treatment of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Dysfunction in Patients with Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Fibromyalgia (FM). *Journal of chronic fatigue syndrome* 14:3
38. Cole MA, Kim PJ, Kalman BA, Spencer RL (2000) Dexamethasone suppression of corticosteroid secretion: evaluation of the site of action by receptor measures and functional studies. *Psychoneuroendocrinology* 151-167.

39. Vrkljan M (2000) Racionalna dijagnostika i liječenje hiperkortizolizma. Racionalna dijagnostika i liječenje u endokrinologiji: 39-43.
40. Yehuda R, Levengod RA, Schmeidler J, Wilson S, Ling Song Guo, Gerber D (1996) Increase pituitary activation following metyrapone administration in posttraumatic stress disorder. Psychoneuroendocrinology 1–16.

13. Životopis

Rođena sam 27. veljače 1990. godine u Zadru.

Nakon završene osnovne škole pohađala sam Opću gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru nakon čega sam upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.

Tijekom fakultetskog obrazovanja bila sam članica Kardio sekcije te sam aktivno sudjelovala na međunarodnom kongresu Croatian Student Summit 2013. te Croatian Student Summit 2016. godine.