Fitofarmacija u simptomatskom liječenju psorijaze

Martinuš, Simona

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:314971

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Simona Martinuš

Fitofarmacija u simptomatskom liječenju psorijaze

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakognozija 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen je na Zavodu za Farmakognoziju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Sande Vladimir-Knežević.

"Najveći ljudski uspjeh je pronaći Boga.„ sv. Augustin

Zahvaljujem prof. dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević na stručnom vodstvu i pruženoj pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Posebnu zahvalu upućujem svojim roditeljima za sva odricanja kojima su mi omogućili studiranje i što su me poticali i upućivali na pravi put u svim danima studentskog života.

Veliko hvala bratu Roku i sestri Antoniji na nesebičnoj pomoći, podršci i razumijevanju kroz svo vrijeme moga studija.

Zahvaljujem Davidu na pruženoj ljubavi i bezuvjetnoj podršci, strpljenju, ohrabrivanju koje mi nikada nije manjkalo i vjeri u mene.

Hvala svim mojim prijateljima i dragim kolegama koji su mi najljepše godine odrastanja učinili nezaboravnima i time obogatili ovaj dio mog života.

Najveće hvala dragom Bogu koji mi je darovao talente kako bih mogla odvažno započeti i završiti studij.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Psorijaza 1
1.1.2. Nasljeđivanje 2
1.1.3. Imunopatogeneza 2
1.2. Klinička slika psorijaze 5
1.1.3. Klinički oblici psorijaze 5
1.1.4.Procjena težine bolesti 7
1.2. Liječenje psorijaze 8
1.2.1. Lokalna terapija 8
1.2.2. Sustavna terapija 10
1.4. Psorijaza i trudnoća 14
2. OBRAZLOŽENJE TEME 15
3. MATERIJALI I METODE 16
4. REZULTATI I RASPRAVA 17
4.1. Curcumae longae rhizoma 17
4.1.1. Kurkumin 17
4.1.2. Pretkliničke studije 20
4.1.3. Kliničke studije 21
4.2. Indigo naturalis 23
4.2.1. Kemijski sastav 24
4.2.2. Pretkliničke studije 25
4.2.3. Kliničke studije 26
4.3. Aloj 29
4.3.1. Kemijski sastav aloja 29
4.3.2. Pretklinička ispitivanja Aloe vera gela 30
4.3.3. Klinička ispitivanja 31
4.4. Veliki morač 32
4.4.1. Kemijski sastav 32
4.4.2. Primjena i djelovanje psolarena u fotokemoterapiji psorijaze 32
4.4.3. Pretklinička ispitivanja 33
4.4.4. Klinička ispitivanja 35
4.5. Noćurak 37
4.5.1. Kemijski sastav 38
4.5.2. Djelovanje ω-6 polinezasićenih masnih kiselina na upalne procese u koži 38

4.5.3. Pretklinička ispitivanja 39
4.5.4. Klinička ispitivanja 40
4.6. Slatki indrajao 42
4.6.1. Kemijski sastav 42
4.6.2. Pretklinička ispitivanja 43
4.6.3. Klinička ispitivanja 43
5. ZAKLJUČCI 45
6. LITERATURA 46
7. SAŽETAK / SUMMARY 52
8.Temeljna dokumentacijska kartica

1. UVOD

1.1. Psorijaza

Psorijaza je kronična bolest kože obilježena ubrzanom proliferacijom epidermisa koja se klinički manifestira pojavom upalnih, oštro ograničenih ploča različite veličine, prekrivenih srebrno-bijelim ljuskama (slika 1). Obilježava je keratinocitna hiperproliferacija, abnormalna diferencijacija i infiltracija epidermisa/dermisa upalnim stanicama uključujući T-stanice i neutrofile. Razlike u kliničkoj slici psorijaze među bolesnicima često su vrlo velike, od izgleda i oblika do lokacije psorijatičnih promjena. Psorijatični proces često zahvaća nokte, a bolest otežava i istodobna zahvaćenost zglobova.



Slika 1. Izgled površine kože zahvaćene psorijazom (www.plivazdravlje.hr)

Bolest započinje postepeno, od pojave sitnih čvorića – papula roskaste boje, prekrivenih srebrnobijelim ljuskicama koje se lako ljušte. Površinskim struganjem ljuskica, koje prekrivaju osip, dolazi do obilnog perutanja srebrnkasto bijelih ljuskica. U medicini se ta pojava zove *fenomen stearinske mrlje*. Daljnjim struganjem, na površini papule ostaje tanka poluprozirna kožica što je poznato kao *fenomen psorijazne kožice*, ispod koje se, ako se skine, vide sitne kapljice krvi. Ovaj fenomen se naziva *fenomen točkastog krvarenja* (Kaštelan i Prpić Massari, 2007; Lipozenčić i sur., 2008).

1.1.2. Nasljeđivanje

Obiteljsko pojavljivanje psorijaze pokazuje da nasljedni čimbenici imaju bitno značenje u nastanku bolesti. Prema epidemiološkim istraživanjima ako jedan roditelj boluje od psorijaze vjerojatnost da oboli dijete je 10-20 %, a ako su pak oboljela oba roditelja, ta se vjerojatnost povećava na 50 %. Danas je općenito prihvaćeno da je u psorijaze riječ o multifaktorskom odnosno poligenskom načinu nasljeđivanja. Za nastanak bolesti nužni su različiti geni kao i čimbenici iz okoliša. Neki su od tih gena unutar HLA sustava. Odavno je opaženo da se neki HLA u bolesnika s psorijazom pojavljuje znatno češće od očekivanog.

U raščlambi načina nasljeđivanja psorijaze, uz povezanost s nekim HLA, značajna je i dob u kojoj se bolest prvi puta pojavi. Iako je početak bolesti moguć u svakoj životnoj dobi, dob pojavljivanja psorijaze pokazuje bimodalnu raspodjelu s najvećom učestalošću za žene od 16 i 60 godina, a za muškarce 27 i 57 godina (Lipozenčić i sur., 2008).

Na temelju povezanosti s određenim HLA alelima, dobi pojave bolesti i pozitivne obiteljske anamneze, ustanovljena su dva klasična oblika nepustulozne psorijaze:

1) Tip I obilježava visoka učestalost genotipa HLA-Cw*0602, rana pojava bolesti (prije četrdesete godine života) i pozitivna obiteljska anamneza za psorijazu. Od ovog oblika bolesti boluje oko dvije trećine bolesnika.
2) Tip II nije udružen s genotipom HLA-Cw*0602, rijetka je obiteljska pojavnost bolesti, te ga obilježava kasna pojava bolesti (poslije četrdesete godine života) (Šitum i sur., 2017).

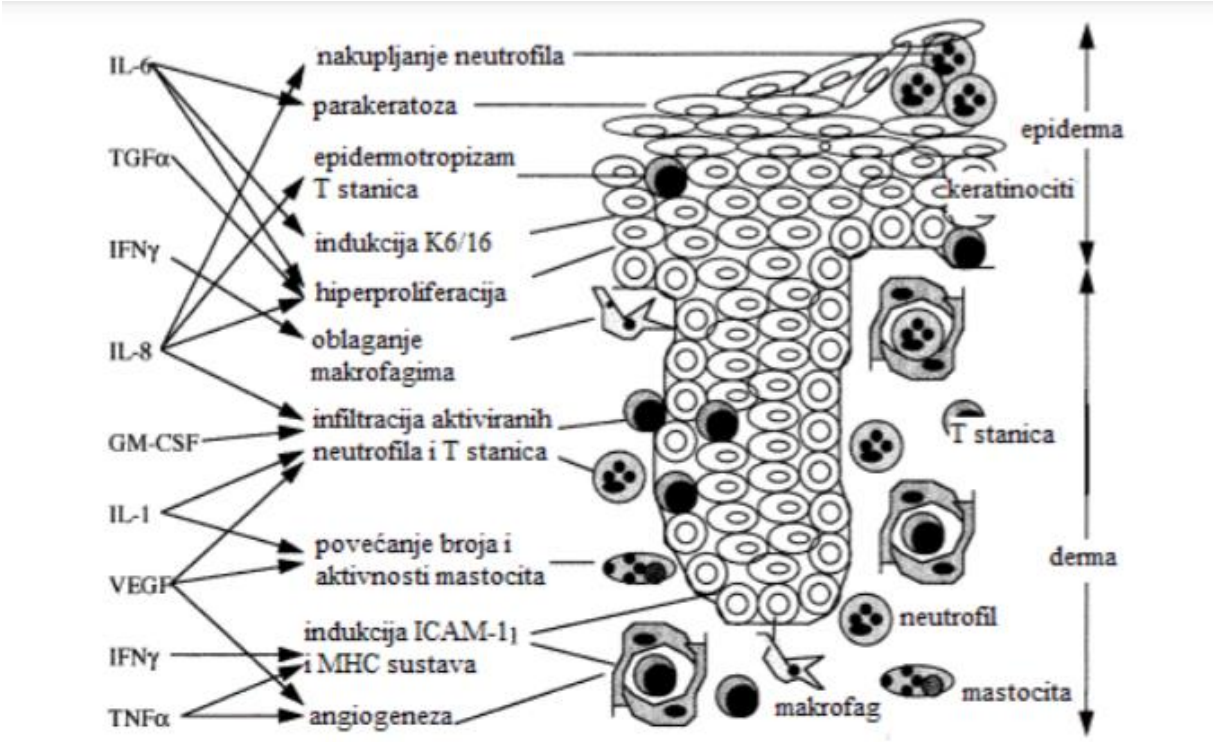
1.1.3. Imunopatogeneza

Upalni stanični infiltrat u aktivnom psorijatičnom žarištu sastoji se od pomoćničkih CD4+ limfocita koji su pretežito u dermisu i citotoksičnih CD8+ limfocita koji su pretežito u epidermisu. Infiltracija limfocita T prethodi hiperproliferaciji epidermisa. Pretpostavlja se da je psorijaza genetički poremećaj proliferacije keratinocita posredovan T-stanicama. Pokretač psorijatičnog procesa su limfociti T čiji inflitrat prethodi hiperproliferaciji epidermalnih keratinocita.

Prema suvremenim spoznajama ubrzana proliferacija epidermisa posljedica je imunoreakcije na još nedovoljno definiran epidermalni, dermalni ili cirkulirajući antigen. Aktivirani limfociti T luče citokine tipa 1, interleukin 2 (IL-2), interferon γ (IFN-γ) i čimbenik tumorske nekroze

alfa (TNF-α) te se danas smatra da je psorijaza bolest obilježena citokinskim obrascem 1. Taj citokinski obrazac odgovoran je za tipične psorijatične promjene: hiperproliferaciju keratinocita (IL-6 i IFN-γ) i nakupljanje neutrofila u epidermisu (IL-6). Osim limfocita T, i druge stanice u psorijatičnom žarištu luče svoje citokine te tako održavaju psorijatični proces. Keratinociti luče TNF-α koji je uključen u proces hiperproliferacije epidermisa. Aktivirani keratinociti luče IL-6 i IL-8 koji potiču dotok i aktivaciju limfocita T u kožu te pojačavaju izražajnost adhezijskih molekula važnih za usmjeravanje limfocita T u kožu. Keratinociti luče i neke angiogene citokine, primjerice čimbenik rasta vaskularnog endotela (VEGF), potičući tako nastanak tipičnih promjena krvnih žila u psorijatičnom plaku. Središnju ulogu u započinjanju i održavanju psorijatičnog procesa ima međudjelovanje limfocita i keratinocita posredovano citokinima. Točan mehanizam koji aktivirani limfociti T započinju psorijatični proces nije poznat. Smatra se da specifična imunoreakcija usmjerena protiv određenog antigena ili superantigena posredovana limfocitima T dovodi u konačnici do nastanka psorijatičnog plaka (Lipozenčić i sur., 2008).

Rezultati kliničkih studija pokazuju kako je psorijaza upalna bolest povezana s promjenama u razini i djelovanju limfocita T, od kojih Th-stanice (Th1, Th17 i Th22) imaju važnu ulogu u samoj patogenezi psorijaze. Pacijenti u serumu i predjelima kože koja je zahvaćena psorijazom imaju povišenu razinu IFNγ i IL-2 koje oslobađaju Th1 stanice te povišenu razinu IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26 koji nastaju iz Th17 stanica. Razina TNF-α također je povećana, a on nastaje iz Th1 i Th17 stanica. Ostali nedavno otkriveni citokini za koje se smatra da imaju važnu ulogu u napredovanju psorijaze su IL-23, IL-20 i IL-15. Međudjelovanje IL-23 i Th17 stanica ima glavnu ulogu u patogenezi ove bolesti. Deregulacija citokinske mreže (slika 2) smatra se jednim od mogućih uzroka nastanka psorijaze. (Michalak-Stoma, 2011)



Slika 2. Međudjelovanje citokina u psorijazi (Michalak-Stoma, 2011)

Iz svega opisanog može se primijetiti kako je proces nastanka same psorijaze izrazito dinamičan te uključuje međudjelovanje različitih imunosnih stanica te keratinocita. Shvaćanjem imunopatogenetskih mehanizama nastanka psorijaze omogućit će se razvoj ciljane terapije za liječenje ove bolesti.Vrlo važnu ulogu u nastanku ili pogoršanju psorijaze čine mnogi provocirajući čimbenici. Klinička karakterističnost psorijaze je *Köebnerov fenomen* ili *fenomen izmorfnog podražaja*, koji se očituje pojavom psorijatičnih promjena na mjestu fizikalne ili kemijske ozljede kože (opekline, ubodi, kontuzije, ekskorijacije, UV, rendgensko zračenje, operativni zahvati) nakon 10-14 dana od ozljede u aktivnoj fazi bolesti u osoba s genetskom sklonošću psorijazi. *Köebnerov fenomen* je češći kod djece nego u starijih bolesnika. Prvoj pojavi ili pogoršanju psorijaze mogu prethoditi brojni egzogeni i endogeni čimbenici. Klimatski utjecaji (poboljšanje ljeti, pogoršanje zimi), konzumacija alkohola, neumjerena prehrana bogata zasićenom masnim kiselinama, te lijekovi (antimalarici, litij, beta-blokatori, ACE inhibitori, nesteroidni antireumatici) su također značajni egzogeni provocirajući čimbenici. Psihički stres pogoršava psorijazu u 30-40 % odraslih bolesnika. Značajni endogeni provocirajući čimbenici u starijoj dobi su hipokacijemija i *herpes zoster*. Oni djeluju tako da genetičku podložnost iz latentnog stanja prevode u psorijatični fenotip (Šitum i sur., 2017).

1.2. Klinička slika psorijaze

Temeljna psorijatična promjena je oštro ocrtana papula ili plak sa srebrnasto-bjeličastim, lako lomljivim ljuskama na površini (slika 3). Ako se ljuske polagano skidaju, npr. drvenim štapićem, doima se kao da se skidaju slojevi sa voštane svijeće, pa se ta pojava u psorijaze zove *fenomen voštane svijeće*. Daljnjim skidanjem ljuski uklanja se posljednji sloj epidermisa i vidi se sitno točkasto krvarenje. Krvarenje nastaje iz kapilara u vrhovima papila i ta se pojava naziva *Auspitzov fenomen*. Mitotička je aktivnost keratinocita bazalnog sloja epidermisa u psorijazi povećana. Keratinocitima za prijelaz iz bazalnog sloja u stratum corneum treba samo tri do pet dana, za razliku od normalne kože gdje taj proces traje 28 do 30 dana. Posljedica toga je poremećena diferencijacija (sazrijevanje) keratinocita što je jedno od obilježja psorijaze (Lipozenčić i sur., 2008).



Slika 3. Plak sa srebrnasto-bjeličastim lomljivim ljuskama na površini kože zahvaćene psorijazom (www.medicalnewstoday.com)

1.1.3. Klinički oblici psorijaze

I. Kronična stacionarna psorijaza – *psoriasis vulgaris* najčešći je oblik psorijaze. Obilježavaju ga slabije ili jače infiltrirana, oštro ocrtana eritematoskvamozna žarišta veličine kovanog novca (*psoriasis nummularis)* i veća *(psoriasis in placibus),* koja

mogu međusobno konfluirati te nastaju veća psorijatična žarišta koja su katkad nalik na zemljovid *(psoriasis geographica).*

II. Eruptivna *(guttata)* psorijaza je oblik koji obilježavaju eritematoskvamozna žarišta obično gusto rasprostranjena u predjelu proksimalnih dijelova udova, kao i na trupu.

III. *Psoriasis erythrodermica* je oblik psorijaze koji obilježava zahvaćenost cijele kože, uključivši i lice te dlanove, stopala i nokte. Iako su prisutni svi znakovi psorijaze često prevladava jak eritem i sitno pitirijaziformno ljuštenje. Eritrodermijska psorijaza može se razviti naglo ili postupno iz vulgarne psorijaze.

IV. *Psoriasis pustulosa* je oblik psorijaze u kojem su jako izražene upalne promjene, sklonost eksudaciji i u kojem mikroskopski vidljivi mikroapcesi postaju makroskopski vidljive pustule. Valja istaknuti da su te pustule sterilne i da ih treba razlikovati od pustula nastalih zbog djelovanja infektivnih čimbenika. Klinički se razlikuje više oblika pustulozne psorijaze.

V. *Psoriasis vulgaris cum pustulationem* razvija se ponekad kod bolesnika koji godinama imaju vulgarnu psorijazu, nakon djelovanja nekih provocirajućih čimbenika (npr. nagli prekid lokalne kortikosteroidne terapije, primjena cingolina). Bez općih simptoma, na postojećim psorijatičnim žarištima razvijaju se pustule.

VI. *Psoriasis pustulosa palmo-plantaris* lokalizirani je oblik pustulozne psorijaze koji obilježuje pojava pustula u predjelu dlanova i stopala. Obično su vidljiva oštro ocrtana eritematozna, dijelom skvamozna žarišta s pustulama na površini.

VII. *Acrodermatitis continua suppurativa* jest pustulozna dermatoza koja je gotovo općenito prihvaćena kao oblik lokalizirane pustulozne psorijze. Bolest počinje asimetrično, u predjelu distalnih falangi.

VIII. *Arthritis psoriatica* jest inflamacijska bolest koja zahvaća ligamente, tetive, fascije i zglobove (Lipozenčić i sur., 2008).

Razlikuju se posebni oblici psorijaze ovisno o lokalizaciji psorijatičnih žarišta, a mogu se javiti samostalno ili u sklopu rasprostranjene kliničke slike:

- psorijaza vlasišta *(psoriasis capilliti)*
- psorijaza noktiju *(psoriasis unguium)*
- psorijaza dlanova i stopala *(psoriasis palmoplantaris)*
- psorijaza intertriginoznih predjela *(psoriasis inversa)* (Lipozenčić i sur., 2008).

1.1.4. Procjena težine bolesti

Procjena težine bolesti kod pacijenata sa psorijazom nužna je zbog pravovremenog i točnog odabira načina liječenja. U procjeni težine simptoma psorijaze uzimamo u obzir nekoliko parametara.U najširoj upotrebi je PASI indeks (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) gdje zbroj veći od 10 znači tešku, od 7 do 10 umjereno tešku, a ispod 7 blagu psorijazu. PASI indeks vrednuje površinu zahvaćene kože psorijazom te stupanj eritema, infiltracije i deskvamacije. Drugi važan parametar je BSA (engl. *Body Surface Area*) koji mjeri zahvaćenost površine kože lezijama. Zahvaćenost manja od 5 % označava blagu psorijazu, od 5- 10 % umjerenu, dok teška psorijaza znači zahvaćenost više od 10 % tjelesne površine. Bitno je imati na umu da je u bolesnika s psorijazom znatno smanjena kvaliteta života. Oboljeli su često nezadovoljni terapijskim pristupima pa je njihova suradnja loša i doseže stopu od svega 40 % . Kvaliteta života bolesnika ispituje se QoL-upitnikom (engl. *Quality of Life*). Najčešće se iz te skupine primjenjuje Dermatološki indeks kvalitete života, DLQI (engl. *Dermatology Life Quality Index*), čiji ukupni zbroj varira od 0 do 30, a daje podatak o narušenosti kvalitete života u proteklim tjednima bolesti (Kurilić i sur., 2010).

Prema europskom konsenzusu blaga se psorijaza definira s BSA≤10, PASI≤10 i DLQI≤10, dok srednje tešku psorijazu obilježava BSA > 10 ili PASI > 10 te DLQI > 10. Međutim ako je PASI < 10 i BSA < 10, a DLQI > 10, riječ je ipak o srednje-teškoj do teškoj psorijazi zbog loše kvalitete života oboljelih.

Osim navedenih parametara koji se koriste za procjenu težine bolesti, u obzir treba svakako uzeti i individualnu procjenu težine bolesti u pojedinog pacijenta. Potrebno je obratiti pozornost na posebne lokalizacije bolesti kao što su dlanovi, stopala, vlasište, genitalna regija i zahvaćenost noktiju koje mogu imati veliki utjecaj na svakodnevni život pacijenta sa psorijazom. U odabiru liječenja potreban je individualan pristup pacijentu, uzimajući u obzir težinu bolesti, prednosti i nedostatke terapije te njenu ekonomsku prihvatljivost (Šitum i sur., 2017).

1.2. Liječenje psorijaze

1.2.1. Lokalna terapija

Salicilna kiselina

Prije primjene antipsorijatičnih lijekova sa psorijatičnih žarišta potrebno je ukloniti ljuske što se najbolje postiže primjenom 3-5 % salicilne kiseline u bijelom vazelinu (trup i udovi) ili u maslinovom ulju (vlasište). Na psorijatična žarišta u predjelu dlanova i stopala može se primijeniti 10-15 % salicilna kiselina u bijelom vazelinu. Salicilna kiselina ubrzava otpadanje odumrlih stanica te smanjuje ljuštenje kože. Ponekad se kombinira s drugim lijekovima kao što su lokalni kortikosteroidi da se poveća djelotvornost. Salicilna kiselina se nalazi u medicinskim šamponima i otopinama za liječenje psorijaze vlasišta.

Naftalanoterapija

Naftalan je oblik zemnog ulja koji se koristi u medicinske svrhe te se osobito primjenjuje za lokalno liječenje psorijaze i psorijatičnog artritisa. Naftalanoterapija je jedna od mogućnosti lokalnog liječenja kronične stacionarne psorijaze (*psoriasis vulgaris*). Provodi se u obliku naftalanskih kupki i kreme samih, ili u kombinaciji sa fototerapijom, u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju „Naftalan“ u Ivanić Gradu.

Cingolin

Cingolin (anthralin, dithranol) ima lokalni citostatički učinak jer se veže na nukleinske kiseline epidermalnih stanica i na taj način usporava DNA-sintezu. Primjena cingolina indicirana je kod *in placibus* psorijaze s jakom infiltracijom žarišta. Cingolin se u nas primijenjuje pripremljen magistralno u koncentracijama od 0,1 % sve do 4 %. Magistralnom preparatu u koji je cingolin dodan u cinkovu pastu, dodaje se 3 % salicilne kiseline da sprječi oksidaciju cingolina. U nižim koncentracijama (do 0,5 %) cingolin se može na psorijatična žarišta primijeniti kao i drugi lokalni antipsorijatici. U višim koncentracijama (1-4 %) cingolin se primjenjuje metodom *short contact therapy*. Ona se sastoji u premazivanju psorijatičnih žarišta cingolinom, koji na žarištu ostaje 20 min do jedan sat. Zatim se cingolinska pasta skida uljem. Bolesnik se nakon toga obasjava rastućim dozama UVB svijetla. Popratne pojave liječenja cingolinom su obojenost rublja i iritacija kože (Lipozenčić i sur., 2008).

Lokalni kortikosteroidi

Lokalni kortikosteroidi su lijekovi koji djeluju protuupalno te svoju najveću učinkovitost pokazuju kod blažih oblika psorijaze. Kozmetički su prihvatljivi i sigurni ako se primjenjuju uz liječnički nadzor. Lokalne kortikosteroide (obično one srednje jakosti) najbolje je primijeniti na manjim površinama. Na terapijski otpornim psorijatičnim promjenama, osobito u predjelu dlanova i stopala, može se primijeniti okluzivna tehnika koja se sastoji u premazivanju oboljele kože kortikosteroidnom masti i prekrivanju plastičnom folijom koja ostaje na žarištu više sati. Nepoželjne popratne pojave dugotrajne primjene lokalnih kortikosteroida su atrofija kože, teleangiektazije, strije, sklonost ranim recidivima te preobrazba vulgarne psorijaze u pustuloznu. Zbog apsorpcije s kože može se, rijetko, razviti Cushingov sindrom. Sve popratne pojave ovise o jakosti kortikosteroidnog pripravka, trajanju njegove primjene, predjelu kože na kojem je primijenjen. Pri liječenju psorijaze lokalnim kortikosteroidima bolesnike treba podvrgnuti pregledu nakon jednog do dva mjeseca primjene te treba kritički procijeniti njihove učinke. Osobito je važno zabilježiti primijenjene količine, vodeći računa o popratnim pojavama. U liječenju psorijaze ne treba primjenjivati kortikosteroidne pripravke s antimikoticima i antibioticima (mogućnost senzibilizacije). Potrebno je biti osobito pažljiv u primjeni kortikosteroidnih pripravaka u dječjoj dobi.

Analozi vitamina D (kalcipotriol)

Kalcipotriol je sintetski analog vitamina D_3 koji se primjenjuje u blagih i srednje teških oblika psorijaze. Djeluje protuupalno i antiproliferacijski te regulira diferencijaciju keratinocita. Primjenjuje se u obliku masti i kreme (koncentracija 50 μg/gram) te losiona za vlasište (50 μg/mL). Oboljele površine se premazujuu dva puta na dan. Poboljšanje nastaje obično nakon dva tjedna, a liječenje traje šest do osam tjedana. Učinak se poboljšava istodobnom primjenom UVB-terapije. Kalcipotriol je prikladan za liječenje psorijaze u dječjoj dobi. Popratne pojave su prolazna iritacija liječenog predjela, tada je potrebno prekinuti primjenu na jedan do dva dana. Zbog toga se ne preporučuje primjena kalcipotriola na lice. Pri dugotrajnoj primjeni na većim površinama postoji mogućnost hiperkalcijemije (Lipozenčić i sur., 2008).

Lokalni retinoidi

Tazaroten je lokalni retinoid visoke učinkovitosti koji se koristi u liječenju psorijaze. Nalazi se kao djelatna tvar u Zorac® gelu koji se primjenjuje za lokalno liječenje blage do umjereno teške kronične psorijaze (*psoriasis vulgaris*). Retinoidi djeluju antiproliferacijski, normaliziraju diferencijaciju stanica i djeluju protuupalno. Tazaroten je indiciran u liječenju blažih oblika psorijaze sa zahvaćenošću manjom od 20 % površine kože. Najvažnija nuspojava lokalnog tazarotena je iritacija kože koja se može spriječiti kombiniranom terapijom s lokalnim kortikosteroidima slabije ili srednje jakosti. Primjena retinoida kontraindicirana je u trudnoći te u žena koje planiraju trudnoću (Lipozenčić i sur., 2008).

1.2.2. Sustavna terapija

Sustavna terapija primjenjuje se u onih pacijenata u kojih lokalna terapija nije bila učinkovita. Odluku o primjeni sustavne terapije za liječenje psorijaze donosi dermatolog s obzirom da je odluka složena i nije utemeljena samo na težini psorijaze već i na psihosocijalnim i ekonomskim čimbenicima vezanim uz pacijenta. Sustavna terapija psorijaze primjenjuje dobro poznatu kombinaciju lijekova (metotreksat, retinoide i ciklosporin) i vrlo je učinkovita. No, može uzrokovati potencijalno dugoročne toksične učinke te postoji mnogo kontraindikacija.

Retinoidi

Od sustavnih retinoida u liječenju psorijaze primjenjuje se acitretin koji djeluje antiproliferativno i protuupalno. Neotigason® kapsule sadrže acitretin te se obično kombiniraju sa drugim oblicima liječenja, uglavnom fototerapijom (PUVA). Indikacije za primjenu acitretina su eritrodermijska psorijaza, pustulozna i artropatska psorijaza. Kontraindikacije su bolesti jetre, povišene vrijednosti lipida u krvi i trudnoća. Liječenje počinje dozom od 50 mg/dan koja se sukladno poboljšanju kliničke slike snizuje na 20 ili 10 mg/dan, a može se primijeniti u duljem razdoblju.

Poželjno je kombinirano liječenje:

retinoidi + PUVA

retinoidi + UVB

retinoidi + kalcipotriol

retinoidi + cingolin

retinoidi + lokalni kortikosteroidi.

Popratne pojave liječenja retinoidima mogu biti mukokutane (*cheilitis,* suhoća konjuktiva i sluznice nosa, ljuštenje u predjelu dlanova i stopala, prolazno povišenje jetrenih transaminaza, povišenje triglicerida i kolesterola. Pri dugotrajnoj primjeni moguće su promjene na kostima: egzostoze i kalcifikacija ligamenata.

Ciklosporin

Ciklosporin je imunosupresiv koji se primjenjuje u transplantaciji organa, a učinkovit je u liječenju teških oblika psorijaze. Neoral® kapsule sadrže ciklosporin i koriste se kod liječenja generalizirane *in placibus* psorijaze. Ciklosporin u liječenju psorijaze inhibira T-staničnu aktivaciju i proliferaciju preko IL-2. Liječenje se provodi niskim dozama ciklosporina 3-5 mg/kg u razdoblju četiri do šest tjedana. Popratne pojave su poremećaj bubrežne funkcije, hipertenzija, gastrointestinalni poremećaji i glavobolja. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnika uz kontrolu bubrežne funkcije, krvnog tlaka svaka dva do tri tjedna.

Poželjno je kombinirano liječenje:
ciklosporin + kalcipotriol
ciklosporin + cingolin
ciklosporin + lokalni kortikosteroidi (Lipozenčić i sur., 2008).

Metotreksat

Metotreksat je antagonist folne kiseline koja je potrebna u procesu sinteze DNA te se ubraja u skupinu citostatika. Oralni lijek metotreksat smanjuje hiperproliferaciju kožnih stanica i smanjuje upalu. U nekih osoba usporava napredovanje psorijatičkog artritisa. Metotreksat djeluje kao kompetitivni inhibitor enzima dihidrofolat-reduktaze, nužnog u pretvorbi dihidrofolne kiseline u tetrahidrofolnu kiselinu koja je neophodna u sintezi timidilata i purina, prekursora DNA. Inhibicija sinteze timidilata je, čini se, najvažniji učinak metotreksata. Na taj način se koči dioba keratinocita u psorijazi. Osim toga, metotreksat koči replikaciju i funkciju T-limfocita i B-limfocita te uzrokuje supresiju sekrecije citokina poput IL-1, IFN-γ i TNF-α (Kurilić i sur., 2010). Indikacije za primjenu metotreksata su teški oblici psorijaze, osobito psorijaze udružene s artritisom i eritrodermijske psorijaze. Metotreksat se može primijeniti peroralno 7,5-15 mg jednom tjedno. Moguća je također intramuskularna primjena: 15-20 mg i.m. jednom tjedno. Kontraindikacije za primjenu metotreksata su bolesti jetre i

krvotvornog sustava te alkoholizam. Potreban je pažljiv nadzor bolesnika, uz redovite kontrole funkcije jetre i krvne slike (Lipozenčić i sur., 2008).

Apremilast

Apremilast je novi oralni lijek namijenjen liječenju umjerene do teške plak psorijaze. Inhibitor je enzima fosfodiesteraze-4 uključenog u nastanak brojnih upalnih molekula (citokina) važnih u nastanku psorijaze. Pokazao se učinkovit u lijrečenju teških oblika psorijaze i psorijatičnog artritisa te se smatra potencijalno vrlo povoljnim lijekom zbog dobrog sigurnosnog profila Te ne zahtjeva stalno praćenje laboratorijskih parametara (Keating, 2017).

Fototerapija i fotokemoterapija

Uskospektralna UVB fototerapija jedna je od najvažnijih terapijskih mogućnosti u liječenju blage do umjereno teške psorijaze. Prednost UVB terapiji se daje u odnosu na PUVA terapiju ako je nastanak psorijaze bio akutan (*psoriasis guttata*), površina promijenjene kože < 30 %, te ako su žarišta slabo inflitrirana. Minimalna učestalost ekspozicija je tri puta tjedno. Potrebno je oko 25-30 ekspozicija. Nakon postizanja remisije, terapija se prekida ili se započinje terapija održavanja. Uskospektralna UVB fototerapija povoljno djeluje i na povećanje koncentracije vitamina D_3 u serumu starijih osoba. Glavne akutne nuspojave UVB fototerapije su eritem, kseroza kože i svrbež.

PUVA (fotokemoterapija) je fizikalna metoda liječenja kod koje se primjenjuju psolareni i UVA svjetlo. Psolareni se mogu rabiti lokalno u obliku kupki (PUVA-*bath*) ili kreme (PUVA-*cream*) te peroralno (PUVA). U Hrvatskoj se najčešće rabi *per os* 8-metoksipsolaren u dozi od 0,6 mg/kg 2 sata prije obasjavanja UVA svjetlom te lokalno kao kupka u dozi 1 mg/L vode u trajanju od 20 minuta i odmah obasjavanje. Najčešća akutna nuspojava PUVA fotokemoterapije je odgođeni eritem koji je posljedica fototoksične reakcije, a najizraženiji je 48-72 sati nakon ekspozicije, za razliku od UVB gdje se pojavljuje 12-24 sata nakon ekspozicije. Najvažniji dugotrajni neželjeni učinak PUVA terapije (> 200 ekspozicija) je povećani rizik za nastanak planocelularnog karcinoma (Šitum i sur., 2017).

Biološki lijekovi

Biološki lijekovi predstavljaju novu mogućnost u liječenju psorijaze te se po svojem djelovanju ubrajaju u skupinu imunomodulatora. Ovi se lijekovi primjenjuju intravenoznom infuzijom, intramuskolarnom injekcijom ili subkutanom injekcijom. Upotrebljavaju se u

liječenju umjerenog do teškog oblika psorijaze u osoba koje ne reagiraju na tradicionalnu terapiju ili u onih pacijenata koji uz psorijazu imaju i psorijatični artritis.

Imunopatološka zbivanja u psorijazi čine osnovu ciljne terapije psorijaze biološkim lijekovima. Strategija liječenja psorijaze biološkim lijekovima uključuje smanjenje broja patogenih T-stanica, inhibiciju aktivacije T-stanica, imunodevijaciju i blokiranje aktivnost upalnih citokina. Valja istaknuti da neki biološki lijekovi pritom djeluju putem više mehanizama.

Smanjenje broja patogenih T-stanica važan je pristup u liječenju psorijaze. Idealno je da su u toj strategiji ciljne stanice koje su važne u imunopatogenezi psorijaze (CD45RO+ T-stanice u koži odgovorne za proizvodnju Th1 citokina) bez utjecaja na druge imunoprocese. U ovoj skupini bioloških lijekova je **alefacept.**

Inhibicija aktivacije T-stanica važna je strategija u primjeni bioloških lijekova za psorijazu je je dokazano da ako se T-stanice ne aktiviraju, ne mogu ni inducirati nastanak psorijaze. U ovoj skupini bioloških lijekova su **efalizimab** i **daklizumab**. Efalizumab je registriran u SAD-u i koristi se u više europskih zemalja za liječenje psorijaze.

Imunosno skretanje (devijacija) temelji se na pretpostavci da je u psorijazi moguće primjenom Th2 citokina smanjiti utjecaj Th1 citokina te time suprimirati psorijazu. To se za sada pokušava primjenom rekombinantnog IL-10. Blokada citokina (antagonisti citokina) važna je strategija u primjeni bioloških lijekova u liječenju psorijaze. Upalni citokini koje oslobađaju različite stanice podržavaju psorijatični proces. Brojne fenotipske i patološke promjene u psorijazi povezane su s učincima citokina koje oslobađaju T-stanice, dendritične stanice, monociti i keratinociti. Strategija blokade citokina temelji se na sposobnosti vezanja bioloških lijekova na oslobođene citokine i blokadi njihova sudjelovanja u psorijatičnom procesu. Biološki lijekovi koje se vežu na TNF-α ili IL-8 induciraju remisiju psorijaze uklanjanjem aktivnosti tih citokina, ali i djelovanjem na različite stanične tipove uključene u psorijatični proces. U ovoj skupini bioloških lijekova su **etanercept** (Enbrel®) i **infliksimab** (Remicade®), također registrirani za liječenje psorijaze.

Usprkos postojanju različitih mogućnosti u liječenju psorijaze, utvrđivanje odgovarajuće terapije za pacijenta pravi je izazov. Psorijaza je nepredvidljiva bolest i prolazi kroz stadije poboljšanja i pogoršanja. Potreban je također individualiziran pristup u liječenju jer terapija koja se pokazala učinkovita u jedne osobe, u druge uopće ne mora djelovati. Koža

psorijatičnog bolesnika nakon nekog vremena može postati otporna na različite terapije, a brojni lijekovi za psorijazu mogu izazvati teške nuspojave (Lipozenčić i sur., 2008).

1.4. Psorijaza i trudnoća

Smjernice za liječenju psorijaze u trudnoći nisu dostatne te još uvijek mnogo toga vezano uz nasljeđivanje i postnatalni razvoj psorijaze nije poznato. Žene koje planiraju trudnoću moraju biti svjesne činjenice da je psorijaza genetski pretpostavljena bolest. Prije planirane trudnoće trebalo bi konzultirati dermatologa o terapiji koja se može primjenjivati prije i za vrijeme trudnoće. U nekih žena simptomi psorijaze se smiruju i događaju se vidna poboljšanja, dok se u drugih simptomi pogoršavaju. Ograničeni dokazi pokazuju da su u 55 % žena kožne promjene tokom trudnoće bile blažeg intenziteta te se psorijaza gotovo povukla, u 25 % žena nije došlo do nikakve promjene, dok je u 25 % žena je došlo do pogoršanja bolesti (Rademaker i sur., 2017). Poboljšanje psorijaze obrazlaže se hormonalnim promjenama koje se događaju za vrijeme trudnoće. Visoke koncentracije progesterona tokom trudnoće smanjuju proliferaciju T-limfocita i na taj način poboljšavaju kliničku sliku psorijaze (Boyd i sur., 1996). U suprotnosti s tom tvrdnjom, Murase i sur. (2005) objašnjavaju kako koncentracije estrogena u trudnoći koreliraju sa smanjenjem upalnih procesa i smanjenjem simptoma psorijaze. Iz navedenih činjenica, svakako se može zaključiti kako imunosni i hormonski sustav posredno djeluju jedan na drugog te utječu na kliničku sliku psorijaze u trudnica.

Savjetovanje prije trudnoće o načinima liječenja osobito je bitno kako bi se zaštitilo zdravlje majke i djeteta od začeća do poroda. Lokalnu i sistemsku terapija koja se koristi u standardnom liječenju psorijaze, u slučaju trudnoće potrebno je pomno razmotriti. Terapija za vrijeme trudnoće ovisi o težini bolesti. Topikalna terapija prva je linija liječenja u psorijazi, a tijekom trudnoće osobito je potrebno razmotriti potencijalnu apsorpciju aktualnih lijekova kroz kožu i mogući negativni utjecaj na razvoj djeteta. Emolijensi u obliku neutralnih krema, antralin (ditranol), salicilna kiselina, retinoidi za lokalnu primjenu (tazaroten) i lokalni steroidi smatraju se sigurnima u trudnoći. Od sistemske terapije, trudnicama se preporučuje PUVA terapija i terapija ciklosporinom. Općenito, ciklosporin se može koristiti za liječenje psorijaze tijekom trudnoće, uz pažljivu kliničku prosudbu te praćenje, a primjena je opravdana ako potencijalna korist nadilazi potencijalni rizik (Čeović i sur., 1999).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest koja je neizlječiva, a terapija je simptomatska. Ima veliki utjecaj na kvalitetu života oboljelih te je njezin utjecaj na psihološki status bolesnika iznimno izražen, ponajprije zbog svog tijeka, lokalizacije na vidljivim djelovima kože, kao i potrebe svakodnevne provedbe terapije i njege kože te sklonosti recidivima. U primjeni je veliki broj lijekova za topikalnu i oralnu primjenu te fototerapija, međutim, imaju ograničenu učinkovitost i uzrokuju brojne neželjene učinke. Liječenje psorijaze u trudnica i dojilja predstavlja osobito veliki izazov.

Fitoterapija je najstariji način liječenja različitih bolesti koji datira iz vremena prije pisane povijesti, a i danas je primjena ljekovitog bilja uključena u našu svakodnevnu brigu o zdravlju. U posljednje vrijeme značajno raste interes medicine i farmacije za fitoterapeuticima te se nastoje istražiti mogućnosti njihove primjene u liječenju brojnih bolesti, posebice kroničnih čije je liječenje dugotrajno i kompleksno.

U ovom radu su prikazani rezultati istraživanja pretkliničkih i kliničkih studija odabranih biljnih vrsta s prepoznatim potencijalom u liječenu psorijaze.

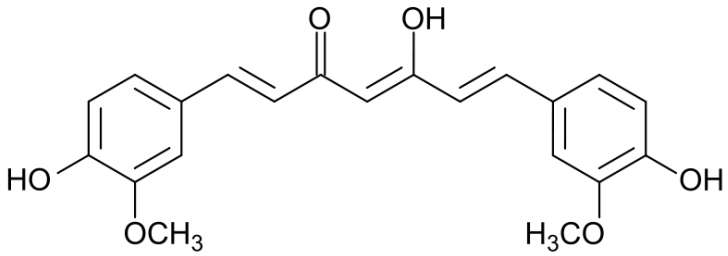
3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu teorijskog karaktera korištena je stručna i znanstvena literatura vezana uz terapijsku primjenu različitih biljnih izvora u liječenju psorijaze. Prikupljeni su podatci iz različitih izvora od dostupnih knjiga iz područja botanike, farmacije i medicine preko znanstvenih članaka do internetskih stranica. Odabrani znanstveni članci koji su bili izvor informacija o biljnim izvorima s dokazanim djelotvornim učinkom na liječenje psorijaze rezultat su pretraživanja bibliografskih baza podataka poput ScienceDirect, PubMed Central i Scopus, uz korištenje ključnih pojmova kako bi se pronašli dostupni podaci te proučile pretkliničke i kliničke studije. Od pomoći su bile i mrežne stranice Hrvatske ljekarničke komore, Europske agencije za lijekove (*European Medicines Agency*) i mrežne stranice medicinskog časopisa *Dermatology Times.*

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Curcumae longae rhizoma

Droga Kurkumin podanak se definira kao cijeli, obrađen kuhanjem ili na pari, osušen podanak biljne vrste *Curcuma longa* L., s uklonjenim korijenjem i vanjskom korom. Glavne bioaktivne sastavnice su kurkuminoidi, fenolni spojevi među kojima prevladava kurkumin (slika 4). Njegov udio u suhoj drogi iznosi 3-5 %. Sadržaj eteričnog ulja u kojem prevladavaju seskviterpeni iznosi 5,8 %. Zingiberen je glavna sastavnica eteričnog ulja. U zemljama Europske unije kurkumin podanak se koristi kao tradicionalni biljni lijek koji osigurava bolji protok žuući i ublažava probavne tegobe (HMPC, 2017). Primjena kurkume i kurkumina širom svijeta temelji se na znanstveno ustanovljenim protuupalnim, antimikrobnim, antioksidacijskim i antineoplastičnim svojstvima. Fitopreparati s kurkumom/kurkuminom za oralnu i lokalnu primjenu koriste se u liječenju različitih kožnih bolesti, uključujući i psorijazu (Vaughn i sur, 2016).



Slika 4. Struktura kurkumina - enolni oblik (https://commons.wikimedia.org)

4.1.1. Kurkumin

U posljednje vrijeme intenzivno se provode *in vitro* i *in vivo* istraživanja koje ukazuju na antikancerogeno, antivirusno, antiartritično, antioksidativno i protuupalno djelovanje kurkumina. Mehanizmi koji stoje u pozadini ovih učinaka vrlo su različiti i uključuju djelovanje kurkumina na različite ciljne molekule i signalne putove u stanicama. Ciljne mete na koje kurkumin djeluje uključuju transkripcijske faktore kao što je nuklearni faktor-κB (NF-kB), faktore rasta kao što je vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), proupalne citokine (TNF, IL-1, IL-6), protein kinaze i ostale enzime kao što su ciklooksigenaza-2 i 5-

lipooksigenaza. Ciljne stanične mete djelovanja kurkumina prikazane su u tablici 1 (Zhou, 2011).

Tablica 1. Stanične signalne molekule na koje djeluje kurkumin.

Transkripcijski faktori	Faktori rasta i receptori faktora rasta	Protein kinaze	Proupalni citokini	Enzimi	Apoptozom povezani proteini
Aril-hidrokarbon receptor (AhR) ↑	Androgeni receptor (AR) ↓	Fosforilaza kinaze (PhK) ↓	Interleukin - 1β (IL - 1β) ↓	Ciklooksigenza -2 (COX-2) ↓	Kaspaza -3 ↑
Aktivacijski protein-1 (AP-1) ↓	Epidermalni faktor rasta (EGF) ↓	Protein kinaza A (PK A) ↓	IL -2 ↓	Metalproteinaza matriksa (MMP) ↓	Kaspaza – 7 ↑
Hipoksijom induciran faktor-1 (HIF-1) ↓	EGF – receptor ↓	Janus kinaze (JAK) ↓	IL-5 ↓	DNA – polimeraza ↓	Kaspaza – 8 ↑
Nuklearni faktor kappa B (NF-κB) ↓	Faktor rasta hepatocita (HGF) ↓	Ca^{2+} - ovisna protein kinaza (CDPK) ↓	IL-6 ↓	Fosfolipaza A2 (PLA2) ↓	Kaspaza – 9 ↑
Peroksisomalni i proliferacijsko-aktivacijski receptor gamma (PPAR-γ) ↑	Tkivni faktor (TF) ↓	Protein kinaza C (PKC) ↓	Faktor nekroze tumora – α (TNF – α) ↓	ATP-aza ↓	Receptor stanične smrti 4 (DR4) ↑
Aktivacijski transkripcijski faktor-3 (ATF-3) ↑	Transfor. faktor rasta – α (TGF-α) ↓	Protamin kinaza (cPK) ↓	IL-12 ↓	Ksantin-oksidaza (XO) ↓	Receptor stanične smrti 5 (DR5) ↑

Farmakokinetika kurkumina

Iz rezultata kliničkih i pretkliničkih istraživanja možemo uočiti kako se kurkumin iznimno dobro podnosi. Čak i u visokim dozama, kurkumin se pokazao netoksičnim za ljude i životinje. U fazi I kliničkih ispitivanja kurkumin je primijenjen pacijentima koji su imali visoki rizik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura, kože, cerviksa, želuca i oralne mukoze. Terapija u pojedinačnoj dnevnoj dozi od 500 do 8000 mg tijekom 3 mjeseca se pokazala dobro podnošljivom (Cheng, 2001). U kliničkoj studiji na 15 pacijenata s kolorektalnim karcinomom ispitan je kurkumin ekstrakt u pojedinačnoj dnevnoj dozi ekstrakta između 440 i 2200 mg, što odgovara 36-180 mg kurkumina dnevno. Tijekom 4 mjeseca tretmana ekstrakt nije pokazao nikakve štetne učinke. (Sharma, 2011). Iako je podnošljivost kurkumina izrazito dobra, uočena je vrlo mala *in vivo* bioraspoloživost, što je izrazito važno obilježje za ovaj prirodni polifenol koji se koristi u brojne medicinske svrhe. U kliničkoj studiji u kojoj su zdravi ispitanici uzimali 2 g čistog kurkumina u prahu pokazalo se da je razinu kurkumina u serumu gotovo nemoguće detektirati (Shoba, 1998). U fazi I druge kliničke studije 15 pacijenata s dijagnosticiranim kolorektalnim karcinomom uzimalo je 3,6 g kurkumina u razdoblju od 4 mjeseca, a rezultati analize krvi pokazali su kako je razina kurkumina i njegovih konjugata u plazmi ispod limita detekcije, što jasno ukazuje na slabu sistemsku bioraspoloživost kurkumina nakon oralne primjene (Sharma, 2004).

Iz farmakokinetičkih studija o kurkuminu može se vidjeti tijek njegovog metabolizma. Kurkumin prolazi kroz ekstenzivnu konjugaciju i redukciju u gastrointestinalnom traktu. Redukcijom nastaje tetrahidrokurkumin i heksahidrokurkumin koji su pronađeni u mikrosomima jetre i citosolu. Glukuronidacijom i sulfatacijom kurkumina nastaje kurkumin glukuronid i kurkumin sulfat. Na temelju ovih rezultata pretpostavljeno je da je slaba sistemska bioraspoloživost rezultat hidrofobne prirode same molekule, loše apsorpcije i metaboličke biotransformacije u crijevima i jetri. U nekoliko studija pokušalo se povećati bioraspoloživost kurkumina. Različiti pristupi uključivali su primjenu kurkumina zajedno s piperinom kako bi se spriječila glukuronidacija kurkumina u jetri, zatim u obliku nanočestica ili fosfolipidnog kompleksa te korištenje njegovih analoga. Nadalje, moguća je primjena kurkumina u obliku konjugata sa ciklodekstrinom i fosfatidilkolinom. U slučaju zajedničke primjene s piperinom (20mg/kg) dolazi do porasta serumske koncentracije kurkumina već sat vremena nakon oralne primjene i povećava se bioraspoloživost za 2000 % (Shoba, 1998). Primjena kurkumina u obliku biorazgradljivih nanočestica pokazuje kako ta formulacija kurkumina (u kompleksu s PLGA

kopolimerom i stabiliziranog s PEG-5000) ima bolju apsorpciju, povećanu bioraspoloživost *in vitro* i *in vivo* te produljeno poluvrijeme eliminacije kurkumina. No, još uvijek postoji malo dokaza o *in vivo* učinkovitosti i sigurnosti ovih formulacija. Potrebno je provesti daljnje kliničke studije kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost kurkumina u formulacijama koje mu povećavaju bioraspoloživost. Niska cijena, farmakološka sigurnost, dokazana terapijska učinkovitost i višestruki ciljani terapijski potencijal kurkumina čine ga obećavajućim za liječenje različitih bolesti i stanja u ljudi (Anand, 2010).

4.1.2. Pretkliničke studije

Lokalna primjena agonista TLR (*toll-like* receptora) imikvimoda učinkovita je u pokretanju upalnih reakcija u koži miša i čovjeka. Imikvimodom inducirana psorijaza u miševa dobro oponaša fenotipske i histološke karakteristike psorijaze u ljudi. Imikvimod uzrokuje epidermalne promjene koje obuhvaćaju proliferaciju keratinocita i promjene u diferencijaciji, povećanje T stanica i neutrofila te promjenu u cirkulaciji. Psorijatične promjene inducirane imikvimodom ovisne su o prisutnosti IL-23 i IL-17 te ne mogu nastati u miševa s manjkom ovih receptora. Provedeno je istraživanje sposobnosti kurkumina da inhibira produkciju upalnih citokina IL-1 i IL-6 u koži miševa s imikvimodom induciranom psorijazom. Promjene koje imikvimod uzrokuje u miševa oponašaju promjene koje se događaju na koži pacijenata s kroničnom stacionarnom psorijazom (*psoriasis vulgaris)* koji je najčešći klinički oblik psorijaze. Interleukini IL-23 i IL-17A imaju važnu ulogu u patogenezi psorijaze. Topikalnom primjenom 1 % gela s kurkuminom na kožu mišjeg uha smanjuju se simptomi imikvimodom inducirane psorijaze. Imikvimodom inducirana epidermalna hiperplazija i upala u koži mišjeg uha značajno je smanjena primjenom gela. RT- PCR analiza pokazala je kako su razine mRNA koja kodira za IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-1β, IL-6 i TNF-α značajno snižene kurkuminom u koži miševa, a učinak na sniženje ovih proupalnih citokina može se usporediti sa učinkom klobetazola, lokalnog kortikosteroida koji se koristi u liječenju psorijaze. Otkriveno je kako kurkumin povećava proliferaciju epidermalnih γδ T-stanica, a inhibira proliferaciju dermalnih γδ T-stanica. Nadalje, zaključeno je da kurkumin ima utjecaj na međudjelovanje između IL-23 i IL-17A, inhibiranjem IL-1 i IL-6 i potom neizravno smanjivanjem proizvodnje IL-17A i IL-22. Iz dobivenih rezultata ove studije vidljivo je da kurkumin može olakšati simptome imikvimodom uzrokovane psorijaze, prvenstveno djelujući na simptome upale, a učinak kojim kurkumin to postiže usporediv je s učinkom klobetazola (Sun i sur., 2013).

Poznato je da kurkumin inhibira aktivnost kalijevih kanala tipa Kv 1.3 koji su uglavnom prisutni na T-stanicama i imaju bitnu ulogu u patogenezi psorijaze. Proučavao se utjecaj kurkumina na sekreciju upalnih medijatora T-stanica na modelu transgeničnih miševa. Pretpostavka je da kurkumin inhibicijom kalijevih kanala na površini T-stanica dovodi od inhibicije stvaranja proupalnih medijatora koji se u stanju upale normalno sintetiziraju i oslobađaju u okolinu. Rezultati su pokazali kako koncentracija od 10 μM kurkumina inhibira sekreciju upalnih medijatora uključujući IL-17, IL-22, IFN-γ, IL-2, IL-8 i TNF-α iz T-stanica u razini od 30-60 % u odnosu na sekreciju u normalnim uvjetima bez inhibicije. Unosom 100 μM kurkumina, inhibirano je više od 50 % T-stanica te njihova sposobnost proliferacije. U ispitivanoj skupini došlo je do smanjenja crvenila i debljine psorijaznih plakova na koži miševa te do smanjenja veličine limfnih čvorova, u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije primala kurkumin. Histološka analiza pokazala je kako kurkumin posjeduje protuupalna svojstva. Razina proupalnih medijatora u serumu (TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-12, IL-22 i IL-23) smanjena je za više od 50 % u miševa tretiranih kurkuminom, što je usporedivo s učinkom ciklosporina. Budući da ciklosporin uzrokuje renalnu fibrozu, tijekom istraživanja praćena je funkcija bubrega u miševa. Nuspojave i oštećenje bubrega nisu zapaženi u skupini pokusnih životinja tretiranoj kurkuminom, što je pokazalo da terapija kurkuminom ima veliki potencijal u liječenju psorijaze zbog učinkovitosti i dobrog sigurnosnog profila (Kang i sur., 2016.)

4.1.3. Kliničke studije

Rezultati istraživanja pokazuju kako inducirana supresija aktivnosti enzima fosforilazne kinaze dovodi do smanjenja proliferacije stanica u psorijatičnim plakovima. Povećana aktivnost fosforilazne kinaze (serin/treonin specifične kinaze) dovodi se u vezu s patogenezom psorijaze. Farmakološki aktivne tvari poput kurkumina koje inhibiraju aktivnost ovog enzima mogu biti korisne u liječenju psorijaze. Kurkumin je nekompetitivni inhibitor enzima fosforilazne kinaze. Klinička studija provedena je s ciljem da se ispita aktivnost fosforilazne kinaze u četiri skupine pacijenata: (1) s neliječenom psorijazom, (2) koji koriste kalcipotriol (indirektni inhibitor fosforilazne kinaze), (3) koji koriste gel s 1 % kurkumina, (4) koji nemaju dijagnosticiranu psorijazu. Aktivnost fosforilazne kinaze bila je najviša u pacijenata s aktivnom neliječenom psorijazom. Smanjena aktivnost ovog enzima primijećena je u pacijenata liječenih kalcipotriolom i gelom s 1 % kurkumina. Najniža razina ovog enzima bila je u pacijenata koji ne boluju od psorijaze. Ustanovljeno je da smanjenje aktivnosti fosforilazne kinaze u pacijenata tretiranih kurkuminom utječe na smanjenje ekspresije

transferinskog receptora keratinocita i dovodi do smanjenja gustoće epidermalnih CD8+ T-stanica, što utječe na smanjenje proliferacije epidermalnih stanica. Iz ove studije može se zaključiti kako je antipsorijatična aktivnost kurkumina postignuta modulacijom aktivnosti fosforilazne kinaze. Rezultati ove kliničke studije također su pokazali kako su u pet od deset pacijenata smanjeni simptomi i napredovanje psorijaze nakon 2-6 tjedana terapije kurkuminskim gelom, dok je ostatak pacijenata pokazao poboljšanje simptoma nakon 3-8 tjedana terapije. Kurkumin je bio puno uspješniji u smanjivanju razine aktivnosti fosforilazne kinaze u usporedbi sa kalcipotriolom, analogom vitamina D_3 koji se koristi u liječenju psorijaze. Oporavak pacijenata i smanjenje simptoma psorijaze bio je uspješniji u pacijenata tretiranih kurkuminskim gelom u usporedbi s pacijenatima liječenim kalcipotriolom i neliječenim pacijentima s psorijazom (Heng i sur., 2000).

Primjena kurkumina u obliku mikroemulzijskog gela pokazala je povoljan klinički učinak na liječenje plak oblika psorijaze. Ovom kliničkom ispitivanju pristupilo je 40 pacijenata koji su u razdoblju od 9 tjedana dva puta dnevno primjenjivali mikroemulzijski gel na lezije psorijaze na koži. Mikroemulzijski gel sadržavao je 0,5 % kurkumina. Tijekom razdoblja ovog ispitivanja, u pacijenata je zabilježeno progresivno smanjenje debljine lezija psorijaze na koži, smanjenje crvenila i svrbeža te je u nekim slučajevima došlo do potpunog povlačenja lezija na koži. PASI indeks snižen je s početne srednje vrijednosti 1,3 na konačnu vrijednost 0,2 (Golnaz, 2015)

Klinička studija proučavala je učinkovitost oralne primjene kurkumina kao dodatne terapije u liječenju psorijaze te utjecaj na smanjenje razine IL-22 u serumu pacijenata oboljelih od psorijaze vulgaris. Praćen je učinak kurkumina na tijek psorijaze i biokemijske parametre u pacijenata koji su bolovali od blagog do srednje teškog oblika. U studiji je korišten dodatak prehrani Meriva® koji je patentirani oblik isporuke kurkumina u obliku formulacije s lecitinom s povećanom apsorpcijom i bioraspoloživosti. Studija se provodila na 64 pacijenta u tijekom 12 tjedana. Jedna skupina ispitanika je koristila topikalni preparat s metilprednizolon aceponatom (0,1 %) u kombinaciji s oralnim kurkuminom, dok je druga skupina koristila topikalni preparat metilprednizolon aceponata u kombinaciji s placebo oralnom terapijom. Ispitivana skupina uzimala je 2 tablete preparata Meriva® dva puta dnevno, od kojih je svaka sadržavala 500 mg kurkumina, tako da je unesena dnevna doza kurkumina u organizam iznosila 2 g. Na početku i na kraju studije određivana je imunokemijskom metodom serumska razina IL-17 i IL-22 kao glavnih citokina izlučenih iz Th17 i Th22 stanica za koje se smatra da imaju odlučujuću ulogu u imunopatogenezi psorijaze. Nakon provedenog tretmana,

smanjio se PASI indeks u obje skupine, a smanjenje je bilo veće u skupini koja je koristila oralni oblik kurkumina, uz topikalnu primjenu steroida. Razine IL-17 u serumu pacijenata nisu se značajno razlikovale između ispitivane i kontrolne skupine, međutim, razina IL-22 bila je značajno niža u skupine koja je uzimala kurkumin. Ova studija je pokazala da oralna primjena kurkumina može biti djelotvorna i učinkovita kao dodatna terapija u liječenju pacijenata oboljelih od psorijaze vulgaris (Antiga i sur., 2015).

Iz rezultata kliničkih ispitivanja može se zaključiti o velikom potencijalu primjene kurkumina u liječenju psorijaze. No, pri primjeni kurkumina prisutna su neka ograničenja među kojima se najviše ističe slaba bioraspoloživost, a treba uzeti u obzir i mogući štetne učinke (Gupta, 2012).

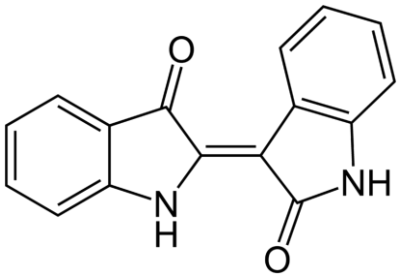
4.2. Indigo naturalis

Indigo naturalis jest latinski naziv za usitnjenu biljnu drogu sljedećih biljnih vrsta: *Baphicacavthus cusia* (Nees.) Bremek., *Polygonum tinctorium* Aiton, *Isatis indigotica* Fortune i *Indigofera tinctoria* L. Jedan od najčešćih oblika u kojem se prirodni indigo pojavljuje na tržištu jest suhi prašak dobiven iz fermentiranog lišća, cvjetova i stabljika ovih biljnih vrsta. Njegova intenzivna boja dolazi od izrazito jakog pigmenta koji nastaje kao rezultat procesa fermentacije i oksidacije sastavnica droge. Indigo naturalis ima dugu povijest primjene u istočnoj medicini, primjerice Kini i Japanu. Primarno se koristio oralnim putem u svrhu liječenja upale želuca i probavnog trakta. U tradicionalnoj kineskoj medicini poznat je pod nazivom *Qing Dai* i koristi se u liječenju visoke temperature, dječje epilepsije, upale grla, tonzilitisa i psorijaze, zatim kod krvarenja iz nosa te ugriza zmija i insekata. Ponekad se može pronaći kao dodatak terapiji kortikosterodima u liječenju upalnih stanja kože, ali i ostalih upalnih procesa u organizmu.

Aktivna sastavnica prirodnog indiga jest alkaloid indirubin koji pokazuje protuupalna svojstva. Iako mehanizam djelovanja još nije u potpunosti razjašnjen, indirubin ostvaruje željeni učinak kod proliferativnim kožnih poremećaja. Ostale aktivne tvari su triptantin i izatin koji u vanjskoj primjeni pokazuju protuupalno, antibakterijsko i antifungalno djelovanje (www.dermatologytimes.com).

4.2.1. Kemijski sastav

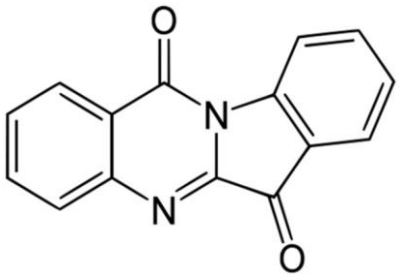
Indirubin je alkaloid (slika 5) izoliran iz droge Indigo naturalis. Dokazano je da indirubin i njegovi sintetski derivati djeluju na fiziološke i patofiziološke procese u stanicama, od kojih su najvažniji inhibicija stanične proliferacije i indukcija stanične smrti. Sintetski derivati načinjeni su s ciljem poboljšanja kemijskih i farmakokinetičkih svojstva indirubina, kao što su topljivost i apsorpcija. Antiproliferativni učinci indirubina uglavnom se propisuju inhibiciji kinaza povezanih sa staničnim ciklusom, poput ciklin ovisne kinaze (CDK) i kinaze glikogen sintaze-3β (GSK-3β). Indirubin može inducirati diferencijaciju stanica ili inhibirati staničnu proliferaciju supresijom protoonkogena ili interferirajući sa staničnim faktorima rasta. U psorijazi je prisutna nekontrolirana proliferacija keratinocita, što se dovodi u vezu s abnormalnom diferencijacijom stanica. Studije koje su pokušale razjasniti mehanizam djelovanja indirubina pokazuju da u dijelovima kože zahvaćene psorijazom indirubin interferira s proliferacijom i diferencijacijom keratinocita. Neki od načina na koje indirubin to postiže su inhibicija aktivacije receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) i regulacija klaudin-1 proteina koji djeluju na čvrste međustanične veze (*tight junctions*) i tako utječu na permeabilnost epitela. Indirubin i njegovi derivati inaktivacijom epidermalnog faktora rasta (EGF) inhibiraju djelovanje kinaza Raf-1, MEK1/2, ERK1/2, JNK i c-Jun kinaze (Blažević, 2015).



Slika 5. Strukture alkaloida indirubina (https://commons.wikimedia.org)

Triptantrin (slika 6) je alkaloid protuupalnog i antialergijskog djelovanja izoliran iz biljne vrste *Isatis tinctoria* L. Inhibira aktivnost ciklooksigenaze-2 (COX-2) i 5-lipooksigenaze (5-LOX) te degranulaciju mastocita (Jähne, 2016). Triptantrin je pokazao antitumorsko djelovanje na različite stanične linije. Ovaj alkaloid ima izrazit učinak na inhibiciju angiogeneze koja je ključan korak u stvaranju tumorskog tkiva i hiperproliferacije epidermalnih stanica u psorijazi. Triptantrin inhibira *in vitro* proliferaciju i migraciju ljudskih mikrovaskularnih stanica (HMEC-1) te inhibira stvaranje diobenog vretena. Ovaj učinak

triptantrin postiže redukcijom ekspresije nekoliko faktora koji potiču angiogenezu (Ang-1, PDGFB and MMP2). Dokazano je da triptantrin blokira signalizaciju putem kinaza ERK1/2 inhibicijom receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGFR2) vežući se za aktivno mjesto ATP-a na samom staničnom receptoru. Time je zaključeno kako triptantrin pokazuje jak antiangiogenetski učinak te posjeduje veliki terapijski potencijal za liječenje bolesti u čijoj pozadini stoje angiogenetski mehanizmi (Xuemei, 2013).



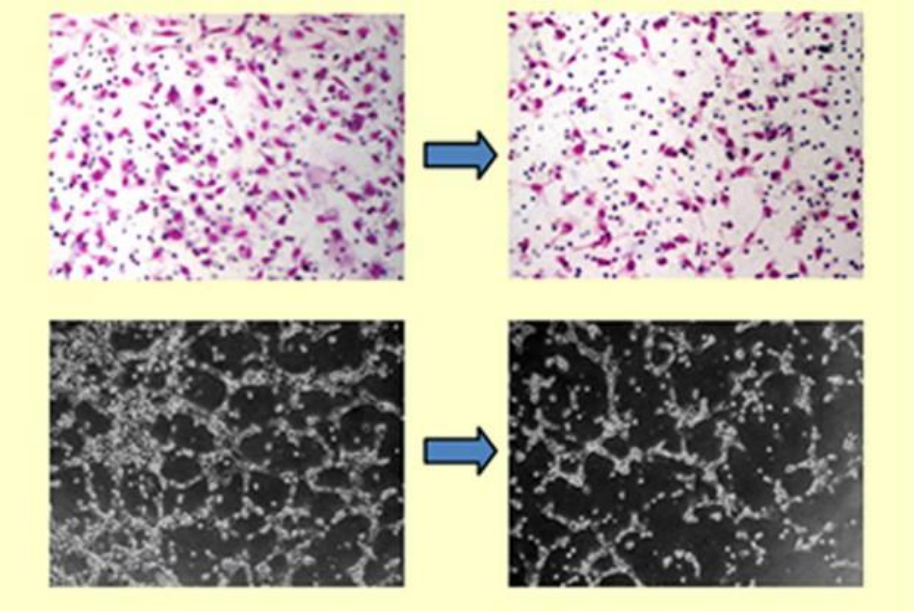
Slika 6. Struktura triptantrina (www.researchgate.net)

4.2.2. Pretkliničke studije

Farmakološki aktivni spojevi u ekstraktu prirodnog indiga povećavaju ekspresiju klaudin-1 proteina u čvrstim međustaničnim vezama (*tight junctions*) humanih keratinocita. Promjena u razini ovog proteina u keratinocitima izoliranih iz psorijatičnih dijelova kože nakon djelovanja indigovog ekstrakta praćena je imunokemijskim metodama kao što je real-time RP-PCR i *western-blot* analiza. Dokazano je da biljni ekstrakt utječe na razinu mRNA koja kodira za protein klaudin-1 te tako djeluje na čvrste veze između keratinocita, ovisno o koncentraciji aktivnih tvari u ekstraktu. Indirubin i triptantrin djeluju sinergistički na regulaciju čvrstih veza u humanim keratinocitima. Dokazano je kako indigo povećava aktivnost protein kinaze C (PKC), a inhibitor protein kinaze C Ro318220 prigušuje *indigom* induciranu ekspresiju klaudin-1 proteina. Nakon primjene ekstrakta primjećeno je obnavljanje razine klaudin-1 proteina u zacijeljenim dijelovima kože zahvaćene psorijazom, što ukazuje da, regulirajući razinu klaudin-1 proteina, indigo obnavlja funkciju čvrstih veza u keratinocitima. Za navedeni učinak odgovorni su indirubin i triptantrin koji sinergijski djeluju na čvrste veze u keratinocitima (Yin-Ku, 2013).

Indigo sprječava *in vivo* angiogenezu inhibirajući djelovanje vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), a ovaj učinak postiže aktivna komponenta triptantrin. *In vitro* studije pokazuju kako triptantrin smanjuje broj vijabilnih vaskularnih endotelnih stanica. Triptantrin djeluje na zaustavljanje staničnog ciklusa smanjujući ekspresiju proteina ciklina A, ciklina B i ciklin ovisne kinaze (CDK) 1 i 2, dok ne utječe na ekspresiju ciklina D i ciklina E triptantrin.

Migracija stanica i formiranje diobenog vretena u stanicama vaskularnog endotela smanjuje se u ovisnosti o dozi triptantrina (slika 7). Rezultati *in vitro* istraživanja pokazuju također da triptantrin može smanjiti fosforilaciju protein kinaze B (PKB) i fokalne adhezijske kinaze (FAK) koje sudjeluju u staničnoj migraciji (Chang i sur., 2015).



Slika 7. Slika predstavlja inhibiciju angiogeneze djelovanjem triptantrina (zaustavljena je progresija staničnog ciklusa, migracija stanica i formiranje diobenog vretena). (Chang i sur., 2015).

4.2.3. Kliničke studije

Nedavne kliničke studije pokazuju kako prirodni indigo i njegov aktivni sastojak indirubin imaju antivirusno, antibakterijsko i antitumorsko djelovanje. Pri njegovoj oralnoj primjeni u smislu liječenja psorijaze dokazano mu je snažno djelovanje koje su potvrdile kliničke studije provedene u Kini. Usprkos svojoj učinkovitosti, prirodni indigo pokazao je slabu topljivost i apsorpciju te da je iritans sluznice gastrointestinalnog trakta. Nadalje, pri dugotrajnoj primjena je hepatotoksičan. Kako bi se izbjegli sistemski štetni učinci, a zadržala dokazana učinkovitost, testiran je alternativni pristup liječenju na način da se primjenjuje lokalno na lezije kože obuhvaćene psorijazom. U randomiziranoj kliničkoj studiji istražena je učinkovitost i sigurnost topikalne primjene masti s indigom u liječenju pacijenata s oblikom plak psorijaze. U studiji su sudjelovali pacijenti s plak prorijazom koja traje najmanje dvije godine te obuhvaća 5-20 % njihovog tijela, a bili su rezistentni na najmanje jedan oblik

lokalnog liječenja psorijaze te nisu pokazivali ostale medicinske komorbiditete i bolesti. Pacijenti su primjenjivali mast s indigom na psorijatične plakove na koži svakodnevno kroz 8 tjedana (približno 1 g masti na 100 cm^2 kože). Sastav masti bio je sljedeći: 20 % Indigo naturalis usitnjenog praha i 80% masne podloge koja je sadržavala 25 % vazelina, 45 % maslinovog ulja i 30 % žutog voska. Kontrolna skupina pacijenata primjenjivala je samo masnu podlogu na psorijatične predjele kože. Tretman je trajao 8 tjedana ili kraće, ukoliko su se pojavile značajne lokalne ili sistemske nuspojave. U ovom istraživanju sudjelovalo je 11 muškaraca i 3 žene (dob između 21 i 54 godine). Četiri pacijenata obustavila su liječenje tijekom ispitivanja zbog slabe adherencije s protokolom. Od 10 pacijenata koji su završili liječenje, 2 pacijenta su izvijestila pojavu svrbeža (3-5 dana) na početku liječenja. Oba pacijenta završila su liječenje, a tijekom nastavka tretmana nije zabilježen niti jedan drugi neželjeni događaj. Krvne pretrage pokazale su da je renalna i jetrena funkcija očuvana u svih pacijenata prije i poslije provedenog istraživanja. Nakon 8 tjedana liječenja, kožne lezije pacijenata koji su primjenjivali mast s indigom pokazale su smanjenje skaliranja, induracije i eritema. Histološkim ispitivanjem kožnih lezija tretiranih s indigovom mašću pokazalo se značajno smanjenje debljine epidermalnog sloja kože u usporedbi s kožnim lezijama kontrolne skupine pacijenata. Povećana i normalizirana ekspresija filagrina zabilježena je u stratum coreumu i granuliranom sloju kožne lezije tretirane s indigom, dok je ista promjena u ekspresiji filagrina slabo zabilježena u kontrolnoj skupini. Broj CD3+ T-limfocita smanjio se u području epidermisa u pacijenata koji su primjenjivali indigo, u usporedbi s kontrolom.

U sljedećoj studiji koja se nadovezala na ovo osmotjedno istraživanje, mast s indigom koristilo je 11 pacijenata s neliječenom psorijazom. Tri mjeseca kasnije izmjerene su vrijednosti PASI indeksa i postotci smanjenja PASI indeksa u usporedbi sa početnom vrijednosti. Rezultati su pokazali da je u 4 bolesnika postiglo smanjenje od 90 %, u 3 bolesnika smanjenje od 75 % te u 3 bolesnika smanjenje za vrijednost manju od 50 %. U 7 ispitanika kod kojih je smanjenje PASI indeksa iznosilo 75 % ili više, došlo je do recidiva bolesti nakon prestanka liječenja, dok je u 2 pacijenta recidiv nastupio nakon 3 mjeseci, kod iduća 2 pacijenta nakon 6 mjeseci i kod jednog pacijenta nakon jedne godine. Preostala dva pacijenta nisu imala povratak psorijaze nakon jedne godine.

Rezultati su pokazali kako učinkovitost ove dermalne terapije može biti posredovana smanjenjem proliferacije keratinocita, oporavkom epidermalne diferencijacije i redukcijom upalnih reakcija povezanih s T-limfocitima. Za osmotjedni tretman s indigovom mašću ustanovljena je djelotvornost, sigurnost i dobra podnošljivost u pacijenata. Budući da su ovi

rezultati provedeni s ograničenim brojem bolesnika, potrebno je provesti veće ispitivanje kako bi se dodatno procijenila učinkovitost i sigurnost biljnog pripravka u dugotrajnom liječenju psorijaze. Obećavajući rezultati potiču i druga istraživanja u svrhu razjašnjavanja mehanizma djelovanja indiga (Lin i sur., 2007).

Liječenje psorijaze u djece zauzima posebnu pozornost te zahtjeva dugotrajnu terapiju s produljenom učinkovitošću bez dugotrajnih štetnih nuspojava. Trenutačno se koriste različite terapije, no zbog neprihvatljive toksičnosti većine lijekova neophodno je težiti alternativnim tretmanima. Mast pripravljena od biljne droge Indigo naturalis pokazala se i u pedijatriji vrlo učinkovitom. Objavljeni slučaj o osmogodišnjem dječaku s psorijazom rezistentnom na konvencionalnu terapiju ukazao je na potencijal primjene masti s indigom u liječenju psorijaze u djece. Zabilježen je izvanredan klinički napredak nakon osmotjednog topikalnog liječenja, s remisijom nakon više od dvije godine. Primjer ovog pedijatrijskog pacijenta pokazuje kako je topikalna primjena *Indigo naturalis* masti siguran i učinkovit oblik liječenje pedijatrijske psorijaze (Lin i sur., 2006).

Sljedeći slučaj iz prakse pokazao je uspješno liječenje pedijatrijske psorijaze noktiju lokalnom primjenom uljnog ekstrakta prirodnog indiga. Pustularna psorijaza noktiju karakterizirana je stvaranjem sterilnih pustula počevši od jednog prsta te se spontano širi na preostale prste nogu. Djevojčica s refraktornim oblikom pustularne psorijaze noktiju dobro je reagirala na lokalnu terapiju s indigom, pri čemu su simptomi bolesti smanjeni te nije došlo do remisije u godini dana nakon provedene terapije (Liang i sur., 2013).

4.3. Aloj

Rodu *Aloe* pripadaju biljke iz tropskih i suptropskih područja. Oficinalna droga Aloe (ukuhan i osušen sok iz listova) dobiva se uglavnom od vrsta *Aloe ferox* Mill. i *Aloe barbadensis* Mill. U pučkoj se medicini aloj najčešće rabi lokalno; svježi sok lista rabi se za cijeljenje rana (baktericidno djelovanje, antiseptik). Stanovništvo Antilskih otoka stavlja listove aloja na opekline, bolovi brzo prestaju, a rane brzo zacjeljuju. To pučko iskustvo iskoristila je kozmetička industrija koja proizvodi *Aloe vera gel.* Za proizvodnju gela rabi se parenhim mladih, središnjih listova, odnosno svježi sok vrste *Aloe barbadensis* koju u Americi nazivaju *Aloe vera.* Taj sok ne sadrži antranoide nego je bogat ugljikohidratima, mukopolisaharidima, aminokiselinama i mineralima.

4.3.1. Kemijski sastav aloja

Postoje kvantitativne i kvalitativne razlike između dva oficinalna aloja.

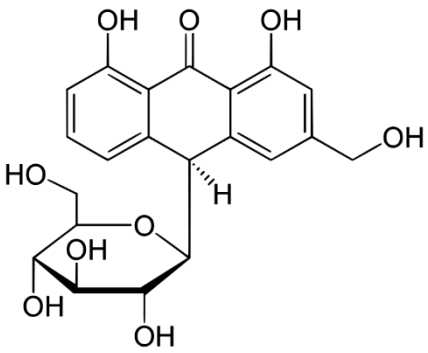
Aloe capensis sadrži:

- 13-27 % aloina A (slika 8) i B; aloj emodin (antronski aglikon) + glukoza
- aloinozide A i B (11-O-α-L-ramnozid aloin)
- 5-hidroksialoin A (karakterističan za Kapski aloj)
- male količine aloj emodina i krizofanola
- kromonglukozile (aloeresin A i B)
- gorke glikozide (aloenin A i B)

Aloe barbadensis sadrži:

- 25-40 % aloina A i B
- 7 – hidroksialoin A i B
- male količine aloj emodina, krizofanola i njihovih glikozida
- kromonglukozile (osobito aloeresin B - aloesin).

Kromonglukozile (kromon-C-glukozide) nazivaju u literaturi i *aloe-smole* (Kuštrak, 2005).



Slika 8. Struktura aloina A (https://commons.wikimedia.org)

Aloe vera gel sadrži polisaharide, aminokiseline, lecitin, enzime, vitamine, minerale, laktate, salicilate, fenole i ureu. Tradicionalno se koristi za zacjeljivanje rana, ublažavanje svrbeža i oteklina. Posjeduje izražena protuupalna, antibakterijska i hidratizirajuće svojstva (Badole i sur., 2013).

4.3.2. Pretklinička ispitivanja *Aloe vera* gela

Ispitana je aktivnost etanolnog ekstrakta *Aloe vera* gela na induciranu psorijazu u miševa. Pratila se promjena u psorijatičnim plakovima na repu miša. Miševi su bili raspoređeni u tri skupine. Prva skupina miševa koji nisu bili tretirani predstavljala je negativnu kontrolu ovog ispitivanja. Druga skupina tretirana tazaroten gelom (0,1 %) bila je pozitivna kontrola. Pokusnim životinjama iz treće skupine apliciran je ekstrakt *Aloe vera* gela. Ekstrakt je pripremljen 7-dnevnom hladnom maceracijom gela iz unutrašnjosti listova s 95 %-tnim etanolom na sobnoj temperaturi. Pokusne životinje tretirane su tijekom 14 dana. Oko 0,5 mL ekstrakta ili tazarotena topikalno je aplicirano na proksimalni dio repa i ostavljeno da djeluje 2 sata, a nakon toga isprano vodom. Etanolni ekstrakt *Aloe vera* gela uzrokovao je diferencijaciju u epidermisu koja se pratila kao pojava ortokeratoze na koži miševa (85,07 %), a rezultat je bio usporediv s učinkom tazaroten gela (90,03 %). Djelovanjem ekstrakta povećala se debljina epidermskog sloja u usporedbi s negativnom kontrolom i skupinom koja je tretirana tazaroten gelom. Zaključno, ekstrakt je pokazao sličnu ukupnu antipsorijatsku aktivnost (81,95 %) kao tazaroten (87,94 %). Ova *in vivo* studija potvrdila je učinkovitost i djelotvornost treadicionalne primjene Aloe vera gela u liječenju psorijaze (Dhanabal i sur., 2011).

4.3.3. Klinička ispitivanja

Aktivne tvari sadržane u *Aloe vera* gelu pokazuju analgetski, protuupalni i antipruritički učinak te povoljno djeluju na zacjeljivanje rana. Ova svojstva opravdavaju razmatranje *Aloe vera* gela kao djelotvornog lijeka u liječenju psorijaze. Tako je provedena dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija u kojoj je lokalno primijenjen 0,5 %-tni ekstrakt gela u obliku hidrofilne kreme. U ispitivanje je uključeno 60 pacijenata s plak oblikom psorijaze koja im je dijagnosticirana prije 8,5 godina. Starost pacijenata bila je od 18 do 50 godina, a PASI indeks iznosio je od 4.8 do 16.7. Nasumično su raspoređeni u dvije skupine. Tijekom 4 tjedna samostalno su kod kuće koristili koristili 100 g kreme (placebo ili aktivni oblik) aplicirajući je 3 puta dnevno. Aktivni oblik kreme sadržavao je 0,5 % ekstrakta *Aloe vera* gela u hidrofilnoj podlozi u kombinaciji sa mineralnim i ricinusovim uljem, dok placebo krema nije sadržavala ispitivani ekstrakt. Pacijenti su pristupali pregledu jednom tjedno i oni koji su pokazali smanjenje simptoma psorijaze i sniženje vrijednosti PASI indeksa smatrani su izliječenima. Terapiju su dobro podnosili svi pacijenti, te nisu uočene nuspojave niti toksični učinci. Rezultati studije pokazali su da je krema s ekstraktom *Aloe* vera gela smanjila simptome psorijaze većem broju ispitanika (83,3 %) nego placebo oblik kreme (6,6 %). Ispitivana skupina također je pokazala veći broj zacijeljenih kroničnih plakova. Analiza biopsije tkiva izliječene lezije psorijaze pokazala je smanjenu pojavnost parakeratoze, stanjivanja epidermalnog sloja i upalne infiltracije. Na kraju razdoblja od 4 tjedna ovog liječenja, 27/60 pacijenata imalo je bitno smanjene simptome psorijaze te se smatralo izliječenima. PASI indeks bio je značajno snižen, srednja početna vrijednost od 9,3 pala je na 2,2. Rezultati ove studije upućuju na činjenicu da se 0,5 %-tni ekstrakt *Aloe vera* gela u hidrofilnoj kremi dobro podnosi te da je djelotvoran u smanjivanju simptoma psorijaze (Syed i sur., 1996).

Ispitan je potencijal kreme s *Aloe vera* gelom u liječenju blage do umjerene psorijaze u plaku u usporedbi s 0,1 % triamcinolon acetatom. Provedena je randomizirana klinička studija na 80 oboljelih pacijenata. Jedna skupina koristila je aloe vera gel, dok je druga primjenjivala 0,1 % triamcinolon acetat. Klinički odgovor na terapiju pratio se mjerenjem vrijednosti PASI indeksa i kvalitete života pacijenata (DLQI). Nakon 8 tjedana ispitivanja, PASI indeks se snizio s početnih 11,6 na 3,9 u skupini koja je koristila aloe vera gel, a u skupini koja je primjenjivala triamcinolon acetat smanjen je s 10,9 na 4,3. *Aloe vera* gel bio je učinkovitiji u smanjenju kliničkih simptoma psorijaze u usporedbi s triamcinolon acetatom. Oba tretmana

su podjednako utjecale na poboljšanje kvalitete života pacijenata s blagom do umjerenom psorijazom (Choonhakarn i sur., 2010).

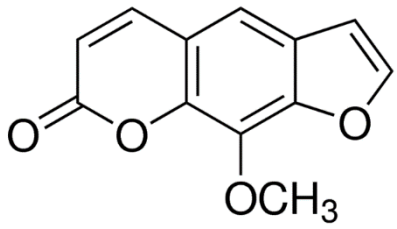
4.4. Veliki morač

Ammeos majoris fructus je droga koju čine zreli osušeni plodovi velikog morača (*Ammi majus* L., Apiaceae). Primjenjuje se oralno i lokalno u terapiji leukodermija (vitiligo i psorijaza). Furanokumarin ksantotoksin (8-metoksipsolaren ili 8-MOP) prikazan je na slici 9. Povisuje tvorbu melanina u koži ako je obasjana UV-zrakama. Koristi se u fotokemoterapiji poznatoj kao PUVA terapija. Oralno se rabi 20 mg, a lokalno u obliku 1 %-tnog losiona. Uz terapiju ksantotoksinom mora se kontrolirati funkcija jetre (jetrene probe). Furanokumarini su spojevi jako fotosenzibilizirajućih svojstava, pa mogu uzrokovati fotodermatitis.

4.4.1. Kemijski sastav

Plod velikog morača sadrži:

- furanokumarine: 0,5 % ksantotoksina (amoidin), 0,3 % imperatorina, 0,04 % bergaptena, izopimpinelin i neke druge derivate;
- eterično ulje, masno ulje i bjelančevine (Kuštrak, 2008).



Slika 9. Struktura 8-metoksipsolarena (https://commons.wikimedia.org)

4.4.2. Primjena i djelovanje psolarena u fotokemoterapiji psorijaze

Fotokemoterapija je jedna od metoda liječenja psorijaze u kojoj se koriste psolareni te se koža zahvaćena psorijazom izlaže UV svijetlu valne duljine od 320 do 400 nm. Psolareni su triciklički furanokumarini izolirani iz biljnih izvora ili se dobivaju sintetizom. Psolareni se mogu koristiti oralno, lokalno ili u PUVA kupkama. Oblici PUVA terapije su: sistemska

fotokemoterapija (PUVA terapija s peroralnim uzimanjem psoralena); liječenje PUVA kupkama (*PUVA bath*) i PUVA terapija s lokalnom primjenom psoralena. 8-metoksipsolaren (8-MOP) je najprimjenjivaniji psolaren u fotokemoterapiji. Koristi se i 5-metoksipsolaren (5-MOP; bergapten). Sintetski furanokumarin 4,5,8-trimetilpsolaren (TMP) koristi se u PUVA kupkama. Molekule psolarena interkaliraju se između lanaca molekule DNA kada su izloženi UVA svijetlu te formiraju adukte s DNA i na taj način interferiraju sa staničnom proliferacijom. Psolareni se metaboliziraju u jetri i njihovi metaboliti se izlučuju urinom 12-24 sata nakon peroralne primjene. Dio spektra od 320 do 340 nm smatra se najučinkovitijim u PUVA terapiji. U praksi svi oblici psorijaze odgovaraju na PUVA terapiju u smislu smanjenja simptoma bolesti, no liječenje eritrodermijske i pustularne generalizirane psorijaze ovom metodom je manje uspješno. Uobičajena doza psolarena je 0,6- 0,8 mg/kg 8-metoksipsolarena ili 1,2-1,4 mg/kg 5-metoksipsolarena koja se daje 2 sata prije nego je koža pacijenta izložena UVA zračenju. Novije formulacije kapsula omogućuju izloženost već 1 sat nakon njihove ingestije.

Od iznimne je važnosti odrediti intenzitet UVA svijetla koji će se koristiti u PUVA terapiji te ga je potrebno odrediti prije samog početka PUVA terapije. Postoje velike interindividulne razlike u fototoksičnom odgovoru. Individualni fototoksični odgovor ustanovljuje se određivanjem minimalne fototoksične doze (MPD) kao intenziteta UVA zračenja koji pri određenoj dozi primijenjenog psolarena stvara eritem na koži nakon 72 sata od primijenjenog zračenja. Pri primjeni PUVA kupki, pacijenti su 20 minuta uronjeni u kupku (150 L vode sadržava 0,5-1,0 mL/L 8-metoksipsolarena) pri temperaturi kupke od 37 °C. Izloženost UVA svijetlu slijedi odmah nakon kupke. Prednosti ovog oblika terapije su izostanak gastrointestinalnih i hepatičkih nuspojava te izbjegavanje oštećenja vida, budući da nema sistemske fotosenzitizacije. Topikalna primjena 8-metoksipsolarena sadržanog u kremama, mastima i losionima te nakon toga izlaganje UVA zračenju ima djelotvornost i učinkovitost kod blažih oblika psorijaze. Nedostaci ovakvog oblika PUVA terapije mogu biti fototoksične reakcije i pojava eritema te hiperpigmentacije kože zbog neujednačene primjene kreme, masti ili losiona na zahvaćena područja kože (Kostović i sur, 2002).

4.4.3. Pretklinička ispitivanja

Posljednja istraživanja ukazuju na važnost signalnog puta mTOR kinaze u patofiziologiji psorijaze. Uloga mTOR (*mammalian target of rapamycin*) kinaze je u proliferaciji i diferencijaciji keratinocita. Glavni patološki događaj u psorijazi jest nekontrolirana stanična

proliferacija i diferencijacija keratinocita, a mTOR kinaza se smatra jednom od glavnih efektorskih molekula uključenih u proces diobe stanica. PUVA terapija u koju su uključeni psolareni i UVA zračenje jest oblik fotokemoterapije koji se pokazao veoma učinkovitim u liječenju psorijaze, iako je terapijski mehanizam djelovanja psolarena još nedovoljno razjašnjen. Studije pokazuju kako PUVA terapija na transgeničnom mišu dovodi do inhibicije međudjelovanja IL-23 i Th17 stanica. Ova inhibicija utječe na profil citokina koje oslobađaju Th1/Th2/Th17 stanice i u konačnici dovodi od smanjenja koncentracije citokina koji potiču angiogenezu (npr. IL-9). Nadalje, pokazano je kako je trombocit-aktivirajući faktor (PAF) antagoniziran pod utjecajem PUVA terapije. PAF je lipidni medijator za kojeg se smatra da je uključen u patogenezu psorijaze. U psorijazi dolazi do deregulacije citokinske mreže i faktora rasta, a oni aktiviraju mTOR kinazu. Dokazano je kako PUVA terapija utječe na inhibiciju signalizacije putem mTOR kinaze djelujući na ekspresiju ribosomalnog proteina fosfo-S6 (pS6) koji ima ulogu u aktivaciji same kinaze.

Na animalnom modelu istraženo je kako 8-metoksipsolaren PUVA terapijom utječe na aktivaciju mTOR kinaze u psorijazom zahvaćenoj koži. Prva skupina miševa bila je kontrolna (divlji tip miševa), drugu skupinu činili su netretirani transgenični miševi, a treću tretirani transgenični miševi. U usporedbi s divljim tipom miševa, ribosomalni fosfo-S6 protein bio je u povećanoj koncentraciji u epidermisu obje skupine transgeničnih miševa. U koži transgeničnih miševa tretiranih PUVA terapijom zabilježena je značajna redukcija ekspresije fosfo-S6 proteina i njegova ekspresija mogla se uočiti samo u sloju korneocita, a takva je ekspresija prisutna i u koži kontrolne skupine miševa (divlji tip). Fosforilirana mTOR kinaza, kao aktivna forma mTOR kinaze, prisutna je u stratumu corneumu i gornjim slojevima epidermisa u divljem tipu i transgeničnim miševima. Nije zabilježena značajna razlika u ekspresiji mTOR kinaze između transgeničnih i divljeg tipa miševa. Ovim istraživanjem pokazano je kako PUVA terapija značajno smanjuje ekspresiju fosfo-S6 proteina, a to utječe na funkciju mTOR kinaze. Funkcija mTOR kinaze u samoj patogenezi psorijaze jest započinjanje signalne kaskade preko faktora rasta i citokina koji induciraju diobu stanica i utječu na staničnu proliferaciju keratinocita. Ekspresija epidermalnog faktora rasta (EGFR) je pod utjecajem aktivacije mTOR kinaze, te je EGFR receptor povećano eksprimiran u koži zahvaćenoj psorijazom u transgeničnoj skupini miševa. PUVA terapija kod transgenične skupine miševa dovela je do povećane ekspresije Foxp3 faktora koji aktivira Treg stanice, a njegova povećana ekspresija dovodi se u vezu s inaktivacijom mTOR kinaze. Tako je dokazano da PUVA terapija inducira aktivaciju Treg stanica u koži transgeničnog miša.

Smanjenje ekspresije Th17 stanica i indukcija aktivacije Treg stanica ima presudnu važnost u liječenju i smanjivanju simptoma psorijaze. Uočeno je kako je mTOR kinaza bila aktivna u koži divljeg tipa miševa i transgeničnog tipa bez obzira na PUVA terapiju, dok se fosfo-S6 protein mogao pronaći jedino u koži transgeničnog miša koji nije bio tretiran sa PUVA terapijom. Aktivnost fosfo-S6 proteina je odlučujuća za održavanje same bolesti psorijaze te njezino napredovanje, dok je aktivnost mTOR kinaze u posrednoj vezi sa aktivacijom fosfo-S6 proteina. Normalizacija u ekspresiji fosfo-S6 proteina pod utjecajem PUVA terapije pokazuje činjenicu kako PUVA terapija ima imunoregulatorsku funkciju na kožu zahvaćenu psorijazom. Ovom studijom također je pokazano kako PUVA terapija ima protuupalno djelovanje na koži miševa zbog djelovanja na upalnu signalnu kaskadu posredovanu mTOR kinazom. Tako bi mTOR kinaza mogla postati nova ciljna molekula za potencijalne lijekove u liječenju psorijaze. Važna je činjenica i rezultat ovog istraživanja da PUVA terapija utječe na ekspresiju fosfo-S6 proteina koji je ključan za aktivaciju mTOR kinaze, dok ne utječe na ekspresiju mTOR kinaze (Shirsath, 2015).

4.4.4. Klinička ispitivanja

Psorijaza je kronična upalna bolest u kojoj dolazi do deregulacije citokinske mreže. Povišene su koncentracije proupalnih citokina TNF-α, IL-17, IL-6, IL-1β i IL-8 u tkivu koje je zahvaćeno psorijazom te u krvi. Tako je cilj u liječenju psorijaze sprječavanje lokalnih i sistemskih upalnih procesa. PUVA terapija smanjuje razinu nekoliko proupalnih citokina u epidermisu i dermisu kože: IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, INF-γ, IL-12 i IL-23 i smanjuje aktivnost Th1 i Th17 stanica. UVB fototerapija sastoji se u obasjavanju kože pacijenta sa UV zrakama valne duljine 311 nm i zahvaća površinske predjele kože za razliku od PUVA terapije koja prodire u dublje slojeve. Direktan učinak UVB fototerapije ograničen je na epidermis i gornje djelove dermalne papile. UVB fototerapija reducira broj Langerhansovih i dendritičkih stanica u koži, te utječe na smanjenje aktivnost Th1 i Th17 stanica. PUVA terapija i UVB fototerapija utječu na ekspresiju gena za proupalne i protuupalne citokine u perifernim mononuklearnim stanicama (limfociti i monociti) u pacijenata sa dijagnosticiranom psorijazom. Ove metode liječenja tako smanjuju sistemsku upalu u psorijazi.

Gore navedeni zaključak donesen je na temelju rezultata kliničke studije u kojoj se proučavao učinak fototerapije na smanjenje sistemske upale u pacijenata sa plak oblikom psorijaze. U

istraživanje je bilo uključeno 25 pacijenata. Oni s blažim oblikom psorijaze pristupili su UVB fototerapiji, dok su oni sa srednje teškim i teškim oblikom pristupili PUVA terapiji. Rezultati studije obje skupine pacijenata pokazali su kako je PASI indeks značajno smanjen u obje skupine. Ekspresija gena za proupalne citokine koja je proučavana metodom RT-PCR značajno je smanjena. Kod UVB fototerapije došlo je do smanjenja ekspresije gena za IL-17A, TNF-α i IL-6, a kod primjene PUVA terapije smanjila se ekspresija gena uglavnom za TNF-α i IL-6. Obje metode liječenja pokazale su značajno smanjenu ekspresiju gena za TNF-α koji je potentni proupalni citokin, a stvaraju ga monociti, limfociti (Th1 stanice), dendritičke stanice i keratinociti. Opažena je povećana ekspresija gena za IL-10 u pacijenata liječenih PUVA terapijom. IL-10 je protuupalni citokin koji ima imunosupresivno djelovanje te tako utječe na modulaciju upalnog odgovora.

Ovom studijom pokazano je kako liječenje fototerapijom (UVA i UVB) u pacijenata s psorijazom uzrokuje smanjenje sistemske upale direktno smanjujući ekspresiju gena za proupalne citokine u perifernim mononuklearnim stanicama. Smanjenjem sistemske upale mogu se smanjiti upalni komorbiditeti koji često prate ovu kroničnu kožnu bolest, a to su kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, dislipidemija, pretilost i metabolički sindrom. Liječenje psorijaze ne bi smjelo biti usmjereno samo na smanjivanje lokalne upale u lezijama kože zahvaćene psorijazom, već bi liječenje trebalo smanjiti sistemsku upalu. U tome je moguće primijeniti metode fototerapije koja djeluje sistemski imunomodulacijski s ostalim načinima liječenja psorijaze (Batycka-Baran i sur., 2016).

Cilj sljedeće studije bio je istražiti učinak PUVA kupke na funkciju mirujućih regulatornih T stanica (rTreg) i razinu aktiviranih regulatornih T stanica (aTreg) u pacijenata s psorijazom je na 26 ispitanika. U ispitivanju je sudjelovalo 15 pacijenata s psorijazom i 11 zdravih ispitanika. Prije i poslije svakog petog tretmana terapije PUVA kupke, praćena je razina aktivirajućih regulatornih T stanica (aTreg), mirujućih regulatornih T stanica (rTreg) i razina T-stanica koje izlučuju citokine u perifernoj krvi pacijenata. Hipoteza ovog ispitivanja bila je da PUVA kupka uravnotežuje razinu Th17 stanica i regulatornih T stanica (Treg). Relativni broj Treg stanica znatno je niži u pacijenata s psorijazom u usporedbi sa zdravim pojedincima, a taj iznos korelira s vrijednošću PASI indeksa. Razina aktivirajućih T regulatornih stanica, koje se smatraju najjačim supresorskim stanicama u smanjivanju simptoma psorijaze, značajno su bile povećane u bolesnika s psorijazom već nakon prvih nekoliko tretmana PUVA kupke. Razine mirujućih regulatornih T stanica bile su niže u pacijenata s psorijazom u odnosu na zdrave pojedinace, no njihova je razina povećana tijekom terapije oboljelih

pacijenata PUVA kupkom. Ovim istraživanjem pokazano je kako PUVA kupka značajno povećava broj Treg stanica te omogućuje povratak njihove fukcije u većine bolesnika s psorijazom. Istodobno inducira aktivaciju aktivirajućih regulatornih T stanica (aTreg) i mirujućih regulatornih T stanica (rTreg), pri čemu dolazi do smanjenja veličine lezija psorijaze na koži pacijenata (Kubo i sur., 2017).

4.5. Noćurak

Sjemenke noćurka (*Oenothera biennis* L., Onagraceae) sadrže masno ulje bogato esencijalnim masnih kiselina. Danas se široko primjenjuje kod reume i artritisa, atopijskog dermatitisa, psorijaze, premenstrualnih i menstrualnih tegoba i dijabetičke neuropatije (Montserrat-de la Pa i sur., 2014).

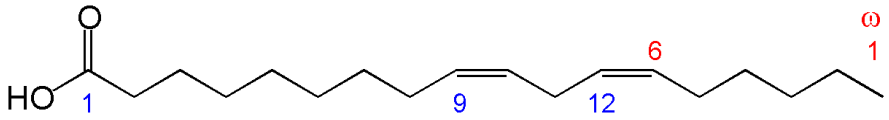
Gama-linolenska kiselina odgovorna je za održavanje optimalne strukture i pravilno funkcioniranje kože. Sadržaj gama-linolenske kiseline u ulju noćurka može pomoći u pravilnom funkcioniranju kožne barijere, kao i u normaliziranju transepidermalnog gubitka vode. Manjak esencijalnih masnih kiselina u organizmu može uzrokovati različite kožne probleme kao što su psorijaza, ekcemi, neurodermatitis, problemi s pigmentacijom, starosne promjene, opekline, rane, akne i alergijske reakcije koje se očituju na koži. Kako ulje noćurka obiluje esencijalnim masnim kiselinama, njegovom primjenom uočeno je značajno smanjenje simptoma i oporavak kod brojnih kožnih bolesti, a to su potvrdile mnogobrojne studije.

Nezasićene masne kiseline su građevni materijal epidermisa. Njihov nedostatak uzrokuje promjene u strukturi i zaštitnoj ulozi kože. Deficit se ponajprije odražava na barijernu funkciju kože koja sprječava prodor stranih tvari u tijelo i sprječava gubitak vode. Deficit linolne kiseline uzrokuje promjene u sastavu ceramida kože. Oni će se i dalje sintetizirati, ali umjesto linolne kiseline, sadržavat će ostatke oleinske kiseline. Smanjena koncetracija linolne kiseline uzrokuje povećanu permeabilnost površinskog sloja kože, transdermalni gubitak vode, iritaciju kože te je olakšan prodor stranih tvari iz okoline i dolazi do deskvamacije kože. (www.plantagea.hr).

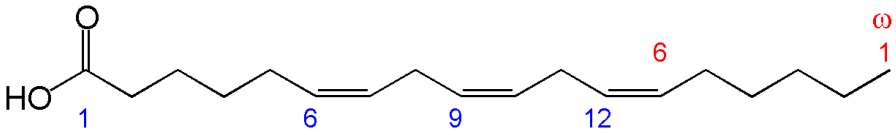
4.5.1. Kemijski sastav

Masno ulje noćurka dobiva se hladnim prešanjem sjemenki vrste *Oenothera biennis* L. Hladni postupak je neophodan zbog prisutnosti nezasićenih masnih kiselina koje su termolabilne i izomeriziraju pri povišenim temperaturama. Nesaponificirana frakcija ulja sadrži dugolančane alkohole, sterole i tokoferole. Od sterola najviše ima β-sitosterola i kampesterola. Prisutan je i tokoferol (dominantan je γ-tokoferol), što objašnjava činjenicu da je sirovo ulje otporno na oksidaciju. Ulje sadrži visoke koncentracije nezasićenih masnih kiselina, osobito linolne kiseline (slika 10) i γ-linolenske (slika 11). Ove masne kiseline djeluju protuupalno inhibicijom sinteze leukotriena (Montserrat-de la Paz i sur., 2012).

Ulje noćurka sadrži najmanje 65 % linolne kiseline, 7-14 % γ- linolenske kiseline i najviše 0,5 % α-linolenske kiseline. Od ostalih masnih kiselina, sadrži 5-12 % oleinske, 1-4 % stearinske, 4-10 % palmitinske i najviše 0,3 % zasićenih masnih kiselina s lancem ugljikovodika kraćim od 16 C atoma (HMPC, 2011).



Slika 10. Struktura linolenske kiseline (https://en.wikipedia.org)



Slika 11. Struktura γ-linolenske kiseline (https://en.wikipedia.org)

4.5.2. Djelovanje ω-6 polinezasićenih masnih kiselina na upalne procese u koži

Linolna i γ-linolenska kiselina ubrajaju se u skupinu ω-6 masnih kiselina. Procesima elongacije i desaturacije u organizmu iz linolenske kiseline nastaju ostale ω-6 masne kiseline poput arahidonske kiseline (C20:4 n-6), dok iz α-linolenske kiseline nastaju dugolančane n-3 kiseline kao što su eikosapentaenska (EPA, C20:5 n-3) i dokosaheksaenska kiselina (DHA, C22:6 n-3). Polinezasićene masne kiseline s 20 C atoma prekursori su eikosanoida koji kao

tkivni hormoni (prostaglandini, tromboksani i leukotrieni) s lokalnim nastajanjem i djelovanjem u tkivima reguliraju različite fiziološke procese, poput grušanja krvi i upalnih reakcija. Tako tromboksan A2, koji nastaje iz arahidonske kiseline, izaziva nakupljanje trombocita i grušanje krvi, a u patološkim okolnostima trombozu, dok iz eikosapentaenske kiseline nastaje trombogeno neaktivni tromboksan A3 (slika 12). Slično tome, leukotrieni koji nastaju iz arahidonske kiseline imaju snažnije proupalno djelovanje od onih koji nastaju iz eikosapentaenske kiseline. Razine navedenih eikosanoida ovise o količinama arahidonske kiseline u fosfolipidima tkivnih stanica, a njihove količine ovise o relativnim količinama linolenske kiseline koja se unosi u organizam prehranom. Eikozanoidi koji nastaju od omega-6 masnih kiselina bitni su za regulaciju upalnog odgovora, te regulaciju vazokonstrikcije, odnosno dilatacije. Količina linolenske kiseline u suvremenoj prehrani ljudi jako se povećala uporabom jestivih biljnih ulja koja sadrže visok udio linolenske kiseline, te mesa, jaja i ribe s povećanim sadržajem linolenske kiseline. Smatra se da je razvoj ljudskog roda tekao uz odnos n-6/n-3 masnih kiselina u prehrani oko 1 do 2, dok je u prehrani današnjih ljudi taj odnos značajno promijenjen i iznosi 10 do 20 i više. Gubitak ravnoteže n-6 i n-3 polinezasićenih masnih kiselina u prehrani povezuje se uz uzroke pojave i stalnog porasta kroničnih bolesti moderne civilizacije (Karolyi, 2009).

4.5.3. Pretklinička ispitivanja

Nesaponificirana frakcija noćurkovog ulja sadrži dugolančane masne alkohole, fitosterole i tokoferole. Fitosteroli su izolirani iz nesaponificirane frakcije i analizirani u vezanom sustavu: plinski kromatograf-spektrometar masa. Glavne sastavnice sterolne frakcije bile su β-sitosterol i kampesterol. Izolirana frakcija podvrgnuta je *in vitro* ispitivanju utjecaja sterola na otpuštanje proupalnih medijatora u mišjim makrofagima stimuliranim lipopolisaharidima. Rezultati su pokazali su fitosteroli značajno smanjili produkciju dušikovog oksida smanjujući ekpresiju inducibilne sintaze dušikovog oksida. Nadalje, smanjili su produkciju TNF-α, IL-1β i trommboksana B2 u mišjim makrofagima, ali nije došlo do redukcije prostaglandina E2. Smanjenje koncentracije eikozanoida bilo je u direktnoj vezi s inhibicijom ciklooksigenaze-2 (Montserrat-de la Paz i sur., 2012).

Ustanovljeno je da noćurkovo ulje sadrži sljedeće dugolančane alkohole: heksakozanol, tetrakozanol, dokozanol i oktokozanol (GC-MS). Nakon izolacije, alkoholna frakcija podvrguta je testiranju protuupalnog djelovanja na mišje makrofage stimulirane lipopolisaharidima. Djelovanjem ovih viših alkohola značajno se smanjilo oslobađanje

dušikovog oksida zbog inhibicije enzimske aktivnosti sintaze dušikovog oksida. Smanjena je također aktivnost enzima fosfolipaze A2 i oslobađanje tromboksana B2. Reducirana je ekspresija gena za enzim ciklooksigenazu-2 te stvaranje proupalnih citokina TNF-α) i IL-1β (Sergio Montserrat-de la Paz, 2014).

U istraživanju na štakorima koji su hranjeni visokim količinama esencijalnih masnih kiselina iz noćurkovog ulja praćena je supresija kronične upale u organizmu. Činjenica da su esencijalne masne kiseline prekursori prostaglandina korištena je u ovom istraživanju te se pratio utjecaj povećanog unosa dihomo-γ-linolenske kiseline na biosintezu prostaglandina E1 (PGE1) koji se prirodno sintetizira u ljudskom organizmu iz dihomo-γ-linolenske kiseline i posjeduje protuupalno djelovanje. Rezultati istraživanja pokazali su kako esencijalne masne kiseline imaju imunoregulacijsko djelovanje na stanice uključene u kroničnu upalu. Kada su stanice imunosnog sustava stimulirane, visoko nezasićene masne kiseline mobiliziraju se iz fosfolipidnih zaliha te kreće sinteza pojedinog prostaglandina. Ovisno o dostupnosti i količini pojedine masne kiseline, sintetizirat će se pojedini prostaglandin. Pokazalo se kako povećani oralni unos dihomo-γ-linolenske kiseline uzrokuje pojačanu sintezu protuupalnog prostaglandina E1 i u konačnici dolazi do smanjenja intenziteta kronične upale u organizmu (Kunkel i sur., 1981).

4.5.4. Klinička ispitivanja

Rezultati pretkliničkih ispitivanja su obećavajući te pokazuju odličan učinak prehrane bogate nezasićenim masnim kiselinama na smanjenje kronične upale u organizmu. Rezultati dobiveni ih tih studija dokaz su kako primjenom ulja noćurka koje je bogato dihomo-γ-linolenskom kiselinom dolazi do povećanog stvaranja prostaglandina serije 1 kao što je protuupalni prostaglandin E1. Gama-linolenska kiselina formira 15-hidroksilne derivate koji blokiraju transformaciju arahidonske kiseline u proupalne medijatore, leukotriene. Gama-linolenska kiselina djeluje kao kompetitivni inhibitor u sintezi prostaglandina serije-2 i serije-4 te tako smanjuje sintezu proupalnih citokina (Belch, 2000).

Klinička ispitivanja u kojima se pratio utjecaj primjene ulja noćurka u pacijenata s upalnim stanjima kože pokazala su kako primjenom ovog ulja ne dolazi do značajnog oporavka stanja kože te su često rezultati aktivne skupine pacijenata slični rezultatima placebo kontrolne skupine (Bamford i sur., 2013.)

Istražen je potencijal primjene noćurkovog i ribljeg ulja u liječenju psorijaze. Provedena je dvostruko slijepa klinička studija na 37 pacijenata s plak oblikom psorijaze koji su bili podijeljeni u dvije skupine. Aktivna skupina koristila je kapsule koje su sadržavale 430 mg noćurkovog ulja, 107 mg ribljeg ulja i 10 mg vitamina E. Placebo skupina koristila je kapsule s 500 mg parafina. Svi pacijenti su u prva 4 tjedna studije primali samo placebo kapsule, dok je preostalih 24 tjedna polovica njih koristila aktivni oblik, a druga polovica placebo kapsule. Rezultati studije pokazali su kako nije bilo značajnih razlika u svrbežu i crvenilu kože između ove dvije skupine. Debljina psorijatičnog plaka u ispitivanoj skupini također nije se značajno smanjila u odnosu na placebo. Nije bilo niti razlike u podacima o transepidermalnom gubitku vode. Stoga je zaključeno da primjena kapsula s kombiniranim sadržajem ω-3 i ω-6 masnih kiselina nema utjecaja na poboljšanje kliničkih simptoma plak oblika stabilne psorijaze (Oliwiecki i sur., 1993).

Ulja bogata γ-linolenskom kiselinom koriste se već nekoliko desetljeća u liječenju psorijaze. Studija koja je provedena na 17 pacijenta oboljelih od psorijaze pokazala je da nekim pacijentima ulje noćurka zajedno sa ω-3 masnim kiselinama smanjuje PASI indeks kao mjere objektivne procjene težine bolesti. Nakon četiri mjeseca primjene ove kombinacije ulja, izrazito smanjenje simptoma psorijaze zabilježeno je u dva pacijenta, dok je u osam pacijenata došlo do slabog smanjenja upalnih simptoma. Jedva uočljivo poboljšanje zabilježeno je u četiri pacijenta, dok u preostala tri nije bilo napretka (Kragballe, 1989).

Kasnije provedene studije ne daju puno obećavajućih rezultata, premda su pokazale da primjena ulja noćurka dovodi do promjene u metabolizmu masnih kiselina kože. Rezultati kasnijih kliničkih studija ukazuju na činjenicu da se ulje noćurka ne može koristiti kao samostalni lijek kod psorijaze zbog velike imunološke kompleksnosti same bolesti, u kojoj masne kiseline djeluju na samo jednu patološku stepenicu. Tako se unos biljnih ulja bogatih γ-linolenskom kiselinom kod psorijaze može smatrati samo nutritivnom intervencijom, uz druge oblike liječenja (Berbis i sur., 1990.)

4.6. Slatki indrajao

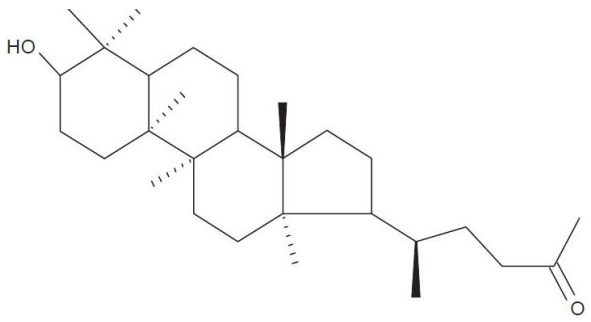
Wrightia tinctoria (Roxb.) R. Br. (Apocynaceae) je biljna vrsta koja obilno raste u Indiji. To je malo listopadno stablo sa svijetlosivom, ljuskavom, glatkom korom. Bijeli cvjetovi pojavljuju se poput snježnih pahuljica na granama (slika 12). Tradicionalno se koristi za ublažavanje bolova u abdomenu, liječenju kožnih bolesti i rana te kao antipiretik, antidijaroik i antihemoragik. Uljni ekstrakt svježih listova „777“ primjenjuje se Ayurvedi u liječenju psorijaze (Srivastava, 2014).



Slika 12. *Wrightia tinctoria* (Roxb.) R. Br. (https://commons.wikimedia.org)

4.6.1. Kemijski sastav

Različite bioaktivne sastavnice izolirane su iz različitih dijelova biljke: alkaloidi (indigotin, indirubin, triptanthrin), flavonidi (derivati kvercetina), fenolne kiseline (galna kiselina), steroli (β-sitosterol, stigmasterol, desmosterol), triterpeni (vrigtial) i drugi spojevi (Srivastava, 2014).



Slika 13. Struktura vrigtiala

4.6.2. Pretklinička ispitivanja

Vodeno-alkoholni ekstrakt listova biljke *Wrightia tinctoria* podvrgnut je *in vivo* ispitivanju na animalnom modelu miševa s psorijazom. Repovi miševa bili su zahvaćeni lezijama psorijaze. Primijenjena doza ekstrakta bila je 200 mg/kg (25-30g), a izotretinoična kiselina (0,5 mg/kg) korištena je kao standard. Na kraju ispitivanja dobiveni su rezultati stupnja ortokeratoze i relativne debljine liječenih lezija. Ekstrakt je uzrokovao značajno veći stupanj ortokeratoze (70,18 %) od izotretinoične kiseline (57,43 %). Određen je i snažan antioksidacijski potencijal ovog ekstrakta. Ovom studijom pokazano je kako ispitani biljni ekstrakt ima velik potencijal u liječenju psorijaze (Dhanabal i sur., 2012).

Lateks biljne vrste *Wrightia tinctoria* koristi se već dugo u narodnoj medicini za zacjeljivanje rana na koži i u liječenju psorijaze zbog sposobnosti poticanja brze obnove i regeneracije kože. Stoga je provedena studija u kojoj je praćeno zacjeljivanje rana u miševa nakon topikalne primjene serinskih proteaza izoliranih iz lateksa. Određena je proteolitička aktivnost serinskih proteaza izoliranih na različitim supstratima (kazein, želatina i kolagen). Ekstrakt lateksa je apliciran miševima dva puta dnevno u dozi 10 mg/kg, a neosporin je korišten kao standard. Ekstrakt lateksa pokazao je izrazito proteolitičko djelovanje na kazein, želatinu i kolagen. Već je trećeg dana pokusa uočen znatno veći stupanj zacjeljivanja rana u miševa u ispitivanoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu miševa koji su tretirani samo fiziološkom otopinom. Intenzitet aktivnosti metaloproteinaza i zacjeljivanja rana u miševa tretiranih lateksm bio je u usporediv s neosporinom. Histološka analiza 9. dana pokusa pokazala je da je u miševa tretiranih lateksom došlo do potpune epitelizacije, ponovnog uspostavljanja strukture kože te potpunog zacjeljivanja rana. Ovom studijom pokazano je kako su serinske proteaze iz ekstrakta lateksa direktno uključene u proces zacjeljivana rana te da potiču ubrzano zacjeljivanje rana. Nadalje, rezultati opravdavaju činjenicu da se ekstrakt ove biljne vrste koristi u liječenju brojnih upalnih stanja kože koje prati proces deskvamacije i stvaranje ranica, a jedna od takvih bolesti je i psorijaza (Yariswamy, 2013).

4.6.3. Klinička ispitivanja

Klinička i histopatološka ispitivanja masti pripremljene od biljnih vrsta *Wrightia tinctoria* (Roxb.) R. Br. i *Cocos nucifera* L. ukazala su na učinkovitost biljnih formulacija u liječenju psorijaze. Ova formulacija poznata je na tržištu pod zaštićenim nazivom RegSoR®. Formulacija je pokazala najbolji rezultat stvaranja granuliranog sloja s nestankom

spongiformnih pustula te normalizaciju epitelnog sloja kože te je opaženo značajno smanjenje dermalnih upalnih infiltrata. Smatra se da je formulacija sigurna i netoksična za jetru, bubrege i hematopoetski sustav (Reddy, 2007).

Patent američke farmaceutske industrije (No. 5858372) sadržan u farmaceutskim pripravcima za topikalno liječenje poremećaja kože, naročito psorijaze, sastoji se od sastavnica lateksa listova vrste *Wrightia tinctoria*, uree i polietilenglikola te se pokazao učinkovitim u liječenju psorijaze (Jacob, 1999).

Učinkovitost uljnog ekstakta listova vrste *Wrightia tinctoria* u liječenju psorijaze ispitivano je na ukupno 40 pacijenata. Ovaj uljni ekstrakt dobiven je maceriranjem svježih listova biljke u kokosovom ulju tijekom 5-7 dana, uz izlaganje svjetlosti. Ulje se apliciralo lokalno na lezije psorijaze i oralno u dozama od 5 mL dva puta dnevno tijekom 3 mjeseca. Ispitivanje je pokazalo značajno olakšanje simptoma psorijaze, smanjenje svrbeža i površine kože zahvaćene psorijazom. Pripravak nije pokazao neželjene učinke (Amrutesh, 2007).

Kritički pristup ovim studijama ukazuje na činjenicu da vrsta *Wrightia tinctoria* ima povoljan učinak u tretiranju liječenju psorijaze. S obzirom na široku medicinsku primjenu ove biljke u Ayurvedi, Siddha medicini i Unani sustavu potrebno je provesti puno više kliničkih i farmakoloških istraživanja kako bi se istražili neiskorišteni potencijali ove biljke. Nadalje, potrebna je standardizacija ekstrakata, fitofarmakološka analiza različitih ekstrakata, izolacija i karakterizacija aktivnih spojeva, razjašnjenje mehanizma djelovanja pojedinih sastavnica kao i klinička ispitivanja izoliranih spojeva. (Khyade, 2014).

5. ZAKLJUČCI

U ovom diplomskom radu dan je pregled bioaktivnih sastavnica te pretkliničkih i kliničkih studija odabranih biljnih droga s potencijalom primjene u liječenju psorijaze: Curcumae longae rhizoma, Aloe, Ammeos majoris fructus, Oenotherae oleum, Indigo naturalis te droga koje se dobivaju od vrste *Wrightia tinctoria* (Roxb.) R. Br.

Kliničke studije učinkovitosti i sigurnosti primjene oralnih i topikalnih pripravaka s kurkumom/kurkuminom u liječenju psorijaze dala su vrlo obećavajuće rezultate. Ustanovljen je povoljan učinak na smanjenje simptoma psorijaze te intenziteta upalnih procesa u organizmu oboljelih. Slaba *in vivo* bioraspoloživost kurkumina povećava se kombiniranjem s piperinom te uklapanjem u fosfolipide ili nanočestice.

Pripravci droge *Indigo naturalis* djeluju na funkciju keratinocita te inhibicijom njihove pretjerane proliferacije smanjuju veličinu psorijatičnih plakova na koži. Slaba bioraspoloživost pripravaka s prirodnim indigom može se usporediti s problematikom oralne primjene kurkumina. Zbog mogućih neželjenih učinaka pri dugotrajnoj primjeni ove biljne droge, prednost se daje topikalnoj primjeni.

Pokazalo se kako lokana primjena *Aloe vera* gela omekšava, hidratizira i štiti upaljeni sloj epidermisa. Protuupalni i antipruritički učinak te povoljno djelovanje na zacjeljivanje rana ohrabrije primjenu gela u liječenju psorijaze.

Ustanovljeno je da psolaren, aktivna tvar biljne vrste *Ammi majus* L. u fotokemoterapiji daje odlične rezultate u liječenju pacijenata sa blagim i srednje teškim oblikom psorijaze.

Noćurkovo ulje, kao izvor bioaktivnih esencijalnih masnih kiselina čiji je deficit prisutan u koži pacijenata oboljelih od psorijaze, dokazano je dobra nutritivna intervencija u liječenju psorijaze.

Wrightia tinctoria je biljka Ajurvedske medicine koja se topikalno primjenjuje u liječenju psorijaze, a provedene kliničke studije ukazuju na njezin veliki potencijal. No, kao i za sve navedene biljne droge u ovom diplomskom radu, i u ovom slučaju je potrebno provesti daljnja istraživanjima kako bi se razjasnili mehanizmi djelovanja i dobila veća snaga dokaza za kliničku primjenu.

6. LITERATURA

Amrutesh S. Dentistry and Ayurveda-III (basics-ama, immunity, ojas, rasas, etiopathogenesis and prevention). *Indian J Dent Res* 2007, 112 - 119.

Anand P, Nair HB, Sung B i sur. Design of curcumin-loaded PLGA nanoparticles formulation with enhanced cellular uptake, and increased bioactivity in vitro and superior bioavailability in vivo. *Biochem Pharmacol* 2010, 79, 330 - 338.

Antiga E, Bonciolini V, Volpi W, Del Bianco E, Caproni M. Oral curcumin (Meriva) is effective as an adjuvant treatment and is able to reduce IL-22 serum levels in patients with *psoriasis vulgaris*. *Biomed Res Int* 2015, Article ID 283634, 7 pages, doi:10.1155/2015/283634

Badole SL, Bagul PP, Menaa F. *Aloe vera* : Use for skin disease. U: Bioactive dietary factors and plant extracts in dermatology. Watson RR, Zibadi S, urednici, New York, Springer, 2013, str. 475 - 479.

Bamford JT, Ray S, Musekiwa A, van Gool C, Humphreys R, Ernst E. Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 30, 4.

Batycka-Baran A, Besgen P, Wolf R, Szepietowski JC, Prinz JC. The effect of phototherapy on systemic inflammatory process in patients with plaque psoriasis. *J Photochem Photobiol* 2016, 161, 396 - 401.

Belch JJ, Hill A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. *Am J Clin Nutr* 2000, 71, 352 - 356.

Berbis P, Hesse S, Privat Y. Essential fatty acids and the skin. *Allerg Immunol (Paris).* 1990, 22(6), 225 – 231.

Blažević T, Heiss EH, Atanasov AG, Breuss JM, Dirsch VM, Uhrin P. Indirubin and indirubin derivatives for counteracting proliferative diseases. *Evid Based Complement Alternative Med* 2015, Article ID 654098, 12 pages, doi:10.1155/2015/654098.

Boyd AS, Morris LF, Phillips CM. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol* 1996, 35, 169 - 172.

Chaudhary S, Devkar RA, Bhere D, Setty MM, Ranganath Pai KS. Selective cytotoxicity and pro-apoptotic activity of stem bark of *Wrightia tinctoria* (Roxb.) R. Br. in cancerous cells. *Pharmacogn Mag* 2015, 11, 481 - 487.

Cheng AL, Hsu CH, Lin JK I sur. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*, 2001, 21, 2895 - 2900.

Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. A prospective, randomized clinical trial comparing topical aloe vera with 0.1 % triamcinolone acetonide in mild to moderate plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010, 24, 168 - 172.

Čeović R, Lipozenčić J, Pašić A, Kostović K. Psoriasis in Pregnancy: A Review of Most Important Literature Data. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009, 17, 193 - 197.

Dhanabal SP, Priyanka Dwarampudi L, Muruganantham N, Vadivelan R. Evaluation of the antipsoriatic activity of *Aloe vera* leaf extract using a mouse tail model of psoriasis. *Phytother Res* 2012, 26, 617 - 619.

Dhanabal SP, Raj BA, Muruganantham N, Praveen TK, Raghu PS. Screening of *Wrightia tinctoria* leaves for anti psoriatic activity. *Hygeia* 2012, 4, 73 - 78.

Farahnik B, Sharma D, Alban J, Sivamani R. Oral (systemic) botanical agents for the treatment of psoriasis: A review. *J Altern Complement Med* 2017, 23, 418 - 425.

Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* 2013, 15, 195 - 218.

Heng MC, Song MK, Harker J, Heng MK. Drug-induced suppression of phosphorylase kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *Br J Dermatol* 2000, 143, 937 - 949.

HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). Assessment report on *Oenothera biennis* L., *Oenothera lamarckiana* L., oleum, European Medicines Agency 2011.

HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). Assessment report on *Curcuma longa* L. (*C. domestica* Valeton), rhizoma, European Medicines Agency 2017.

Hongyu Z, Christopher SB, Shile H. Targets of curcumin. *Curr Drug Targets*, 2011, 12, 332 - 347.

Indigo Naturalis, 2017, http://dermatologytimes.modernmedicine.com/dermatology-times/news/indigo-naturalis, pristupljeno 11. 7. 2017.

Jähne EA, Eigenmann DE, Moradi-Afrapoli F, Verjee S i sur. Caco-2 Permeability Studies and In Vitro hERG Liability Assessment of Tryptanthrin and Indolinone. *Planta Med* 2016, 82, 1192 - 1201.

Lipozenčić J i suradnici, Dermatovenerologija, Zagreb, Medicinska naklada, 2008, str. 217 - 232.

Kang D, Li B, Luo L, Jiang W, Lu Q, Rong M, Lai R. Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model. *Biochimie* 2016, 123, 73 - 80.

Karolyi D. Polinezasićene masne kiseline u prehrani i zdravlju ljudi. *Meso* 2007, 9, 151 - 156.

Kaštelan M, Prpić Massari L. Nove spoznaje o imunogenetici psorijaze. *Med Jadert* 2007, 37, 73 - 76.

Keating GM. Apremilast: A review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs* 2017, 77, 459 - 472.

Khyade MS, Vaikos NP. Wrightia tinctoria R. Br.-a review on its ethnobotany, pharmacognosy and pharmacological profile. *J Coastal Life Med* 2014, 2, 826 - 840.

Kostović K, Šitum M, Nola I. Phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA) for psoriasis. *Acta Clin Croat* 2002, 41, 103 - 112.

Kragballe K. Dietary supplementation with a combination of n-3 and n-6 fatty acids (super gamma-oil marine) improves psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1989, 69, 265 - 268.

Kubo R, Muramatsu S, Sagawa Y, Saito C, Kasuya S, Nishioka A, Nishida E, Yamazaki S, Morita A. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2017, 86, 46 - 53.

Kumar Singh K, Tripathy S. Natural Treatment Alternative for Psoriasis: A Review on Herbal Resources. *J Appl Pharmac Sci* 2014, 4, 114 - 121.

Kunkel SL, Ogawa H, Ward PA, Zurier RB. Suppression of chronic inflammation by evening primrose oil. *Progress Lipid Res* 1981, 20, 885 - 888.

Kurilić M, Brajac I, Prpić-Massari L, Kaštelan M. Tradicionalna sustavna terapija – značenje u liječenju psorijaze. *Medicina Flum* 2011, 47, 53 - 58.

Kurilić M, Prpić-Massari L, Brajac I, Kaštelan M. Sustavna terapija u liječenju psorijaze: Lijekovi predbiološke ere. *Liječ Vjesn* 2010, 132, 246 - 251.

Kuštrak D. Farmakognozija fitofarmacija. Zagreb, Golden marketing-Tehička knjiga, 2005, str. 352 - 454.

Liang CY, Lin TY, Lin YK. Successful treatment of pediatric nail psoriasis with periodic pustular eruption using topical indigo naturalis oil extract. *Pediatr Dermatol* 2013, 30, 117 - 119.

Lin YK, Wong WR, Chang YC, Chang CY, Tsay PK, Chang SC, Su Pang JH. The efficacy and safety of topically applied indigo naturalis ointment in patients with plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2007, 214, 155 - 161.

Lin YK, Yen HR, Wong WR, Yang SH, Pang JH. Successful treatment of pediatric psoriasis with Indigo naturalis composite ointment. *Pediatr Dermatol* 2006, 23, 507 - 510.

Masne kiseline, 2017, http://www.plantagea.hr/aromaterapija/biljna-ulja-2/djelovanje-biljnih-ulja-2/masne-kiseline/, pristupljeno 2.4.2018.

Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska - Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G. Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw* 2011, 22, 160 - 168.

Mirna Šitum i suradnici, Dermatologija treće životne dobi, Medicinska naklada, 2017, str. 64 - 74.

Montserrat-de la Paz S, Fernández-Arche Á, Ángel-Martín M, García-Giménez MD. The sterols isolated from Evening Primrose oil modulate the release of proinflammatory mediators. *Phytomedicine* 2012, 19, 1072 - 1076.

Montserrat-de la Paz S, Fernández-Arche Á, Ángel-Martín M, García-Giménez MD. Long-chain fatty alcohols from evening primrose oil inhibit the inflammatory response in murine peritoneal macrophages. *J Ethnopharmacol* 2014, 151, 131 - 136.

Montserrat-de la Paz S, Fernández-Arche MA, Ángel-Martín M, García-Giménez MD, Phytochemical characterization of potential nutraceutical ingredients from Evening Primrose oil (*Oenothera biennis* L.) *Phytochem Lett* 2014b, 8, 158 - 162.

Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein MD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol* 2005, 141, 601 - 606.

Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol* 2015, 33, 14 - 19.

Oliwiecki S, Burton JL. Evening primrose oil and marine oil in the treatment of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1994, 19, 127 - 129.

Psorijaza i trudnoća, 2017, http://www.drustvo-psorijaticara.hr/drugi-zdravstveni-problemi-povezani-sa-psorijazom.html, pristupljeno 1.8.2017.

Psorijaza, 2017, https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/29723/Psorijaza-uzroci-oblici-bolesti-i-lijecenje.html, pristupljeno 1.8.2017.

Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, Frew J, Gebauer K, Gupta M, Kennedy D, Marshman G, Sullivan J. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol* 2017, 10, 1 - 13.

Sarafian G, Afshar M, Mansouri P, Asgarpanah J, Raoufinejad K, Rajabi M. Topical turmeric microemulgel in the management of plaque psoriasis; A clinical evaluation. *Iran J Pharm Res* 2015, 14, 865 - 876.

Sharma RA, Euden SA, Platton SL i sur. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004, 10, 6847 - 6854.

Sharma RA, McLelland HR, Hill KA i sur. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001, 7, 1894 - 1900.

Shirsath N, Mayer G, Singh TP, Wolf P. 8-methoxypsoralen plus UVA (PUVA) therapy normalizes signalling of phosphorylated component of mTOR pathway in psoriatic skin of K5.hTGFβ1 transgenic mice. *Exp Dermatol* 2015, 24, 889 - 991.

Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998, 64, 353 - 356.

Srivastava R. A review on phytochemical, pharmacological, and pharmacognostical profile of Wrightia tinctoria: Adulterant of kurchi. *Pharmacogn Rev* 2014, 8, 36 - 44.

Sun J, Zhao Y, Hu J. Curcumin inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation by inhibiting IL-1beta and IL-6 production in mice. *PLoS One* 2013, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067078

Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, Ahmad SA, Ahmad SH, Afzal M. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Trop Med Int Health* 1996, 1, 505 - 509.

Vaughn AR, Branum A, Sivamani RK, Effects of turmeric (*Curcuma longa*) on skin health: A systematic review of the clinical evidence. *Phytother Res* 2016, 20, 1243 - 1264.

Xuemei L, Xuelin Z, Nai-ki M, Kwok-nam L. Tryptanthrin inhibits angiogenesis by targeting the VEGFR2-mediated ERK1/2 signalling pathway. *PLoS One* 2013, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082294

Yariswamy M, Shivaprasad HV, Joshi V, Nanjaraj Urs AN, Nataraju A, Vishwanath BS. Topical application of serine proteases from Wrightia tinctoria R. Br. (Apocynaceae) latex augments healing of experimentally induced excision wound in mice. *J Ethnopharmacol* 2013, 149, 377 - 383.

Yin-Ku L, Hsiao-Wen C, Yann-Lii L, Yueh-Lung Y, Yu F i sur. Indigo naturalis upregulates claudin-1 expression in human keratinocytes and psoriatic lesions. *J Ethnopharmacol* 2013, 145, 614 - 620.

Yin-Ku L, Wen-Rou W, Ya-Ching C, Chee-Jen C, Pei-Kwei T, Shu-Chen C, Jong-Hwei Su P. The efficacy and safety of topically applied indigo naturalis ointment in patients with plaque-type Psoriasis. *Dermatology* 2007, 214, 155 - 161.

7. SAŽETAK / SUMMARY

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest koja je histološki karakterizirana hiperproliferacijom i abnormalnom diferencijacijom epidermalnih keratinocita. Ustanovljen je širok spektar konvencionalnih načina liječenja psorijaze, od topikalne i sustavne primjene lijekova do fototerapije ili kombinacije istih. No, većina ima ograničenu učinkovitost i može uzrokovati niz nuspojava. U ovom radu su opisani različiti biljni izvori s prepoznatom potencijalom za liječenje psorijaze: *Curcuma longa* L, *Ammi majus* L., *Oenothera biennis* L., *Wrightia tinctoria* (Roxb.) R. Br., *Aloe barbadensis* Mill. i Indigo naturalis. Iako su rezultati pretkliničkih i kliničkih studija o njihovoj učinkovitosti u liječenju psorijaze pozitivne i ohrabrujuće, potrebne su daljnje kliničke studije.

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease characterized histologically by hyperproliferation and aberrant differentiation of epidermal keratinocytes. A wide range of conventional medical therapies to treat psoriasis is established, from topical therapies and systemic medications through to phototherapy or combinations of those. However, most of these therapies have a limited efficacy and may cause a number of side effects. This work described different plant resources known to have antipsoriatic potential: *Curcuma longa* L, *Ammi majus* L., *Oenothera biennis* L., *Wrightia tinctoria* (Roxb.) R. Br., *Aloe barbadensis* Mill. and Indigo naturalis. Although the preclinical and clinical studies on their effects in the treatment of psoriasis are positive and encouraging, further clinical trials are needed.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmakognoziju
Trg Marka Marulića 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

FITOFARMACIJA U SIMPTOMATSKOM LIJEČENJU PSORIJAZE

Simona Martinuš

SAŽETAK

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest koja je histološki karakterizirana hiperproliferacijom i abnormalnom diferencijacijom epidermalnih keratinocita. Ustanovljen je širok spektar konvencionalnih načina liječenja psorijaze, od topikalne i sustavne primjene lijekova do fototerapije ili kombinacije istih. No, većina ima ograničenu učinkovitost i može uzrokovati niz nuspojava. U ovom radu su opisani različiti biljni izvori s prepoznatom potencijalom za liječenje psorijaze: *Curcuma longa* L, *Ammi majus* L., *Oenothera biennis* L., *Wrightia tinctoria* (Roxb.) R. Br., *Aloe barbadensis* Mill. i Indigo naturalis. Iako su rezultati pretkliničkih i kliničkih studija o njihovoj učinkovitosti u liječenju psorijaze pozitivne i ohrabrujuće, potrebne su daljnje kliničke studije.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 54 stranice, 13 slika, 1 tablica i 66 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Fitofarmacija, psorijaza, *Curcuma longa, Ammi majus, Oenothera biennis, Wrightia tinctoria, Aloe vera, Indigo naturalis*

Mentor: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutskobiokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Lidija Bach Royecki, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Marija Kindl, *poslijedoktorandica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: Travanj, 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacognosy
Marko Marulić Square 20/II, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

PHYTOPHARMACY IN THE SYMPTOMATIC TREATMENT OF PSORIASIS

Simona Martinuš

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease characterized histologically by hyperproliferation and aberrant differentiation of epidermal keratinocytes. A wide range of conventional medical therapies to treat psoriasis is established, from topical therapies and systemic medications through to phototherapy or combinations of those. However, most of these therapies have a limited efficacy and may cause a number of side effects. This work described different plant resources known to have antipsoriatic potential: *Curcuma longa* L, *Ammi majus* L., *Oenothera biennis* L., *Wrightia tinctoria* (Roxb.) R. Br., *Aloe barbadensis* Mill. and Indigo naturalis. Although the preclinical and clinical studies on their effects in the treatment of psoriasis are positive and encouraging, further clinical trials are needed.

.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 54 pages, 13 figures, 1 tables and 66 references. Original is in Croatian language.

Keywords: phytopharmacy, psoriasis, *Curcuma longa*, *Ammi majus*, *Oenothera biennis*, *Wrightia tinctoria*, *Aloe vera*, Indigo naturalis

Mentor: **Sanda Vladimir Knežević**, **Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Sanda Vladimir Knežević, , Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach Royecki, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Marija Kindl, Ph.D. *Postdoctorand*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: April 2018