



УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Мр сци. мед. Лидија Дејановић

Оцена ризика појаве психопатолошких реакција  
током лечења психодерматолошких поремећаја

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2015

## САДРЖАЈ

1. УВОД.....	- 4 -
2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ.....	- 6 -
2.1 Психолошко-психијатријски фактори који делују на телесно стање.....	- 7 -
2.2 Класификација психодерматолошких поремећаја .....	- 8 -
2.3 Дерматолошки аспекти акутне и хроничне изложености стресу код деце и адолесцената.....	- 12 -
2.3.1. Типови привржености детета .....	- 13 -
2.4 Коморбидитет психијатријских и дерматолошких поремећаја.....	- 15 -
2.5. Депресија и самоубиство .....	- 17 -
2.6. Лечење психодерматолошких поремећаја и утицај на психолошки статус болесника .....	- 23 -
2.6.1. Акне вулгарис и системска терапија .....	- 23 -
2.6.2. Психопатологија изотретиноина .....	- 24 -
2.6.3. Метаболизам ретиноида .....	- 26 -
2.6.4. Системски гликокортикоиди .....	- 28 -
2.6.5. Метаболизам гликокортикоида.....	- 29 -
3. ЦИЉ РАДА .....	- 32 -
3.1. Хипотеза .....	- 32 -
4. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА .....	- 33 -
4.1. Статистички метод.....	- 35 -
5. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА .....	- 37 -
5.1. Демографске карактеристике.....	- 37 -
5.3. Дијагноза и терапија.....	- 41 -
5.4. Упоредна анализа скорa ММР1 и НАМ-d скале према полу болесника и примењеној терапији у експерименталној групи .....	- 49 -
5.5. Упоредна анализа скорa ММР1 и НАМ-d скале према полу болесника и примењеној терапији у контролној групи .....	- 62 -
5.6. Корелациона анализа ММР1 налаза и скорa по Хамилтоновој скали .....	- 79 -
6. ДИСКУСИЈА .....	- 81 -
6.1. Пол и старост .....	- 85 -
6.2. Клиничка слика акне вулгарис и начин лечења.....	- 87 -
6.3. Депресија и суицид.....	- 88 -

7. ЗАКЉУЧЦИ:.....	- 95 -
8. ЛИТЕРАТУРА .....	- 97 -

Списак скраћеница

*FDA-Food and Drug Administration*

*RA- Ретиноична киселина*

*RXR-ретиноични x рецептор*

*RAR-рецептор ретиноичне киселине*

*ATRA-all trans ретиноична киселина*

*5-HT1A-рецептор 5 хидрокситриптамин 1 A*

*GAGS- Global Acne Grading System*

*MADRS-Montgomery-Asberg scale for Depression*

*HAM-d- Hamilton rating scale for Depression*

*MMPI- Minnessota Multiphasisc Personality Inventory*

*MKB-DSM- међународна класификација болести и сродних здравствених проблема*

*ГК-Гликокортикоиди*

*LDL-Low Density Lipoprotein*

*HDL- High Density Lipoprotein*

*DNA-дезоксирибонуклеинска киселина*

*ГРЕ-Гликокортикоидн рецепторски елементи*

*NF-kB-Nuclear factor kappa B*

*CAS-Клиничка скала депресивности*

*BDI-Beck Depression Inventory*

## 1. УВОД

Кожа је највећи орган у људском организму, као и „орган комуникације или изражавања“. Кожа је „прва тачка додира“ када се с неким упознајемо. Исто тако, начин на који кожа може да реагује на разноврсне надражаје може бити :

1. физички (осип узрокован неким спољашњим фактором) или
2. психички (појава црвенила код осећаја срама или збуњености).

Постоји сложен однос између коже и спољашњих и унутрашњих фактора који су одговорни за здравље и болест.

Дерматолошке болести имају непосредан утицај на тактилну комуникацију и телесну интеракцију, а често код болесника изазивају страх или срам, или су праћене одређеним психолошким стањима као што су анксиозност и депресија. Постоји све више дилема и питања у савременој дерматологији : “Како да очувамо здравље и да унапредимо дијагностику, који је значај психотерапије и психофармакотерапије када уз телесне, дерматолошке симптоме или болест постоје и психичке тешкоће? Зашто болесници који болују од депресије имају неку телесну болест? Да ли је то повезано с имуносупресијом и на који начин се то догађа?”

Психодерматологија је интердисциплинарно подручје које покрива све аспекте односа психолошког стања и коже у погледу узрока, почетка, развоја, дијагностике и лечења различитих кожних болести. Психолошко-психијатријски аспект кожних болести има значајан утицај на квалитет живота. Кожне болести се традиционално, међутим неоправдано, насупрот већини интернистичких болести, сматрају само “козметичким проблемом”. Ипак, већина дерматоза су често уочљиве и узрокују психолошке проблеме, што је довољан повод да се данас традиционални разлози не уважавају. Кожна болест утиче на слику о изгледу сопственог тела, на самопоштовање и самопоуздање, на

свакодневна неугодна преживљавања и ствара осећај одбачености, свеукупно утичући на квалитет живота. Исто тако, начин на који кожна болест утиче на болесника често нема везе с тежином болести. Да би правилно оценили и разумели учинак болести, треба да разумемо особу са свим њеним психичким проблемима. Често у пракси сусрећемо особе код којих кожна болест захвата већи део лица, али њихово социјално и психолошко функционисање није много измењено. Насупрот томе, осетљиве особе с дискретним променама на кожи, чак и на неизложеним местима, могу бити толико окупиране својим стањем да се смањују њихове радне, психосоцијалне и биолошке способности, а то свеукупно утиче на целокупан квалитет живота. Јединствена природа кожних болести потенцијално може узроковати лакшу или тежу патњу и душевну бол, зависно од тога како се особа суочава, прилагођава и носи с проблемима које болест доноси. Последњих година је знатно порасло истраживачко и практично медицинско интересовање како од стране стручњака, тако и од стране болесника и њихових породица за психолошко-психијатријске факторе кожних болести, вредновање степена друштвене стигматизације и потешкоћа с којима се болесници суочавају у својој околини. Психодерматологија је научна дисциплина која је клинички и истраживачки усмерена на биолошке, психолошко-психијатријске и социјалне факторе код психодерматолошких поремећаја.

## 2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Психолошки фактори повезани су с дерматолошким болестима на различите начине, тако да имамо повезаност коже с различитим психичким поремећајима, од Фројдовога концепта подсвесног интрапсихичког конфликта, конверзивног хистеричног механизма до посебних соматских неурофизиолошких механизма и биопсихосоцијалног модела здравља и болести (1,2). Класификација психодерматолошких поремећаја раније је урађена у односу на специфичан конфликт личности и кожних симптома, па до класификације система психодерматолошких болести који је поставила Кобленцер 1983. године (3) и допунила 1992. (4), као и савремених класификација повезаности психичких и соматских поремећаја МКВ-10 и DSM-IV-TR(5, 6).

Да бисмо разумели психодерматологију као науку, важно је да се та грана медицине посматра кроз историјски и теоријски оквир. Већ у 19. веку спорадично се појављује саставни приступ дерматолошких поремећаја. Учесталост заразних болести нагло опада након 50-тих година 20. века, продужава се животни век и долази до пораста учесталости незаразних болести. С једне стране, животни век се продужава због побољшања хигијенских услова живота, унапређења здравственог система, вакцинације, а с друге стране здравствено ризично понашање као што је конзумирање дроге, алкохола, дувана и лоше исхране се повећава, имајући све већи утицај на здравље. Дакле промена стила живота знатно утиче на здравствено стање популације. Енгел је 1977. године поставио основу теорије биопсихосоцијалног модела, према којој су здравље и болест резултат односа социјалних, биолошких и психолошких фактора(2).

Већ крајем 19. века развија се став да су кожне болести комплексне и често узроковане психичким поремећајима, а данас знамо да емоционални фактори могу да утичу на низ здравствених стања. Слабо је познато зашто се код неких људи под

утицајем стреса развија одређена болест, док се код других не развија или се развија болест с потпуно другим симптомима.

## ***2.1 Психолошко-психијатријски фактори који делују на телесно стање***

Психосоматска медицина наглашава јединство психичког и телесног, тј. њихово међусобно деловање. Данас се зна да су психолошки фактори важни у развоју готово свих болести. Сматра се да имају улогу у развоју и у клиничком току болести, као и предиспозицију реакције на болест.

У ревидираном, четвртом издању DSM-IV, више се не употребљава термин психосоматски. Уместо тога описују се психолошки фактори који делују на соматско стање. Психолошко-психијатријски фактори неповољно делују на опште телесно стање на више начина:

- ✓ Имају утицај на опште здравствено стање, што је видљиво из уске временске повезаности између психичких фактора и развоја и погоршања, или споријег опоравка од телесне болести.
- ✓ Отежавају лечење телесне болести.
- ✓ Садрже додатне здравствене ризике за болесника.
- ✓ Психолошке реакције на стрес погоршавају телесне симптоме.

У психолошко-психијатријске факторе убрајају се:

- ✓ Психички поремећаји, нпр. велики депресивни поремећај који успорава опоравак од псоријазе, инфаркта срца, možданог удара и сл.
- ✓ Психички симптоми, нпр. анксиозни и депресивни симптоми одлажу опоравак након операције меланома, погоршавају акне, уртикарију, астму.
- ✓ Психолошка реакција повезана са стресом, нпр. погоршање атопијског дерматитиса, уртикарије, улкуса, хипертензије, аритмије, главобоље.
- ✓ Особине личности, нпр. одраз забринутости око решавања проблема (патолошко одбијање хируршке операције оболелог од рака, или агресивно,



непријатељско, захтевно понашање које се најчешће повезује с кардиоваскуларним болестима).

- ✓ Здравствено неприлагођени обрасци понашања (преждеравање, телесна неактивност, неадекватан сексуални живот).
- ✓ Неспецифични психолошки фактори (интернационални, културални или духовни фактори).

Искључују се душевни поремећаји који имају телесне симптоме као део клиничке слике.

- ✓ Конверзивни поремећај у коме је физички симптом проузрокован психолошким конфликтом.
- ✓ Соматизацијски поремећај где телесни симптом није заснован на органској патологији.
- ✓ Хипохондрија где болесник изражава претерану и неосновану забринутост за своје телесно здравље.
- ✓ Дистимични поремећај који обично има придружене телесне симптоме као што је мишићна слабост, астенија, умор и исцрпљеност.
- ✓ Злоупотреба средстава зависности често узрокује телесне потешкоће, нпр. кашаљ код пушача (7).

## ***2.2 Класификација психодерматолошких поремећаја***

Психодерматологија или психокутана медицина бави се проучавањем повезаности психијатрије и дерматологије, за шта је потребно познавање биолошких, психолошких и социјалних фактора који могу код болесника да буду основа за настајање кожных обољења. Такође и промене на кожи које остављају видљива оштећења могу да узрокују различите психичке реакције, као што су социјална фобија, анксиозност и депресија (7).

Повезаност дерматолошких и психичких поремећаја једноставно треба да се потражи у чињеници да сам мозак као седиште психичких функција и кожа као чулни орган имају заједничко ектодермално порекло(8,9).

Кожа је са својим рецепторима за додир, бол, топлину и хладноћу повезана с централним нервним системом преко нерава и нервних путева, али то ипак не објашњава у потпуности узрочно – последичну повезаност психијатријских поремећаја и болести коже. Лиансонска консултативна психијатрија омогућава потребан интердисциплинарни тимски приступ, тј. сарадњу између психијатријских и дерматолошких тимова у истовременој дијагностици и лечењу психодерматолошких поремећаја(8,9,10).

Психолошки фактори повезани су са дерматолошким болестима на више начина. Настанак кожних болести повезује се са различитим психичким поремећајима, од Фројдовога концепта конверзивног хистеричног механизма до посебних неурофизиолошких механизма(11).

У прошлости је извршена класификација психодерматолошких феномена према кожним симптомима и према специфичном конфликту личности (12).

Кобленцер је 1983. поставила класификацијски систем који обухвата три посебне, најважније категорије психодерматолошких болести (13):

- ✓ стања која су искључиво изворно психолошко-психијатријска (нпр. дерматитис артефакта, трихотиломанија, суманутост, паразитозе)
- ✓ стања на која психогени фактори имају снажан утицај (нпр. Уртикарија)
- ✓ стања која зависе од генетских предиспозиција и спољашњих фактора у којима је ток болести знатно под утицајем стреса (нпр. витилиго, атопијски дерматитис).

Кобленцер је 1992. године изменила таксономију због разумевања утицаја имунолошких фактора у развоју психодерматолошких болести (14).

- ✓ Приказивање психијатријских болести на кожи,
- ✓ утицај психосоцијалног стреса на латентне и манифестне кожне болести,
- ✓ соматопсихички утицај.

Сматра се да 40-80% болесника који траже помоћ дерматовенеролога имају анамнестички значајне психолошке или психијатријске проблеме(13, 14).

Због практичности, данас се психодерматолошки поремећаји најчешће деле на: психосоматске, примарно психијатријске или психогене и секундарно психијатријске. (10).

У психосоматске поремећаје спадају: акне, алопеција ареата, атопијски дерматитис, псоријаза, психогена пурпура, розацеа, себореични дерматитис и уртикарија.

У психијатријске поремећаје спадају: атрефактни дерматитис, атипични болни синдроми, бромосидерофобија, дисморфофобија, неуротске ексоријације, онихотиломанија, суманутости, паразитоза и трихотиломанија.

У секундарне психијатријске поремећаје спадају: алопеција ареата, цистичне акне, хемангиоми, ихтиоза, Капошијев сарком, конгенитални гигантски невуси, псоријаза, ринофима и витилиго.

Психосоматски поремећаји повезани су са стресом, тј. с психолошким и соматским узрочним факторима у променљивом међуодносу, који су заједно одговорни за појављивање, тежину, као и погоршање и трајање болести. Дерматолошке болести, на чију појаву или погоршање често има утицај, спадају у психосоматске поремећаје. Важно је да се зна да ови поремећаји нису узроковани стресом, али их стрес подстиче и погоршава. Код сваког од тих стања у односу на реакцију, разликују се „responder“ и „non-responder“, тј. болесници код којих стрес има снажан утицај на манифестације поремећаја, као и болесници код којих је утицај стреса мање изражен(6,7,8). Код болесника који имају психосоматску кожно болест важно је да се утврди колики је удео емоционалне патње тј. психогени фактор, или да ли је болест више психосоматска или соматопсихичка. Утицај стреса често је значајан код болесника који имају промене по кожи као што је уртикарија, псоријаза, акне, дерматитис, себореични дерматитис, атопијски дерматитис, алопеција ареата, розацеа, психогена пурпура. Треба нагласити да понекад психички, а понекад биолошки фактори одлучују о егзацербацији кожне болести.

Ова дијагностичка категорија подразумева стање где се сматра да су утицаји психолошких фактора и фактора понашања врло значајни за појаву и ток соматског поремећаја. То су благе и дуготрајне психичке сметње: забринутост, емоционални конфликт и изолованост који се не могу сврстати ни у једну од категорија психичких поремећаја и поремећаја понашања у МКВ-10. Зато у неким случајевима, када се сматра да је соматски поремећај проузрокован јасним психолошким факторима, примењује се и додатна шифра Ф 54(15).

### ***2.3 Дерматолошки аспекти акутне и хроничне изложености стресу код деце и адолесцената***

Кожа је орган од виталне важности не само због заштитне улоге, већ и при комуникацији са спољашњом околином. Најранији социјални односи између мајке и детета догађају се преко коже, тј. додиром. Током детињства, свака кожна промена може узроковати поремећај односа родитеља према детету. То може бити изражено на више начина: смањењем додира, неге, грљења, што је негативна порука родитеља према детету. Психодинамски покушаји да се склоност ка анксиозности и депресији у каснијем животу тумачи неуспехом у развијању примарне везе нису довољно научно доказани. Претпоставка је да неодговарајућа нега, додир и васпитање у раном развоју, касније у животу, може да буде узрочни фактор проблема у вези с прихватањем сопственог спољашњег изгледа. Током адолесценције, значајан је утицај козметичких поремећаја изгледа коже на срамежљиво понашање, на суицидално размишљање и покушај суицида.

За разлику од многих интерних болести, промене на кожи код деце често су непосредно изложене погледу других. Деца су суочена с акутним и хроничним стресом и потенцијално већим ризиком од промене психичког стања, осећања и погоршања већ постојећих психичких поремећаја или душевних болести, због визуелне изложености својих кожних проблема(16).

Исто тако, кроз дерматолошка стања могу се манифестовати и неки психосоцијални проблеми(17, 18).

Често нека тежа интернистичка болест која није видљива делује мање стресогено код деце, док видљива кожна болест утиче на њихову физичку активност. Деца због избегавања тј. редукције контакта с вршњацима почињу развијати негативне осећаје. Деца немају развијене механизме адаптације и толеранције на стрес, тако да га махом потискују или усмеравају на неке друге механизме одбране који могу само делимично да компензују новонастали осећај, љутњу или бес. Неспособност суочавања и сублимације кожне болести се изражава појавом напетости, нервозе, раздражљивости и променом понашања кроз плач, потиштеност, импулсивност, ауто и хетеродеструктивно понашање на

вербалном или физичком нивоу. Начин на који мајка реагује на кожне промене на детету, додатно ће нагласити ове емоционалне сметње. Неке ће мајке теже прихватити дете с кожним променама и теже успоставити емоционалну и физичку повезаност с дететом, док ће се друге претерано заштитнички везати за дете(19).

### ***2.3.1. Типови привржености детета***

Однос између мајке и детета, прихватање кожне болести детета од стране мајке, основ је какав облик привржености настаје између детета и мајке, а тај облик је касније прототип за даље односе. Према теорији о привржености и доступности родитеља у стресним ситуацијама, као и одговор родитеља на позив од стране деце, представљају основ на који начин ће се дете суочити са стресом. Деца поузданих родитеља реагују на одвајање с мање страха, непријатељства и избегавања него деца непоузданих родитеља (20). Ова деца развијају сигурну приврженост зато што доживљавају родитеља као сигурног и поузданог и на тај начин се смањује анксиозност. Ако родитељи на квалитетан начин брину о детету које им је привржено, оно ће израсти у вредну и стабилну личност, док је модел родитеља одговорна и приступачна особа(21).

Анксиозно привржена деца доживљавају родитеље као неконзистентно одговорне, што доводи до тога да дете израсте у несигурну и плашљиву особу. Тако ће дечје самопоздање и самопоштовање зависити од родитељске привржености, присутности и подршке, што ствара континуирану зависност од стране других особа и отежава развој афективне саморегулације. То, с друге стране, доводи до емоционалне нестабилности и вулнерабилности на стрес(22).

У истраживањима различитих стилова привржености деце према својим мајкама, закључено је да су мајке сигурно привржене деце у испитиваном узорку биле осетљивије на дечје потребе, имале су бољу слику о себи и више физичког контакта са својом децом од мајки несигурно привржене деце. Мајке које су избегавале децу имале су напети,

иритабилни однос и избегавале физички контакт с децом, а анксиозно привржена деца имала су мајке које нису биле осетљиве на дечје потребе(23, 24, 25, 26, 27).

Једна дерматолошка болест код деце која се јавља у 5-20%, у узрасту до 11 година је хронична болест коже, тј. атопијски дерматитис (екцем). Истраживања показују да је преваленција у порасту и да различити фактори из околине утичу на етиологију. Истраживања исто тако показују да екцем може да проузрокује знатне потешкоће у животима деце и у њиховим породицама. Утврђено је да 86% деце с атопијским дерматитисом има сметње у спавању(28). Сметње при спавању могу да изазову и друге телесне, емоционалне и социјалне проблеме код деце, укључујући иритабилност, недостатак пажње, као и немогућност учествовања у слободним активностима због умора. Деца која имају тежак облик атопијског дерматитиса чешће имају потребу за психијатријским лечењем(29). Деца са средње тешком и тешком клиничком сликом атопијског дерматитиса имају два пута чешће психичке сметње у поређењу с децом која немају кожную болест(30).

Сваки симптом у облику неке психолошке манифестације, неког дерматолошког поремећаја у дечјој доби, облик је психотрауматизације коју показује дете изложено стресу. Следи да су деца која болују од хроничне болести, због дуготрајности болести као и због дугог трајања терапијског процеса, континуирано изложена стресу и константно се суочавају с фрустрацијом због свог изгледа. Зато се појављује све већи осећај несигурности, срама, социјалне анксиозности, депресивност која је нарочито изражена код адолесцената. Истраживања су показала да најмање 85% адолесцената има вулгарне акне које могу имати знатан негативан утицај на њихову личност(31,32). Вулгарне акне су укључене у психијатријске и психолошке процесе више него било која друга дерматолошка болест. Адолесценција је време значајног психичког, емоционалног и социјалног развоја. Акне код адолесцената су видљиве на лицу и грудима, и тај осећај обележености може да доведе до узнемирености, стида и кривице. Као последица свега тога, развијају се: депресија, социјална фобија и анксиозност(33,34,35). Утврђено је исто тако да болесници с вулгарним акнама показују знатно лошију слику о себи, као и ниже самопоуздање и самопоштовање(36), а неки и инхибицију у социјалним интеракцијама (37). Болесници с вулгарним акнама показали су и већи степен анксиозности и

депресивности чак и од пацијената с карциномом коже и осталим дерматолошким болестима (38).

## ***2.4 Коморбидитет психијатријских и дерматолошких поремећаја***

Дерматолошки и психијатријски поремећаји су један велики јавно-здравствени проблем. Они су све учесталији, њихова преваленца је у порасту, а очекиване последице су све веће.

Психијатријске болести су међу најзначајнијим узрочним факторима онеспособљавања и инвалидитета. Често су удружене с кожним болестима и тада се њихова прогноза погоршава. Коморбидитет обе болести подразумева њихово удружено истовремено појављивање уз постојање минималних дијагностичких критеријума савремених класификационих система (МКБ- 10 И DSM-IV), да би се поставила дијагноза и психијатријске и кожне болести(39, 40).

Коморбидитет психијатријских и дерматолошких болести је врло важан, а у последњих десет година томе се посвећује велика пажња. Коморбидне психијатријске и дерматолошке болести су два засебна клиничка ентитета која истовремено постоје и знатно су узрочно – последично повезана (нпр. пруритус или неки атипични кожни болни синдроми и депресија). Било који психијатријски поремећај удружен с дерматолошком болешћу често је један од најважнијих показатеља радне и опште животне неспособности (41).

Значајни психијатријски и психосоцијални коморбидитет постоји код најмање 30% дерматолошких болесника, а нелечени коморбидни психијатријски поремећаји могу неповољно да делују на делотворност стандардне дерматолошке терапије, прогнозу психијатријске и кожне болести и да узрокују општу неспособност и стрес(42).

Неуроимунологија је снажно повезана са стресом и психосоцијалним узрочним факторима и може утицати на ток кожне болести као што је: малигни меланом, псоријаза, атопијски дерматитис, хронична идиопатска уртикарија, алопециа ареата, акне и друге



болести коже. Кожне болести често се погоршавају и због психосоцијалног стреса и насталог коморбидитета с тешким психијатријским болестима, као што је депресија: (Примера ради, локализован или генерализован пруритус често се јавља код депресивних болесника који су посебно осетљиви на стрес). Хистамин, вазоактивни неуропептиди и медијатори упале ослобађају се стресом и узрокују неуровегетативне промене циркулације, промену температуре коже и појачано знојење, што може да погорша већ постојећи пруритус. Чешање је чест облик понашања код особа које су изложене стресу, а најчешће се појављује код анксиозних и депресивних особа. Тако у случају патолошког реаговања на стрес могу истовремено да се појаве, тј. у коморбидитету, и пруритус и анксиозни и депресивни поремећај.

У дерматологији се често налазе следећи психијатријски поремећаји: анксиозни (обузето-присилни поремећај, социјална фобија, анксиозни поремећај због општег здравственог стања и посттрауматски стресни поремећај, соматоформни поремећаји), промена расположења (депресија, манија, биполарни афективни поремећаји), психотични поремећаји (суманути соматски тип који се налази код суманутости паразитозе), поремећаји храњења (анорексија и булимија), поремећај личности, посебно гранични, нарцисоидни, хистрионски и обузето-присилни тип такође могу да буду у подлози одређених дерматолошких болести(39,40,41,42).

Подударност између психијатрије и дерматологије често је сложена. Дерматолошке болести као што су псоријаза или акне често су фактор који погоршава или подстиче већ постојећу предиспозицију за анксиозне и депресивне психијатријске поремећаје. Зато је врло важно да се усвоји интердисциплинарни биопсихосоцијални приступ како би се проценило да ли је психијатријски поремећај примарни или секундарни у односу на дерматолошко стање(43,44).

## ***2.5. Депресија и самоубиство***

Једна од сложених психичких функција је мишљење. Мишљење представља високо диференцирану функцију мозга која омогућава човеку да упозна и схвати збивања у реалном свету.

Помоћу мишљења човек:

- уочава везе и односе између разних предмета и појава,
- схвата збивања у реалном свету и прилагођава им се,
- задовољава своје биолошке психолошке и социјалне потребе.

Мишљење је психички процес као и остале психичке појаве. Значи да је мишљење резултат функције мозга, односно његових неурона.

Постоје поремећаји мишљења по садржају. Садржајни поремећај мисаоног процеса деле се на неколико група:

1. присилни феномени (мисли наметнуте против воље)
2. сумануте идеје (садржајни поремећаји мисаоног процеса у смислу заблуда насталих на болесној основи).

Присилну мисао болесник доживљава као страну, наметнуту, нешто као болесну и активно се бори против ње, односно супроставља јој се.

Сумануту идеју болесник доживљава као своје позитивно и чврсто уверење, истинито, понаша се у складу с њом, бори се да је реализује и докаже њену стварност.

Садржај суманутих идеја:

1. експанзивне сумануте идеје
2. депресивне сумануте идеје - у депресивној психози могу бити у домену здравља као хипохондријске идеје (болесник верује да болује од неизлечиве болести).

Депресивне идеје су један од значајних мотива суицида(45). Бројна истраживања су потврдила повезаност између кожных болести, највише између пруритуса и депресије с психомоторним немиром. Депресивни поремећај је један од најчешћих психичких поремећаја у дерматологији с преваленцом од 50 до 60% дерматолошких болесника(40). Хронична и рецидивирајућа кожна болест је фактор ризика за дуготрајнију епизоду депресије. Лечење великог депресивног поремећаја успешно је код једне трећине болесника, код једне трећине је делимично успешно, а једна трећина не реагује на терапију.

Депресивни поремећај је клинички значајан фактор псоријазе(43,46). Почетак псоријазе у младом животном узрасту повезује се с потешкоћама експресије љутње и већом осетљивошћу на психосоцијални стрес, што су особине личности које предиспонирају болесника на развој депресије(47). Болесници који болују од псоријазе осећају се стигматизовани у разним друштвеним ситуацијама, имају изражене симптоме депресије и осетљивији су на стрес, па су склони већем психијатријском морбидитету (48,49). Психичке проблеме код оваквих болесника добро су описали писци који су и сами били болесни од псоријазе, нпр. Набоков, Ишигуро, Потер(50). Израженост пруритуса који је један од најнеугоднијих симптома псоријазе, повезује се с повећаном осетљивошћу на стрес, тежином депресивних симптома и суицида. Побољшање стања болесника који болује од псоријазе повезано је са смањењем депресије и суицидних размишљања (51,52).

Депресија која се појављује уз акне веома је важан показатељ тежине болести. Опште животне и радне способности ових болесника смањене су слично као код реуматских болести, астме, дијабетеса и често су најзначајнији проблем при лечењу акни, највише код благог и умерено тешког облика болести(53). За разлику од псоријазе, тежину клиничке слике код акни вулгарис није потребно стављати у корелацију с тежином депресије, јер акне без обзира на тежину код 5.6% болесника узрокују депресију,

суицидне мисли и суицид (54). Зато депресија има значајну улогу у суицидном понашању адолесцената с акнама, иако такво понашање није искључиво последица психосоцијаних фактора.

Депресија је фактор појаве пруритуса код многих дерматолошких болести, као што су атопијски дерматитис, хронична идиопатска уртикарија и псоријаза(55). Јако изражена депресивност и анксиозност утврђена је код болесника с атопијским дерматитисом (56,57).

Алопеција ареата повезана је с депресивним поремећајем иако није потврђена у студијама. Сматра се да стрес има значајну улогу у настанку алопеције ареате, а болесници који су склони депресији су осетљивији на стрес(58,59).

Хронична кожна дистезија као што су бол и осећај печења, као и неуропатска бол код хроничних рана често су удружена с депресијом. Зато се сматра да је свака бол, највише хронична и објективна соматска компонента, увек праћена субјективним емоционалним психолошким доживљајем, као и мање или више израженом анксиозношћу и депресивношћу, па све до јасно изражених анксиозних и депресивних поремећаја с којима је хронична бол у коморбидитету(60).

Депресија се убраја у најраније описане болести у историји медицине, а данас је то један од најчешћих психичких поремећаја. Током друге половине 20. века изразито се повећала учесталост депресије, тако да по неким мишљењима улазимо у доба меланхолије. Велики је проблем што у општој популацији има доста заблуда, митова, и незнања о депресији, тако да многи болесници не знају да је депресија болест и не траже стручну помоћ. Често се мисли да је депресија само пролазна слабост, недостатак морала и одраз мање вредности(61).

Депресивни пацијенти имају више шансе да развију дијабетес типа 2, као и кардиоваскуларне болести. Поред великог бола и патње који ометају функционисање пацијената, депресија утиче и на оне који воде рачуна о оболелом лицу, понекад уништава породичне односе или динамику рада између пацијента и других(62, 63).

Етиологија депресије је мултифакторијална, али се мисли да су у настанак депресије укључене промене у односу рецептор-неуротрансмитер у лимбичком систему, префронталном кортексу и хипокампусу. Сматра се да су примарни неуротрансмитери серотонин и норепинефрин, међутим и да допамин може да буде повезан с депресијом. Поред хемијских промена у мозгу, верује се и да интеракција ген-околина, као и ендокрини, имунолошки и метаболички медијатори имају улогу у настанку депресије(64).

Недавне студије су откриле јаку везу између депресије и мигрене с ауром. Сматра се да је у питању генетски фактор, као и да постоји реципрочна веза између гојазности и депресије(65, 66).

Данас се ризик од самоубиства повећава истовременом употребом алкохола и дроге, доступношћу убојитих средстава, безнадежношћу, песимизмом и импулсивношћу. Иако више жена него мушкараца тражи помоћ тј. лечење због депресије, (а и депресија се чешће дијагностификује код жена), више мушкараца него жена умире због суицида (4.5:1). Бела раса је више подложна самоубиству, чак 78% од свих суицида, а код 56% од свих мушкараца самоубиство је извршено из ватреног оружја. Тровање је доминантан метод код жена. Процењено је да се деси 8 суицида од 25 покушаја самоубиства, а многи од њих никада не бивају откривени. Највише стопе самоубиства могу да се нађу код мушкараца старијих од 75 година, међутим суицид је чешће присутан код млађе популације. Суицид је трећи водећи узрок смрти код људи узраста од 15-24 године, након ненамерних повреда и убистава, а други водећи узрок смрти код студената. Највише суицида има код људи чија је просечна старост 40 година(67, 68, 69).

Дијагноза депресије често се тешко поставља јер може да се манифестује на много различитих начина, нпр. неки депресивни пацијенти могу да се повуку у апатију, а други могу да постану раздражљиви или чак узрујани. Приметни симптоми понашања могу да буду минимални упркос дубоким унутрашњим проблемима. Депресија је погубан и свеобухватан поремећај, обично утиче на организам, на осећања и мисли у различитим степенима. Симптоми депресије обухватају следеће:

- ✓ туга, анксиозност
- ✓ анхедонија (губитак задовољства у уобичајеним активностима)

- ✓ осећања беспомоћности, кривице, безвредности
- ✓ безнађе, песимизам
- ✓ умор, смањење енергије
- ✓ губитак меморије, концентрације, способности доношења одлуке
- ✓ немир, раздражљивост
- ✓ поремећај спавања
- ✓ промене апетита или тежине
- ✓ физички симптоми који не реагују на терапију (гастроинтестинални)
- ✓ мисли о суициду, покушаји суицида
- ✓ лоша слика о себи или одсуство самопоштовања.

Да би се поставила дијагноза велике депресије, пацијент мора да покаже један од прва два, или пет од осталих наведених симптома. Ови поремећаји морају да буду присутни сваки дан најмање две недеље, а могу трајати и месецима или годинама. Симптоми могу да изазову знатне промене личности или промене у радним навикама. Неки од симптома могу бити тако изражени да ометају пацијента да функционише.

Симптоматске епизоде могу се јавити само једном у животу или се могу понављати хронично или дуготрајно. Повремено се могу јавити симптоми који се могу приписати другим болестима тако да погоршавају прогнозу депресије, чак и дијагноза друге болести може бити знатно отежана због присуства депресије(70).

Физички знаци депресије нису неизбежни, тако да се неке манифестације могу видети много чешће:

- ✓ психомоторне ретардације или агитације (успорен говор, уздаси, дуге паузе при говору)
- ✓ успорени покрети тела чак до кататоније
- ✓ ритам руке
- ✓ преокупација изгледом

- ✓ склањање погледа
- ✓ тужно лице, плачљивост
- ✓ ратоборност, пркос
- ✓ губитак меморије, слаба концентрација

Промена концентрације нивоа неуротрансмитера и њихових метаболита могу имати утицај на појаву депресије.

Поред депресије, алкохола, дроге, импулсивности, одређени породични фактори су повезани с ризиком суицида. Ови фактори укључују историју менталних проблема или болести зависности, самоубиство блиског члана породице, насиље било које врсте у породици, раздвајање или развод. Други фактори ризика укључују претходни покушај самоубиства, присуство оружја у кући, изложеност самоубилачког понашања чланова породице, претње колегама или познатим личностима. Такође је утврђено да и третман депресије с неким психотерапијским агенсима може повећати учесталост суицидалних идеја, као и вероватноћу покушаја самоубиства.

Други узроци:

- ✓ измена у билансу неуротрансмитера и њихове функције
- ✓ оштећење синтезе неуротрансмитера
- ✓ повећан метаболизам неуротрансмитера
- ✓ повећана активност пумпе за неуротрансмитере
- ✓ неуротрансмитери пролазе од неурона до неурона, затим се 1) апсорбују у неурон где су или уништени од стране ензима, или због умањења ресорптивне моћи пумпе, склоњени и ускладиштени; 2) уништен је МАО (моноаминоксидаза) која се налази у митохондријама.
- ✓ смањење функције неуротрансмитера изазива одређене врсте депресије (смањење норадреналина изазива тупост и летаргију, а смањење серотонина изазива раздражљивост, непријатељство и суицидалне идеје).
- ✓ фактори животне средине, укључујући коегзистенцију других болести или болести зависности која могу да утичу на неуротрансмитере, а они могу да имају утицај на депресију(71, 72).

## ***2.6. Лечење психодерматолошких поремећаја и утицај на психолошки статус болесника***

Описана је повезаност између примене изотретиноина, који се примењује у лечењу акни и развоја депресије, суицидних идеја и покушаја суицида. Међутим, према новијој литератури, повезаност између депресије и изотретиноина је спорадична појава.

Стероиди се често примењују у дерматолошком лечењу, понекад у високим дозама. У првих десет дана лечења стероидима, код 5% болесника јављају се психијатријска нежељна дејства: депресија, хипоманија, манија и акутна суманутост. Ризични фактори су женски пол, дозе веће од 40 mg/дан и лупус еритематодес.

### ***2.6.1. Акне вулгарис и системска терапија***

*Акне вулгарис* су хронично, инфламаторно обољење пилосебацеалне јединице које се јавља код више од 85% младих особа, у узрасту од 11 до 25 година(73).

Код дечака, прве промене се јављају око 13. до 15. године, а код девојчица око две године раније.

Од 15-30% болесника има клинички тешки облик акни што захтева интензивно лечење(74). Као посебан фактор ризика за умерено тежак и тежак облик акни наводи се позитивна фамилијарна анамнеза уз преваленцу од 19.9% болесника, а 9.8% болесника има негативну фамилијарну анамнезу(75). Различите студије потврдиле су да је позитивна фамилијарна анамнеза удружена с већим ризиком од развитка тешког нодулоцистичног облика акни (75, 76, 77).

Сматра се да се склоност за болест наслеђује преко више гена(78).

Код болесника с акнама доказан је полиморфизам *cytochrome P450-1A1* gena (CYP 1A1), уз доминацију мутираног ml-алела, који доводи до убрзане деградације



природних ретиноида која може бити разлог поремећаја диференцијације себоцита и кератиноцита, као и хиперкератинизације пилосебацеалног канала која доводи до опструкције и настанка микрокомедона(79). Структурна модификација андрогених рецептора на генетској подлози сматра се разлогом модификације периферног одговора на андрогене(80). Исто и мутација гена за ензим *steroidna -21-hidroksilaza* утиче на производњу андрогена у надбубрежној жлезди.

Акне су хронична болест. Зато је потребно да се што пре започне терапија, како би се избегле психичке последице и настанак ожиљака. Примењена терапија зависи од више фактора: од тежине клиничке слике, од трајања болести, од одговора на примењену терапију и од склоности појаве ожиљака(79).

Лечење се спроводи локалном терапијом, тј. лековима који имају комедолитичко и антиинфламаторно дејство, као и системском применом антибиотика или изотретиноина (*roaccutan caps.*)(80).

### ***2.6.2. Психопатологија изотретиноина***

Група ретиноида су лекови који сигурно представљају један од највећих напредака у терапији дерматолошких болести у последњих неколико година. Они имају широку употребу код псоријазе, акни, тумора коже, фотодерматозе и поремећаја кератинизације. Акне вулгарис представљају једну од најчешћих дерматоза у последњих неколико година. Многобројна истраживања и студије помогле су да се дефинише оптимална системска терапија за акне(81).

Изотретиноин (13- цис ретиноична киселина) је уведен 1982. године као прва линија терапије код тешког нодулоцистичног облика акни. Међутим, лек се примењује и као друга линија терапије код средње тешког или умерено тешког облика акни које су резистентне на примену пероралног антибиотика(82). Нова европска регулатива која препоручује примену лека као другу терапију код тешког облика акни које не реагују на терапију пероралним антибиотцима, уведена је 2006. године(84, 85).

Механизам деловања изотретиноина је вишеструк и делује на сва четири етиопатогенетска фактора који доводе до појаве акни вулгарис. Лек има јако себосупресивно дејство: спречава клеточни циклус и индукцију апоптозе хуманих себоцита; делује путем RAR (ретиноидни кисели рецептор), тј. смањује излучивање лојних жлезда и до 90% у првих шест недеља терапије; делује на клеточну диференцијацију и апоптозу и има антикератинизирајуће дејство, чиме се спречава комедогенеза; има антиинфламаторно дејство тако што смањује неутрофилну хемотаксу и колонизацију бактерије *P. acnes* и на тај начин се смањује настанак упалних медијатора у себацеалном фоликулу, а као последица тога има и индиректно антибактеријско дејство(смањењем количине лоја уклања се и средина где се размножавају бактерије) (87, 83).

Код неких болесника (око 6% случајева), јавља се акутно погоршање у почетку примене изотретиноина, као последица смањења величине себацеалног фоликула и себацеалних жлезда, због чега долази до ослобађања великог броја антигена *P. acnes*, што доводи до јаког локалног упалног одговора(86).

Изотретиноин доводи код 70-83% болесника до дуготрајне ремисије ако је лечење спроведено у препорученој дневној дози (од 0.5 до 1.0mg/kg), с постигнутом кумулативном дозом од 120-150 mg/kg. Код око 85% болесника лечених изотретиноином наступа потпуна регресија болести до краја 16. недеље лечења(87).

У току терапије изотретиноином, могућа су бројна нежељна дејства. Нека су лака и не захтевају прекид лечења, као што су сувоћа коже и слузокоже, хеилитис, љуштење коже, упаљена кожа лица, коњуктивитис и пролазно опадање косе. Неки аутори сматрају да одсуство хеилитиса значи и неделотворност лека или недовољну апсорпцију лека (89, 83). Међутим, могућа су и озбиљна нежељна дејства која захтевају прекид или промену режима терапије. То су оштећења јетре, повишен холестерол и триглицериди у серуму, бенигна интракранијална хипертензија (*pseudotumor cerebri*), смањен ноћни вид и упала црева(83). Друга нежељна дејства као што су појава мултиплих хиперостоза на скелету, екстраскелетна калцификација, смањење густине коштане масе, прерано затварање епифизеалних пукотина и смањен раст, ретко се јављају и то у случају примене високих доза лека дуже од годину дана, а нису присутна код примене изотретиноина у једном

терапијском циклусу током лечења акни(88). Посебно треба упозорити на тератогено дејство лека, тако да треба да се пацијент сагласи са применом лека или да се спроведу тестови на трудноћу сваки месец при терапији изотретиноином код жена (90).

Лек има смањену делотворност ако се узима с алкохолом. Изотретиноин се метаболише путем *citohrom P450* ензима који је појачано активиран етанолом, а инхибиран неким лековима као што је кетоконазол, тако да повећани ниво изотретиноина може да се јави код комбиноване примене с имидазолом. Салицилна киселина и индометацин имају велики афинитет за албумин, тако да ако су присутни у крви у високим концентрацијама, могу да истисну изотретиноин с његовог важног протеина, што може да доведе до повећане концентрације невезаног лека у плазми. (82).Ниво карбамазепина у плазми се смањује код истовременог узимања изотретиноина, тако да је потребно посебно праћење лека код особа с епилепсијом (90). Орални тетрациклини и изотретиноин не смеју се узимати истовремено због повећаног ризика појаве бенигне интракранијалне хипертензије. Витамински додаци који садрже витамин А морају се избегавати због могућег развоја кумулативног учинка (91).

Познато токсично деловање ретиноида на централни нервни систем код људи виђа се код хроничне интоксикације витамином А која доводи до главобоље, дуплих слика, иритабилности, умора, мучнине, депресије и психотичних симптома (94). Акутно токсично деловање витамина А је ретко, али се виђа код одраслих и код деце која узимају дозу до 100mg(92).

### ***2.6.3. Метаболизам ретиноида***

Витамин А (retinol) је есенцијални нутритијент који се у организам уноси храном животињског порекла, али и у облику провитамина бета-каротена добија се из биљних извора. Оксидацијом ретинола у плазми настаје ретиналдеhid који се опет оксидацијом иреверзибилно конвертује у RA, који је биолошки најактивнији природни ретиноид (95). RA је липофилни и готово у потпуности везан за албумин у серуму, делом се метаболише

путем система citohrom P450 у бројне изомере укључујући all-trans ретиноичну киселину (ATRA) 4-охо-изотретиноин из којег настаје 4-охо-tretinoin.

У јетри RA се катаболише и коњугује у retinol-beta glukuronid који се излућује преко жучи, при чему се велики део реапсорбује ентерохепатичном циркулацијом и даље излучује преко бубрега. Када RA уђе у ћелију веже се за цитосолне ретиноичне рецепторе RAR и RXR, који се транслоцирају у једро у коме се веже за одређене секвенце DNA и покрене се генска транскрипција (93). RAR и RXR рецептори се разликују и сваки од њих има по три подтипа: RAR alfa и RXR beta podtip су најчешћи и налазе се у свим ткивима, док RXR alfa, RAR alfa и RAR gama преовлађују у себоцитима епидермиса. Ретиноиди имају различите механизме деловања на ћелијску биологију укључујући регулацију ћелијске диференцијације и пролиферације, као и синтезе RNA, синтезе протеина, пост-транслацијске гликолизације, биосинтезе простагландина, утицај на стабилност лизозомалне мембране и структуре ћелијске мембране (95). 13-cis RA има мању токсичност од ATRA али одличну биолошку активност, која се у кожи првенствено односи на инхибицију функције себацеалне жлезде која је реверзибилна и дозно зависна (96).

Цукада и сар.у свом истраживању су показали да се 13-cisRA након уласка у себоците брзо конвертује у ATRA, али да је таква конверзија у кератиноцитима минимална. Такође су потврдили утицај на редукцију деловања CYP1A1 (метаболизирајући ензим за претварање ретинола у RA). Доказано је да је антипролиферативни ефект ретиноида на себоците посредован преко RAR, а не преко RXR. Осим редукције себума 13-cisRA има и антиинфламаторно дејство путем инхибиције простагландина E2 и колагеназа (97).

#### **2.6.4. Системски гликокортикоиди**

Системски ГК су хормони које у људском организму производи надбубрежна жлезда. Они утичу на животну важне процесе у организму као на пример у одржавању равнотеже течности, размену минералних материја и прилагођавању организма стресним ситуацијама. С обзиром да се кортикостероиди често користе у лечењу психодерматолошких поремећаја, понекад и у високим дозама, очекује се да након две недеље се јаве психијатријска нежељена дејства: депресија, хипоманија, манија и акутна суманост. Ризични фактори су женски пол и дозе веће од 40 мг/дан(100,101).

Синтетски ГК се добијају од животињског надбубрега или из холне киселине, односно стероидних сапогенина биљног порекла. Модификације природних стероидних молекула извршене су са циљем да се појача интензитет дејства и смањи минералокортикоидни ефекат и редукују нежељена дејства. Синтетски ГК примењују се углавном перорално, ређе интравенски (100).

ГК делују тако да када уђу у ткиво, дифузијом или активним транспортом улазе у ћелију где се вежу за специфични цитоплазматски протеин, а затим продиру у једро где одређеним механизмима ступају у интеракцију са одговарајућим генима и регулацијским протеинима, што коначно доводи до физиолошких и фармаколошких ефеката који су углавном ткивно специфични.

ГК утичу на метаболизам угљених хидрата, протеина и масти и ефекат је дозно зависан. Они имају и катаболички ефекат на лимфоидно, везивно ткиво, мишиће, масни ткиво и кожу. ГК изразито супримирају све знакове инфламације, због дејства на концентрацију, дистрибуцију и функцију ткивних леукоцита и инхибиторног дејства на фосфолипазу А<sub>2</sub>(102).

ГК имају многа нежељена дејства:

-остеопороза : 50% лечених, нарочито жене у менопаузи, асептична некроза фемура (101).

-стероидни дијабетес са релативном инсулино резистенцијом, али без ризика за настанак кетоацидозе(102).

-хипертензија и конгестивна кардиомиопатија.

-псеудотумор церебри(код деце због пролонгиране терапије високим дозама) (103).

-катаракта, глаукома.

-повећана секреција хлороводоничне киселине и пепсина(104).

-успорен раст деце током терапије високим дозама ГК(105).

-повишена синтеза LDL,HDL, а вероватно и VLDL, убрзана атеросклероза(106).

-поремећаји расположења, депресија, психозе, епидурална липоматоза(98,99, 108, 109,110).

-акутни панкреатитис(111).

-алергијске реакције могуће су на сам ГК молекула(107)

-трудноћа и новорођенче, аномалије палатума, ако се ГК ординирају у време органогенезе .

### ***2.6.5. Метаболизам гликокортикоида***

Глукокортикоиди су класа стероидних хормона које производи кора надбубрежне жлезде. Све стероидне хормоне можемо да разврстамо у пет група, према рецепторима за које се везују: глукокортикоиди, минералокортикоиди, андрогени, естрогени и прогестерони. Деривати витамина Д су повезани с хормонским системом преко

хомологних рецептора и имају неке карактеристике стероидних лиганда, али немају стварну структуру стероида. Глукокортикоиде и минералокортикоиде заједнички називамо кортикостероиди. Гликокортикоиди које се луче из надбубрежне жлезде су кортизол и кортикостерон. Кортизол се лучи у концентрацији од 10-20mg на дан. Полувек кортизола износи око 60-90 минута. Већина кортизола метаболише се у јетри, око 20 % се претвара у кортизон у бубрегу и другим ткивима с минералокортикоидним рецепторима, а само 1% се излучује непромењен у урин.

Већина познатих учинака глукокортикоида посредована је преко глукокортикоидних рецептора (GR). Ови рецептори су чланови суперпородице рецептора једара који укључују стероидне, стеролске (витамина Д), тироидне, рецепторе ретиноичне киселине и др. Сви ти рецептори делују на промоторске регионе (и на тај начин регулишу транскрипцију) циљних гена. Када хормон још није везан за рецептор, глукокортикоидни рецептори су у цитоплазми, везани уз heat shock proteine (hsp). Најважнији од њих је hsp90. Слободни хормон (стероидни хормон који се раствара у липидима без носача за улазак у цитоплазму), веже се за цитоплазматски рецептор и на тај начин промени конформацију рецептора, што доводи до његовог одвајања од heat shock протеина. Комплекс глукокортикоида и рецептора се затим активно преноси у једру, где делује на DNK и протеине једра. Везује се на гликокортикоидне рецепторске елементе (GRE) на промоторским регијама циљаног гена. Један од гена кодира класични глукокортикоидни рецептор, а други идентификовани ген кодира минералокортикоидни рецептор. Уз наведено, комплекс лиганда и рецептора такође утиче на друге транскрипцијске факторе као што су NF- $\kappa$ B који не делују на промоторске регије које садрже GRE. Ти транскрипцијски фактори имају широк распон деловања на регулацију фактора раста, проинфламаторне цитокине, па у већој мери посредују у антиинфламаторним и имуносупресивним ефектима глукокортикоида (100).

Глукокортикоиди у великој мери смањују манифестацију инфламације путем сложених ефеката на концентрацију, дистрибуцију периферних леукоцита као и својим супресивним ефектом на цитокине, хемокине и на друге медијаторе упале.

Када се примене на кожу, глукокортикоиди узрокују вазоконстрикцију, смањују пропустљивост капилара и количину отпуштеног хистамина из базофила и мастоцита.

Глукокортикоиди имају важне ефекте на нервни систем. Инсуфицијенција адреналне жлезде исто тако успорава алфа ритам на електроенцефалограму и повезана је с депресијом. Велике дозе глукокортикоида често стварају поремећаје понашања: у почетку несаницу и еуфорију, а касније и депресију(108,109).



## **3. ЦИЉ РАДА**

### ***3.1. Хипотеза***

Код пацијената с акнама који су лечени изотретиноином очекујемо да ће доћи до знатног побољшања психолошког статуса.

Предвиђено истраживање треба да дâ одговор и на нека споредна питања:

-које су најчешће психопатолошке реакције при примени одређене терапије код психодерматолошких поремећаја;

-да ли постоји повезаност између психопатолошких реакција и примењене дерматолошке терапије;

-да ли су психопатолошке реакције заједничке за све психодерматолошке поремећаје;

### ***3.2. Главни циљ***

Наше истраживање треба да утврди однос између развоја психопатолошких реакција, у овом случају акутне суманости депресивног поремећаја, суицидних идеја и суицида, као и осталих очекиваних и неочекиваних нежељених реакција у односу на дату терапију код одређених психодерматолошких поремећаја.

## 4. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

Избор болесника су амбулантно и стационарно лечени болесници терапијом прилагођеном одређеној психодерматози:

-Системска терапија кортикостероидима код: вулгарне псоријазе у стадијуму егзацербације и еритродермије, генерализоване уртикарије, генерализованог екцема, а изотретиноин код нодулоцистичне акне.

-Контролну групу сачињавају болесници који болују од исте болести (вулгарне псоријазе, хроничне уртикарије, вулгарног екцема, *акне вулгарис*), лечени другом општом и локалном терапијом.

Испитивану групу чини 40 болесника лечених кортикостероидним лековима и изотретиноином, а контролну групу чини 80 болесника лечених другом врстом терапије, специфичном за сваку психодерматозу.

За потврду психолошких карактеристика и психијатријских нуспојава користио се *MMPI* (Minnesota Multifazni Personalni Inventar) и Хамилтонова скала депресије (*HAM-d*). Испитивање је било на почетку лечења, после две до три недеље код примењене терапије кортикостероидима, а код изотретиноина након два месеца, као и на крају терапије изотретиноином, тј. након четири месеца.

*MMPI* је вишедимензионални тест личности, типа упитника. У оригиналној верзији састоји се од 566 ајтема (тврдњи) које се генерално могу разврстати на 26 тема: опште здравље, неуролошки поремећаји, симптоми кранијалних нерава, сензорни, моторни и АНС поремећаји, физиолошки поремећаји, породични и брачни проблеми, професионална и образовна питања, сексуалне, религиозне, политичке и социјалне склоности, манични и депресивни афективни одговори, опсесивно-компулзивни симптоми, поремећаји мишљења. Одговори (у смислу тачно-нетачно) на ове ајтеме могу бити индикативни за једну или више од укупно 13 скала које чини *MMPI*. Три скале су контролне-тзв. скале

валидности и служе провери подобности и спремности испитаника за овакву врсту испитивања, односно степену поверавања које се може имати у добијени резултат. То су:

- L-скала која одражава ригидност или наивност у приступу тест материјалу.
- F-скала конфузно мишљење, неразумевање материјала или самопотенцирање тј. наглашавање сопствене патологије.
- K-скала одбрана, неспремност за испољавање сопствених карактеристика
- Посебна или скала валидности ?-скала тј. број ајтема на које испитаник није дао одговор.

Ове клиничке скале су конципиране да откривају дијагностичке категорије. То су:

Hs-(скала 1) или скала хипохондријазе која се дотиче нарцизма тела. Повишена код особа које су абнормално забринуте за своје здравље.

D-скала или скала депресије мери дубину клинички условљеног комплекса симптома који чине депресивни синдром.

Hu-скала 3 је скала хистерије која мери потискивање и негацију конверзних симптома.

Pd-скала 4 је скала психопатске девијације, незрелости, импулсивности и асоцијалног понашања.

Pa-скала 6 је скала параноје, хостилности и сензитивности.

Pt –скала 7 је скала психастеније(анксиозност, опсесивног мишљења).

Sc-скала 8 је скала шизофреније која квантификује конфузно мишљење и бизарност одговора.

Ma-скала 9 мери фактор личности карактеристичан за особе с веома израженом психичком и физичком активношћу.

Пре него што се добијени резултати пренесу на профил за интерпретацију мора се извршити корекција за K-скалу, а добијени скорови коригују се и преводе у T скорове.

Коначни суд о вредности и интерпретабилности резултата дају скале валидности.

Протокол је употребљив ако:

L-скала не прелази T-скор 70

F-скала не прелази T-скор 80

К-скала не прелази Т скор 70.

Добијени резултати касније треба да се анализирају нелинеарним путем: тумачи се однос који постоји између појединих скала, конструише се профил сваког испитаника(112).

Hamd-d Хамилтонова скала депресивности (Хамилтон 1960, 1959) према Тимотијевићу и Пауновићу (1992), позната је и често употребљавана скала клиничке процене у којима на скалама Ликертовог типа оцењивачи процењују интензитет депресивних симптома код пацијената. Ова скала садржи 21 ајтем(113).

#### **4.1. Статистички метод**

Обим и структура података били супотребан и довољан услов да уз примену адекватне анализе дају валидне резултате у складу с тезом. Сви добијени подаци су систематизовани и обрађени уз примену стандардних статистичких процедура из SPSS софтверског пакета - верзија 13.0. У анализи су разматрани релевантни параметри и обележја дефинисани циљевима истраживања и претпостављеним хипотезама.

Примењене су следеће методе статистичке обраде:

- прикупљање и статистичко сређивање података;
- табеларно-графичко представљање резултата;
- анализа сигнификантности разлика параметарских и непараметарских обележја, између и унутар група, применом тестова:  $\chi^2$ -test, Mann-Whitney U-test, Student t-test, Fisher exact test.
- корелациона анализа (Spearmanov коефицијент корелације ранга)

Тестирање значајности извршено је на нивоу вероватноће  $p < 0.05$ .

Скраћенице коришћене у тексту:

Н	- број података
Мин.	- минимална вредност
Макс.	- максимална вредност
Ср.вред.	- просек
Ст.дев.	- стандардна девијација

<i>MMPI</i>	- Минесота мултифазни персонални инвентар
<i>HAM-d</i>	- Хамилтонова скала депресије
кк	- коефицијент корелације

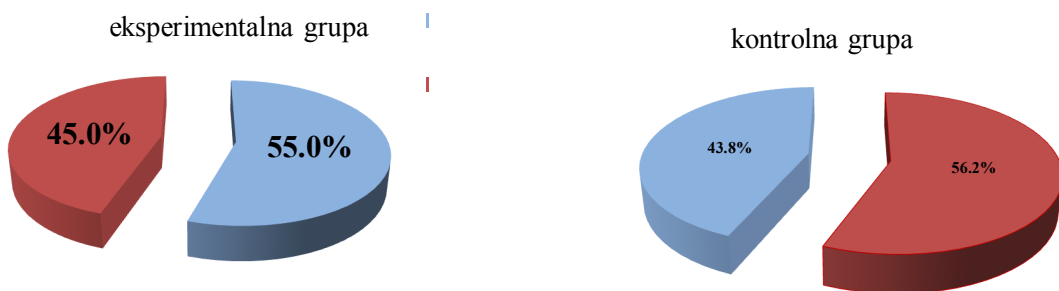
## 5. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

### 5.1. Демографске карактеристике

У узорку пацијената експерименталне и контролне групе заступљеност по полу је била слична, што је приказано на Табели 1. и Графикону 1. (Mann-Whitney U-test=1420,  $p=0.247>0.05$ ).

Табела 1. Расподела пацијената према полу у експерименталној и контролној групи

Пол	Група			
	Експериментална		Контролна	
	Н	%	Н	%
Женски	18	45.0	45	56.2
Мушки	22	55.0	35	43.8
Укупно	40	100.0	80	100.0



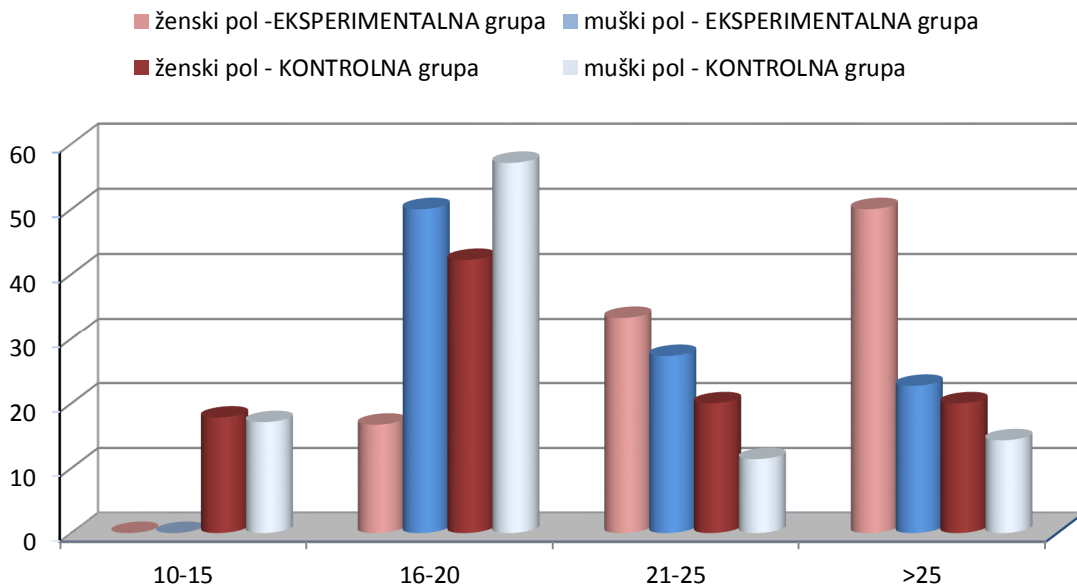
Графикон 1. Расподела пацијената према полу у експерименталној и контролној групи

Упоређењем расподела пацијената унутар експерименталне групе пацијената утврђује се да се оне разликују по полу испитаника. . (Mann-Whitney U-test=104.5, p=0.011). Као што се види на Табели 2. и Графикону 2. у овој групи највећи број пацијената женског пола је у старосној доби изнад 25 година, а мушки пол је у највећем броју случајева старосне доби до 20 година.

У контролној групи пацијената расподеле по интервалима старосне доби су сличне. Статистичким тестирањем разлика у расподелама се доказује да она није значајна (Mann-Whitney U-test=655.5, p=0.199). Примећује се да је највећа учесталост оба пола у старосној групи од 16-20 година.

Табела 2. Расподела година старости по полу у експерименталној и контролној групи

Године старости	експериментална група				контролна група			
	Пол				Пол			
	Женски		Мушки		Женски		Мушки	
	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%
10-15	-	-	-	-	8	17.8	6	17.1
16-20	3	16.7	11	50.0	19	42.2	20	57.1
21-25	6	33.3	6	27.3	9	20.0	4	11.4
>25	9	50.0	5	22.7	9	20.0	5	14.3
Укупно	18	100.0	22	100.0	45	100.0	35	100.0



Графикон 2. Расподела година старости по полу у експерименталној и контролној групи

Прецизнији показатељ старосне доби испитаника је просечна старост, која је уз остале показатеље старосне доби приказана на Табели 3. и на Графикону 3., по групама испитаника. Упоређењем просечне старосне доби жена ( $33.4 \pm 15.7$ ) са просечном старошћу мушкараца ( $24.7 \pm 11.6$ ) из експерименталне групе, доказује се да ова разлика није значајна на усвојеном нивоу поузданости  $p < 0.05$ . (Студент-т тест=2.014,  $p = 0.051 > 0.05$ ). Приметно је да су просечне старосне доби на самом прагу статистичке значајности разлика.

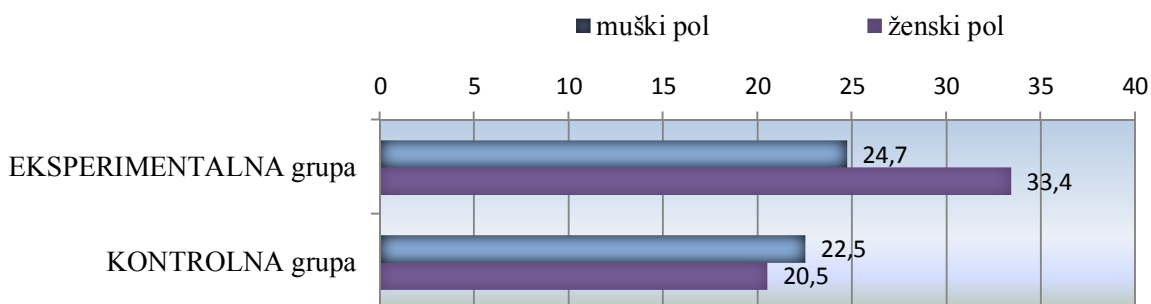
Просечна старосна доб се не разликује значајно по полу пацијената контролне групе. Просечна старост жена из ове групе ( $22.5 \pm 11.8$ ) није значајно већа од мушкараца ( $20.5 \pm 9.3$ ).



Међутим, жене и мушкарци из експерименталне групе су у просеку били значајно старији у поређењу са контролном групом испитаника (33.4 према 22.5,  $p < 0.001$  и 24.7 према 20.5,  $p < 0.036$ ).

Табела 3. Старосна доб по полу у испитиваним групама

Пол	Група									
	Експериментална					Контролна				
	Н	Мин	Макс	Ср.вре д.	Ст.дев	Н	Мин	Макс.	Ср.вре д.	Ст.дев
Женски	18	18	66	33.4	15.7	45	12	77	22.5	11.8
Мушки	22	17	63	24.7	11.6	35	13	62	20.5	9.3



Графикон 3. Просечна старосна доб (године) по полу у испитиваним групама

### 5.3. Дијагноза и терапија

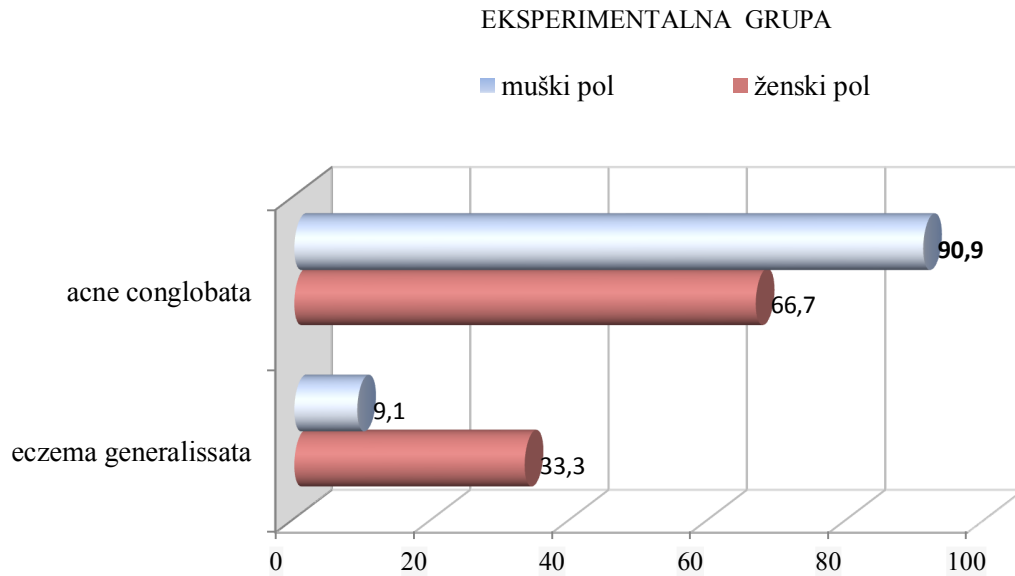
Најзаступљеније психофизиолошке дерматозе у експерименталној групи биле су *acne conglobata*, које су код мушког пола дијагностиковане у преко 90% случајева а код женског пола у око 67% случајева, односно без статистички значајне разлике у учесталости појаве по полу. ( $\chi^2$  тест =2.000,  $p=0.157$ , Табела 4. , Графикон 4.).

Дијагноза *eczema generalissata*, код женског пола, заступљена је у око једне трећине испитаница. На усвојеном нивоу поузданости, учесталост ове дијагнозе није знатно мања у односу на *acne conglobata*. ( $\chi^2$  тест =2.000,  $p=0.157$ , Табела 4 , Графикон 4.).

Када је у питању мушки пол, *acne conglobata* су дијагностиковане у сигнификантно великом броју случајева, док је појава *eczema generalissata* врло ретка појава .

Табела 4. Расподела дијагноза према полу у експерименталној групи

Дијагноза	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА група пол			
	Женски		Мушки	
	Н	%	Н	%
Acne conglobata	12	66.7	20	<b>90.9</b>
Eczema generalissata	6	33.3	2	9.1
Укупно	18	100.0	22	100.0



Графикон 4. Расподела дијагноза према полу у експерименталној групи

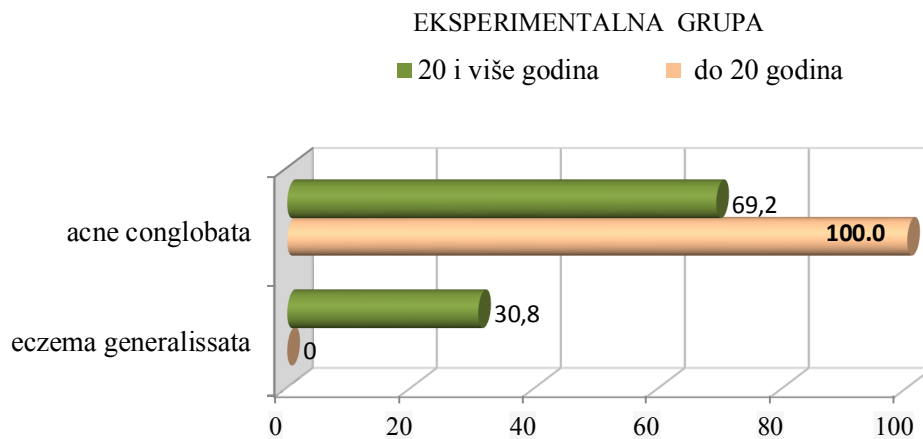
Психодерматозе у виду *acne conglobata* јавиле су се у млађем животном добу (до 20 година) у највећем броју случајева, али се њихова учесталост не смањује значајно ни у старосној доби преко 20 година ( $\chi^2$  тест =0.500,  $p=0.480$ , Табела 5. , Графикону 5.).

Сви случајеви *eczema generalissata* дијагностиковани су код пацијената оба пола изнад 20 година старости. У томе се ова група пацијената разликује у односу на испитанике до 20 година старости (Mann-Whitney U-test=126.0,  $p=0.022<0.05$ ).

Повезаност дијагноза приказаних на Табели 5. и старосне доби испитаника доказује се и значајним позитивним коефицијентом корелације (Spearmanov коефицијент корелације 0.519,  $p < 0.01$ )

Табела 5. Расподела дијагноза према старосној доби у експерименталној групи

Дијагноза	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА група- старосна доб			
	до 20 година		преко 20 година	
	Н	%	Н	%
Acne conglobata	14	<b>100.0</b>	18	69.2
Eczema generalisata	0	0.0	8	<b>30.8</b>
Укупно	14	100.0	26	100.0



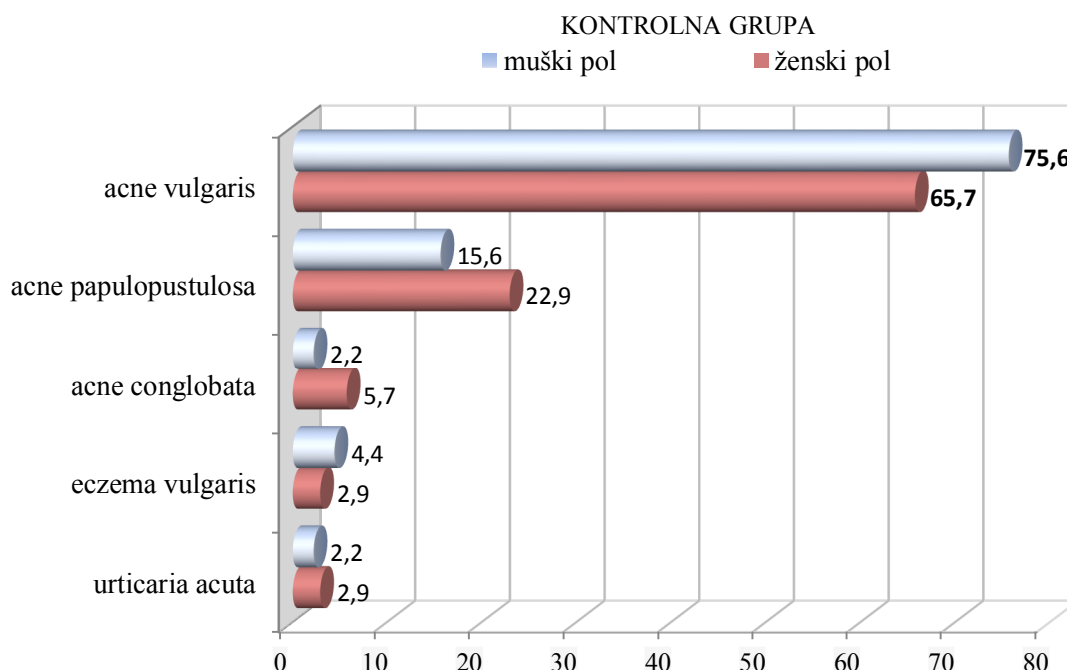
Графикон 5. Расподела дијагноза према старосној доби у експерименталној групи

Расподеле дијагноза према полу у контролној групи, што је приказано на Табели 6. и Графикону 6., су сличне, што се потврђује и статистичким упоређењем расподела. (Mann-Whitney U-test=713.5, p=0.367).

Код оба пола најзаступљеније су *акне вулгарис* (66%-76%), а следе по учесталости *акне papulopustulosa* (16%-23%). Знатно је мања вероватноћа за појаву осталих психодерматолошких поремећаја.

Табела 6. Расподела дијагноза према полу у контролној групи

Дијагноза	КОНТРОЛНА група – пол			
	Женски		Мушки	
	Н	%	Н	%
<i>acne vulgaris</i>	34	<b>75.6</b>	23	<b>65.7</b>
<i>acne papulopustulosa</i>	7	15.6	8	22.9
<i>acne conglobata</i>	1	2.2	2	5.7
<i>eczema vulgaris</i>	2	4.4	1	2.9
<i>urticaria acuta</i>	1	2.2	1	2.9
УКУПНО	45	100.0	35	100.0



Графикон 6. Расподела дијагноза према полу у контролној групи

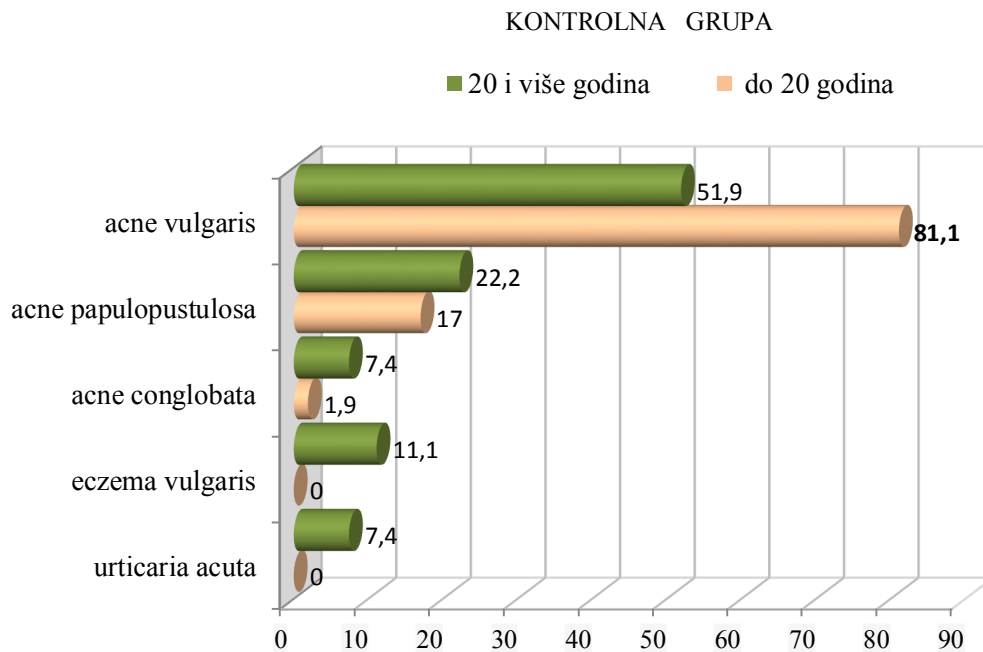
Појава *акне вулгарис* својствена је млађем животном добу испитаника контролне групе, јер је овај вид психодерматозе био заступљен у сигнификантном броју случајева (81%), у старосној доби до 20 година оба пола. Следе по заступљености *акне papulopustulose* (17%), док је врло мало вероватна нека друга дијагноза. (Табела 7. Графикон 7.)

У популацији испитаника преко 20 година старости постоји мања учесталост *акне vulgaris* (око 52%), али је ова врста психодерматоза и *акне papulopustulosa* заједно (око 74% случајева) значајна у старосној доби преко 20 година. У овој старосној доби вероватноћа осталих видова психодерматоза (*eczema vulgaris*, *urticaria acuta*, *acne conglobata*) већа је него у млађој животној доби. У томе се старосне групе испитаника до 20 и преко 20 година старости, оба пола, значајно разликују. (Mann-Whitney U-test=475.0, p=0.002, Табела 7. Графикон 7.). Повезаност дијагноза приказаних на Табели 7. и старосне доби испитаника

доказује се и значајним позитивним коефицијентом корелације (Сpearmanов коефицијент корелације 0.44,  $p < 0.01$ )

Табела 7. Расподела дијагноза према старости у контролној групи

Дијагноза	КОНТРОЛНА група - старосна доб			
	до 20 година		преко 20 година	
	Н	%	Н	%
<i>acne vulgaris</i>	43	<b>81.1</b>	14	51.9
<i>acne papulopustulosa</i>	9	17.0	6	22.2
<i>acne conglobata</i>	1	1.9	2	7.4
<i>eczema vulgaris</i>	0	0.0	3	11.1
<i>urticaria acuta</i>	0	0.0	2	7.4
УКУПНО	53	100.0	27	100.0



Графикон 7. Расподела дијагноза према старости у контролној групи

Сходно расподелама дијагноза по полу у експерименталној групи, без значајних разлика у врсти примењене терапије између полова (Mann-Whitney U-test=150.0,  $p=0.06>0.05$ ), извесне разлике уочавају се у оквиру полова.

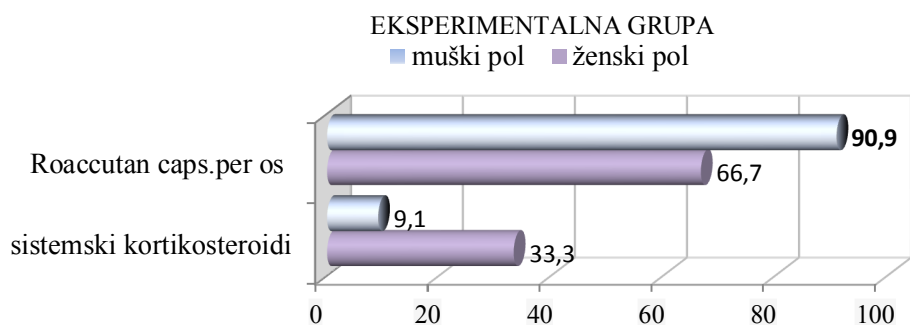
Примена *Roaccutan*-а својствена је била првенствено мушком полу (преко 90% случајева), док код примене ове врсте терапија и системских кортикостероида, код женског пола, није било значајне разлике. Системски кортикостероиди примењени су код једне трећине испитаница што се поклапа са појавом *eczema generalisata* у овој групи. (Табела 8. Графикон 8.).

Табела 8. Расподела терапије према полу у експерименталној групи

Терапија	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА група пол			
	Женски		Мушки	
	Н	%	Н	%
<i>Roaccutan caps.per os</i> <sup>1</sup>	12	66.7	20	<b>90.9</b>
системски кортикостероиди <sup>2</sup>	6	33.3	2	9.1
УКУПНО	18	100.0	22	100.0

<sup>1</sup>(у дози од 0.5-0.75мг/гг) <sup>2</sup>(у дози од 40-60мг на дан по *шели*)





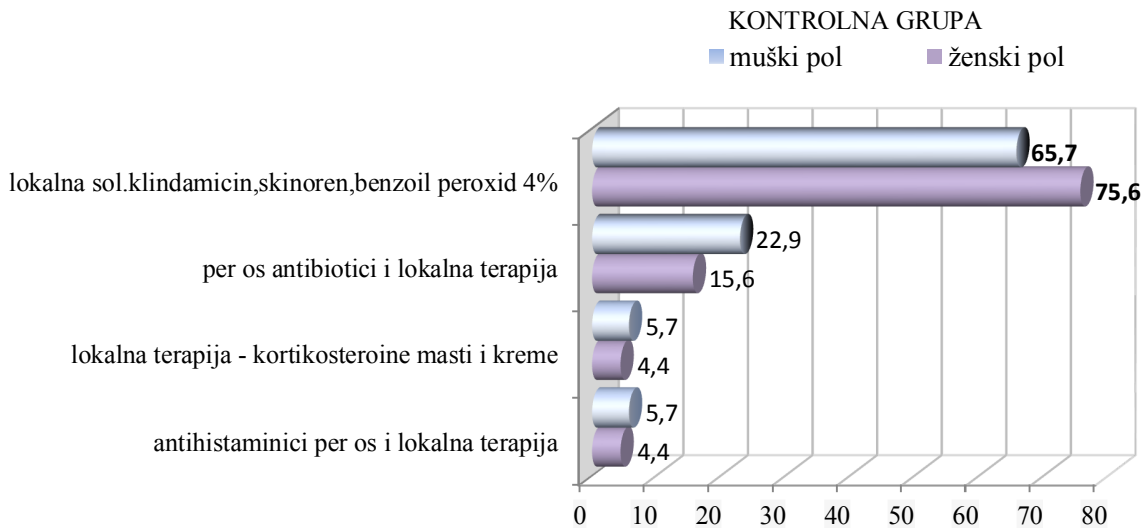
Графикон 8. Расподела терапије према полу у експерименталној групи

Расподела различитих врста терапије према полу у контролној групи, што је приказано на Табели 9. и Графикону 9., слично расподелама врста психодерматоза, не разликују се значајно према полу испитаника. (Mann-Whitney U-test=712.0, p=0.357).

Код оба пола најзаступљеније су опште и локалне терапије. Најчешће (66%-76% случајева) примењивани су локална сол. клиндамицин, скинорен, бензоил-пероксид 4%, а следе по учесталости пер ос антибиотици и локална терапија (16%-23%). Знатно је мања вероватноћа у примени осталих терапија.

Табела 9. Расподела терапије према полу у контролној групи

Терапија	КОНТРОЛНА група – пол			
	женски		Мушки	
	Н	%	Н	%
локална сол. клинд., скинорен, бенз. пероксид 4%	34	<b>75.6</b>	23	<b>65.7</b>
пер ос антибиотици и локална терапија	7	15.6	8	22.9
локална терапија - кортико. масти и креме	2	4.4	2	5.7
антихистаминици пер ос и локална терапија	2	4.4	2	5.7
<b>УКУПНО</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>



Графикон 9. Расподела терапије према полу у контролној групи

#### **5.4. Упоредна анализа скова ММРП и НАМ-d скале према полу болесника и примењеној терапији у експерименталној групи**

Анализа појаве психопатолошке реакције урађена је прво у експерименталној групи применом ММРП код особа женског пола, на почетку и у току примене *Roaccutana* у третману дерматолошких поремећаја. Резултати ове анализе приказани су на Табели 10 и Графикону 10.

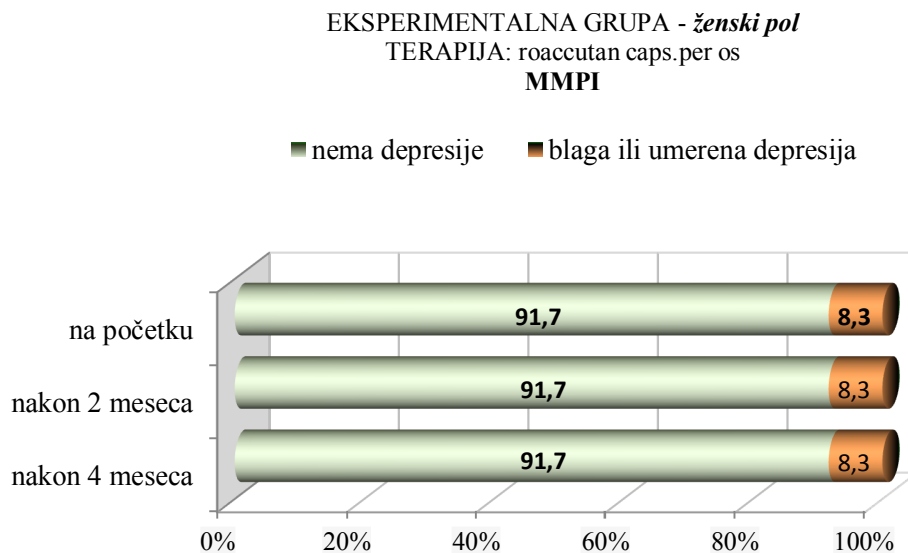
Само једна пацијенткиња (од укупно 12) је на почетку примене терапије имала симптоме благе или умерене депресије. Примена *Roaccutana* није довела до промене

психолошких карактеристика у овој групи испитаница ни након 2 и 4 месеца примене овог медикамента. Сигнификантност ове појаве је очигледна па је није потребно статистички доказивати.

Табела 10. *MMPI* женског пола експерименталне групе при терапији *roaccutan caps.per os*

<i>MMPI</i> женски пол	ТЕРАПИЈА: <i>roaccutan caps.per os</i> <sup>1</sup>					
	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА група - термин прегледа					
	на почетку		након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%	Н	%
нема депресије	11	91.7	11	91.7	11	91.7
блага или умерена депресија	1	8.3	1	8.3	1	8.3
УКУПНО	12	100.0	12	100.0	12	100.0

<sup>1</sup>(у дози од 0.5-0.75мг/гг)



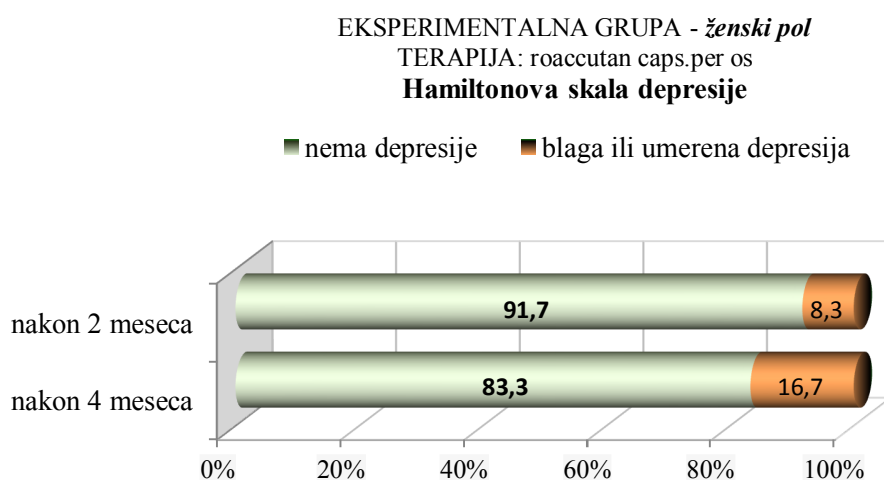
Графикон 10. *MMPI* женског пола експерименталне групе при терапији *roaccutan caps.per os*

Коришћење Хамилтонове скале депресије, након примене *Roaccutan* капсула, показује сличне резултате у узорку женске популације као и *MMPI*. Изузетак је један случај особе женског пола код које су се по овој скали показали симптоми благе или умерене депресије након 4 месеца терапије. Овај резултат не представља значајну разлику, тако да се може тврдити да не одступа од претходног закључка да примена ове врсте терапије код женског пола не узрокује психијатријске нуспојаве.

Табела 11. *HAM-d* женског пола експерименталне групе при терапији *roaccutan caps.per os*

Хамилтонова скала депресије женски пол	ТЕРАПИЈА: <i>roaccutan caps.per os</i> <sup>1</sup>			
	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА група - термин прегледа			
	након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%
нема депресије	11	<b>91.7</b>	10	<b>83.3</b>
блага или умерена депресија	1	8.3	2	16.7
УКУПНО	12	100.0	12	100.0

<sup>1</sup>(у дози од 0.5-0.75мг/гг)



Графикон 11. *HAM-d* женског пола експерименталне групе при терапији *roaccutan caps.per os*

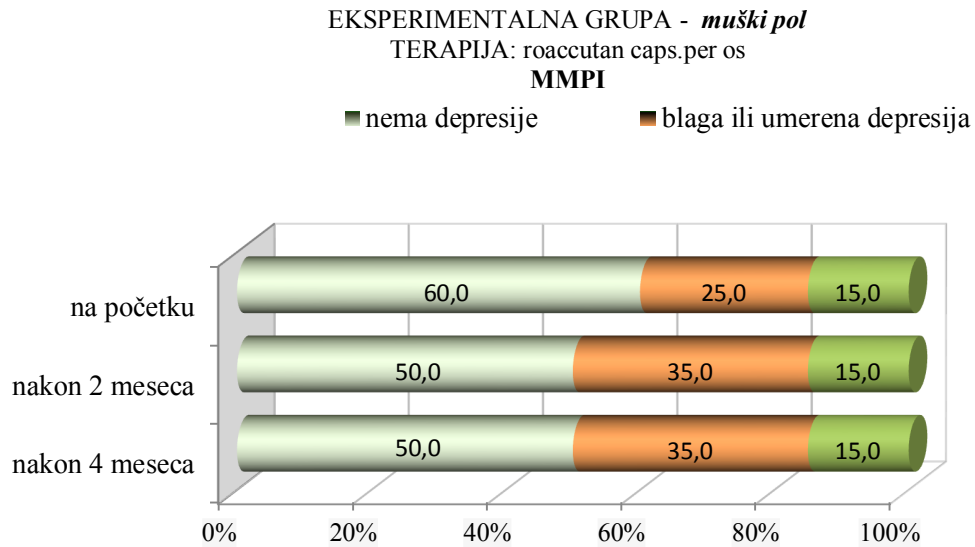
Код особа мушког пола, на почетку терапије, већи број испитаника у односу на женски пол, показивао је знаке благе или умерене депресије или је одређивање било немогуће по *MMPI* (8 или 40% случајева). (Табела 12., Графикон 12.).

За разлику од женског пола, до погоршања психолошких карактеристика долази након 2 месеца од примене изотретиноина и такав статус се одржава до четвртог месеца примене терапије. Погоршање које се јавило у смислу појаве благе и умерене депресије, десило се само у два случаја, тако да се може рећи да појава није значајна. Појава се није одразила ни на однос учешћа броја пацијената без симптома депресије на почетку лечења према другом и четвртог месецу контроле, које су истоветне по расподелама пацијената у односу на *MMPI*.

Табела 12. *MMPI* мушког пола експерименталне групе при терапији *roaccutan caps.per os*

<i>MMPI</i> мушки пол	ТЕРАПИЈА: <i>roaccutan caps.per os</i> <sup>1</sup>					
	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА група - термин прегледа					
	на почетку		након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%	Н	%
нема депресије	12	60.0	10	50.0	10	50.0
блага или умерена депресија	5	25.0	7	35.0	7	35.0
неупотребљива вредност	3	15.0	3	15.0	3	15.0
УКУПНО	20	100.0	20	100.0	20	100.0

<sup>1</sup>(у дози од 0.5-0.75мг/гг)



Графикон 12. *MMPI* мушког пола експерименталне групе при терапији *roaccutan caps.per os*

За разлику од примене *MMPI*, у анализи психолошких карактеристика и психијатријских нуспојава, након терапије изотретиноином код особа мушког пола, Хамилтонова скала депресије показује извесне промене између другог и четвртог месеца примене.

По Хамилтоновој скали депресије, након два месеца терапије сигнификантно велики број испитаника (80%) нема знакове депресије. ( $\chi^2$  тест =7.200,  $p=0.007$ , Табела 13. , Графикон 13.).

Упоређења ради, након истог периода по *MMPI*, само 50% испитаника било је без депресије.

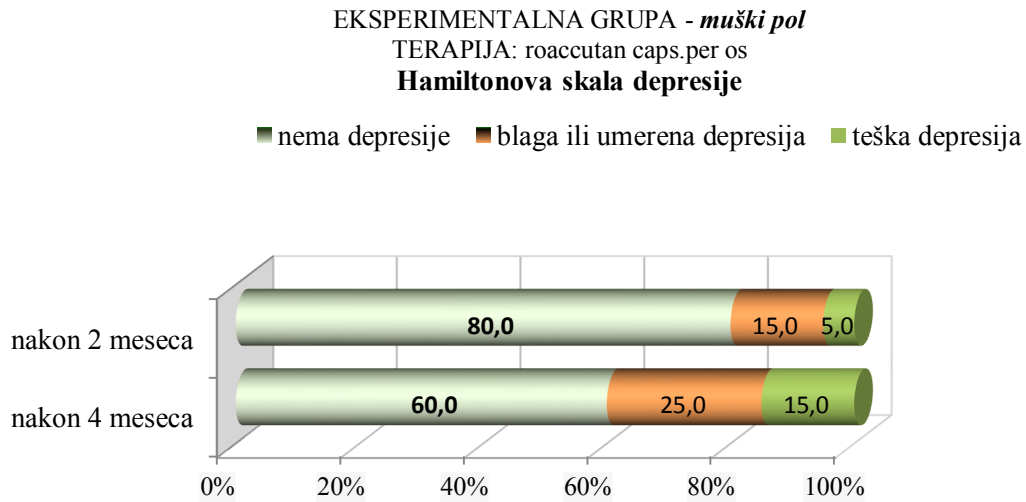
Закључује се да се примена *ММРІ* и Хамилтонове скале депресије разликују у детектовању присуства и степена депресије код мушких особа у терапији изотретиноином. Сензитивност примене сваког од метода могла би се потврдити на већем узорку оваквих случајева.

Након четворомесечне примене *roaccutan* капсула у терапији дерматоза код мушког пола, приметно је смањен број пацијената код којих по Хамилтоновој скали није било депресије (60% пацијената). Повећани број случајева са благом или умереном али и тешком депресијом, условио је да се број пацијената без депресије не разликује значајно у односу на укупан број пацијената са депресијом било ког степена по Хамилтоновој скали. (12 према 8 случајева,  $\chi^2$  тест =0.800,  $p=0.371$ , Табела 13. , Графикон 13.).

Табела 13. *НАМ-d* мушког пола експерименталне групе при терапији *roaccutan caps.per os*

Хамилтонова скала депресије мушки пол	ТЕРАПИЈА: <i>roaccutan caps.per os</i> <sup>1</sup>			
	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА група - термин прегледа			
	након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%
нема депресије	16	<b>80.0</b>	12	60.0
блага или умерена депрес.	3	15.0	5	25.0
тешка депресија	1	5.0	3	15.0
УКУПНО	20	100.0	20	100.0

<sup>1</sup>(у дози од 0.5-0.75мг/гг)



Графикон 13. *HAM-d* мушког пола експерименталне групе при терапији *roaccutan caps.per os*

У интересу истраживања је било да се одреди да ли постоји разлика у старосној доби у којој се након четворомесечне примене *roaccutan-a*, код мушког пола, јавља погоршање депресивних манифестација у односу на остале пацијенте-без депресије.

Из Табеле 14. и Графикона 14. се види да су пацијенти код којих је по Хамилтоновој скали присутна депресија након четворомесечне примене *roaccutan-a*, у просеку значајно млађи од осталих пацијената, без депресије (19 према 24 година, Студент-т тест=2.167,  $p=0.047 < 0.05$ ).



Табела 14 . Старосна доб особа мушког пола са присутним знацима депресије по *HAM-d* скали након четворомесечне терапије *roaccutanом*

ТЕРАПИЈА: <i>roaccutan caps.per os</i> након 4 месеца (мушки пол)	Н	Мин	Макс	Ср.вред.	Ст.дев
нема депресије	12	17	38	23.8	6.08
присутна депресија	8	17	23	<b>19.0</b>	2.20



Графикон 14 . Просечна старосна доб особа мушког пола са присутним знацима депресије по *HAM-d* скали након четворомесечне терапије *roaccutanом*

Закључује се да постоји повезаност у примени изотретиноина након 4 месеца и појаве или погоршања депресије по Хамилтоновој скали, код млађих особа мушког пола.

Применом анализе ризика за настанак психопатолошке реакције након лечења психодерматолошких поремећаја изотретиноином, доказује се да је ризик према

результатима ове студије, већи код особа мушког пола до двадесет година старости. (OR=4.2, 95% CI 0.586-30.096).

Системска терапија кортикостероидима примењивана је, као што је претходна анализа показала, код једне трећине особа женског пола, углавном са дијагнозом *eczema generalisata*.

Почетак терапије означен је са 2 случаја без депресије по *MMPI*. Дупло већи број случајева женских особа које су имале већином благи или умерени и у једном случају тежак степен депресије, при овој величини узорка, није био значајно већи. (Fisher exact test =0.889, p=0.188).

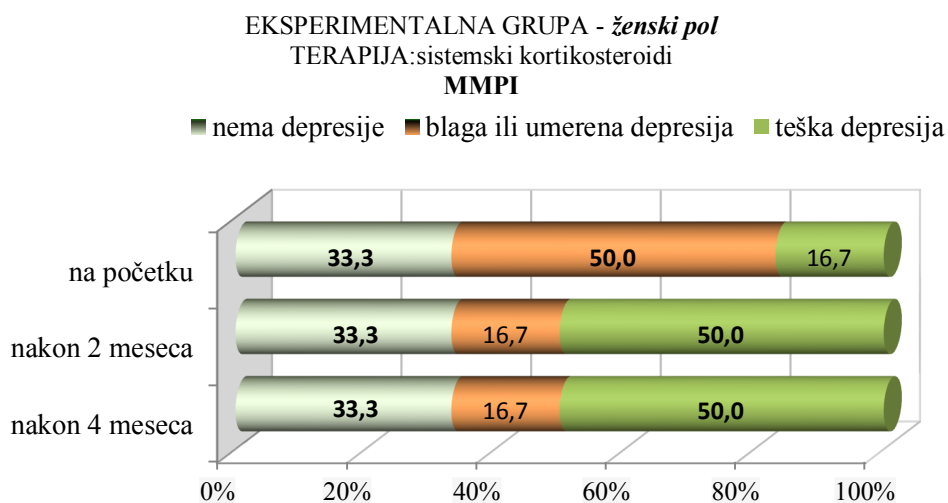
Након два месеца примене кортикостероидне терапије дошло је до погоршања степена депресије код две испитанице, тако да је број особа са тешком депресијом преовлађивао након овог периода, а иста расподела задржала се и након четири месеца терапије.

Мали број случајева којима је примењена терапија кортикостероидима не дозвољава да се статистичким доказивањем поуздано потврди погоршање психопатолошких реакција код женског пола, након два или четири месеца. (Табела 15., Графикон 15.).

Табела 15. *ММРІ* женског пола експерименталне групе при терапији системским кортикостероидима

<i>ММРІ</i> женски пол	ТЕРАПИЈА: системски кортикостероиди <sup>2</sup>					
	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА група - термин прегледа					
	на почетку		након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%	Н	%
нема депресије	2	33.3	2	33.3	2	33.3
блага или умерена депрес.	3	50.0	1	16.7	1	16.7
тешка депресија	1	16.7	3	50.0	3	50.0
УКУПНО	6	100.0	6	100.0	6	100.0

<sup>2</sup> (у дози од 40-60мг на дан по шеми)



Графикон 15. *ММРІ* женског пола експерименталне групе при терапији системским кортикостероидима

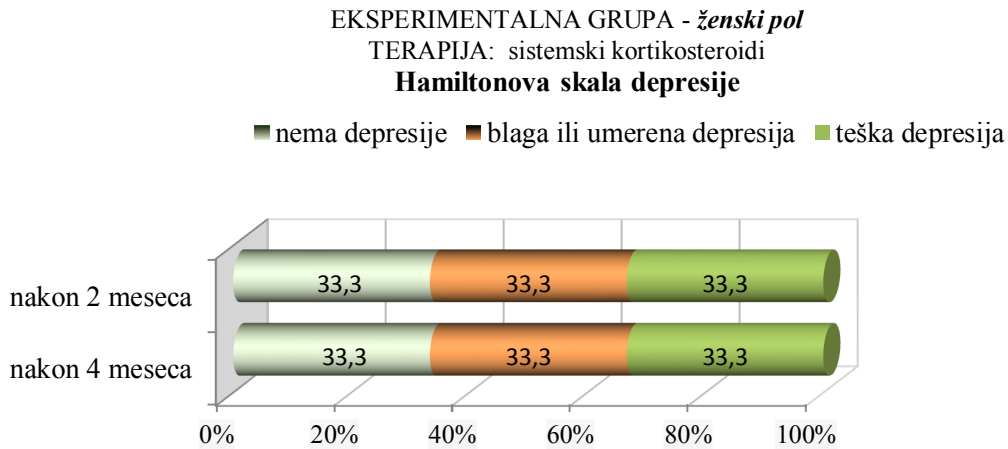
Примена Хамилтонове скале депресије показује у поређењу са *ММРІ* мањи број случајева тешке депресије након 2 и 4 месеца примене кортикостероида. Са Табеле 16 и Графикана 16. се види и да се расподеле психодерматолошких нуспојава не мењају након 2 и 4 месеца терапије.

Закључује се да *ММРІ*, а нарочито Хамилтонова скала, не показују знатна погоршања степена депресије код женских особа након примене кортикостероида, али да због малог броја података у овом узорку, овај закључак треба прихватити са резервом.

Табела 16. *НАМ-d* женског пола експерименталне групе при терапији системским кортикостероидима

Хамилтонова скала депресије женски пол	ТЕРАПИЈА: системски кортикостероиди <sup>2</sup>			
	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА група - термин прегледа			
	након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%
нема депресије	2	33.3	2	33.3
блага или умерена депрес.	2	33.3	2	33.3
тешка депресија	2	33.3	2	33.3
УКУПНО	6	100.0	6	100.0

<sup>2</sup> (у дози од 40-60мг на дан по шеми)



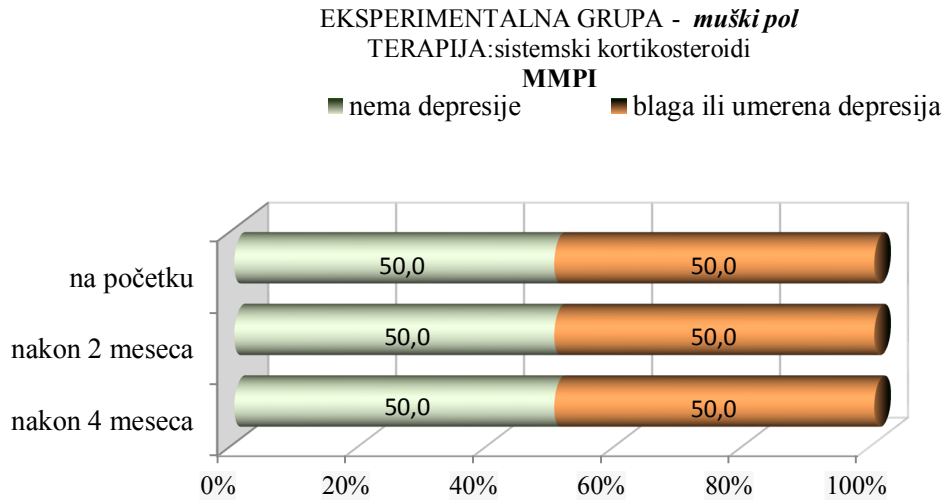
Графикон 16. *HAM-d* женског пола експерименталне групе при терапији системским кортикостероидима

Системска терапија кортикостероидима која је примењивана у сигнификантно малом броју код особа мушког пола, применом *MMPI* показује да нема утицаја на настанак психијатријских нуспојава. (Табела 17, Графикон 17.)

Табела 17. *MMPI* мушког пола експерименталне групе при терапији системским кортикостероидима

<i>MMPI</i> мушки пол	ТЕРАПИЈА: системски кортикостероиди <sup>2</sup> ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА група - термин прегледа					
	на почетку		након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%	Н	%
нема депресије	1	50.0	1	50.0	1	50.0
блага или умерена депрес.	1	50.0	1	50.0	1	50.0
УКУПНО	2	100.0	2	100.0	2	100.0

<sup>2</sup> (у дози од 40-60мг на дан по шеми)



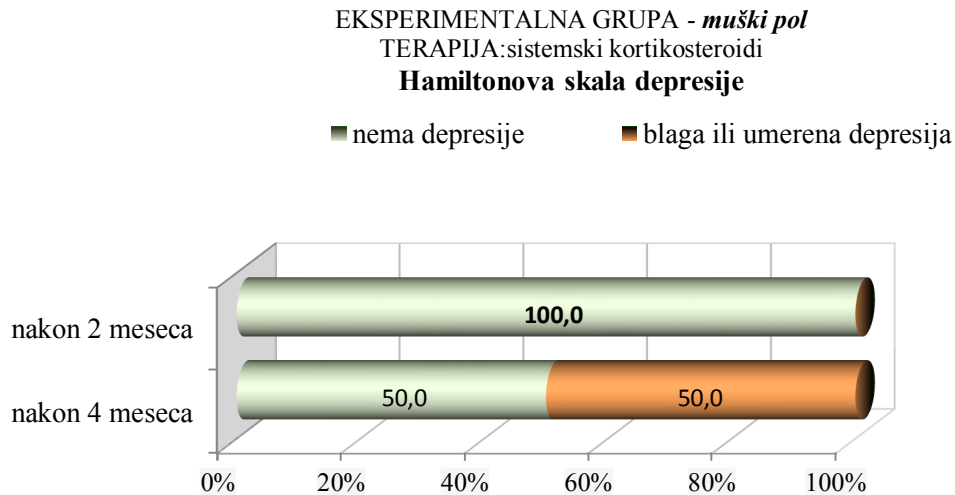
Графикон 17. *MMPI* мушког пола експерименталне групе при терапији системским кортикостероидима

Сличан закључак претходном изводи се приказом Хамилтонове скале депресије. Показује се да нема утицаја примена системских кортикостероида у лечењу дерматоза мушког пола, на настанак психијатријских нуспојава (Табела 18., Графикон 18.)

Табела 18. *HAM-d* мушког пола експерименталне групе при терапији системским кортикостероидима

Хамилтонова скала депресије мушки пол	ТЕРАПИЈА: системски кортикостероиди <sup>2</sup> ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА група - термин прегледа			
	након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%
нема депресије	2	100.0	1	50.0
блага или умерена депресија	0	0.0	1	50.0
УКУПНО	2	100.0	2	100.0

<sup>2</sup> (у дози од 40-60мг на дан по *шести*)



Графикон 18. *HAM-d* мушког пола експерименталне групе при терапији системским кортикостероидима

### ***5.5. Упоредна анализа скова ММРИ и *HAM-d* скале према полу болесника и примењеној терапији у контролној групи***

У контролној групи болесници су лечени општом и локалном терапијом. На Табели 19. и Графикону 19. је приказана најчешће коришћена терапија сол. клиндамицин, скинорена, бензоил пероксида 4% код женског пола у односу на присуство депресије по *ММРИ*.

Апстрахујући неупотребљиве вредности током примене поменутог вишедимензионалног теста личности, сигнификантна већина испитаница (74-76% случајева) није показала знаке депресије у свим контролним прегледима.

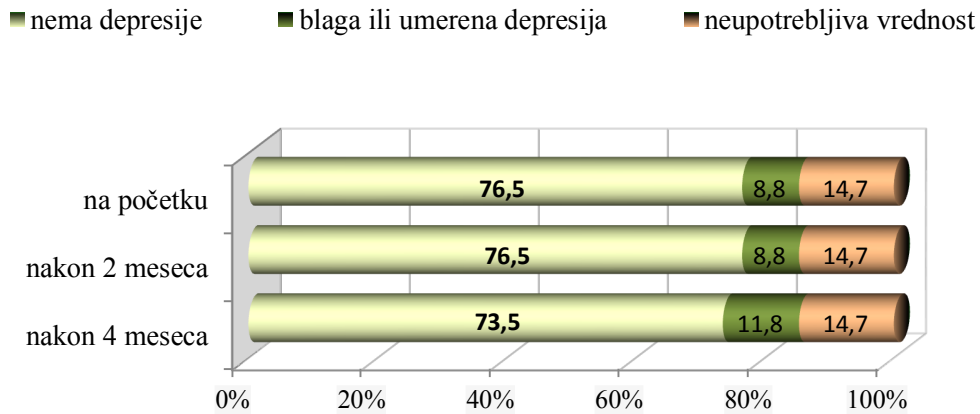
Блага или умерена депресија, која је била присутна у малом броју случајева на почетку лечења, задржала се и након 2 месеца а након четвртог месеца терапије повећала се за један случај благе или умерена депресије.

Табела 19. *MMPI* женског пола контролне групе при терапији локална сол. клиндамицин,скинорен,бензоил пероксид 4%

<i>MMPI</i> женски пол	ТЕРАПИЈА: локална сол. клиндамицин,скинорен, бензоил пероксид 4%					
	на почетку		након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%	Н	%
нема депресије	26	<b>76.5</b>	26	<b>76.5</b>	25	<b>73.5</b>
блага или умерена депресија	3	8.8	3	8.8	4	11.8
неупотребљива вредност	5	14.7	5	14.7	5	14.7
УКУПНО	34	100.0	34	100.0	34	100.0



KONTROLNA GRUPA - *ženski pol*  
TERAPIJA: lokalna sol.klindamicin,skinoren,benzoil peroxid 4%  
**MMPI**

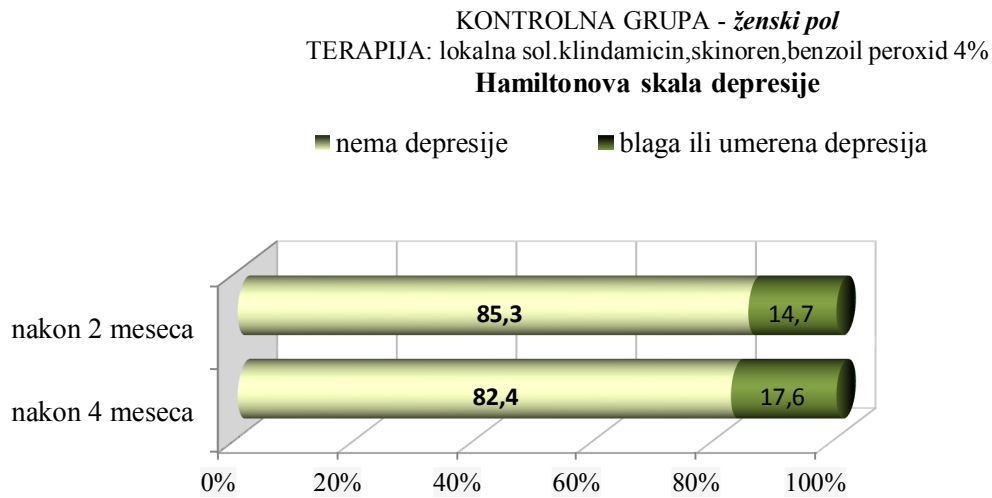


Графикон 20. *MMPI* женског пола контролне групе при терапији локална сол.клиндамицин,скинорен,бензоил перокид 4%

Хамилтонова скала депресије, примењена на претходно разматраном узорку болесница, приказује сличне резултате у којима доминира присуство сигнификантне већине која није имала знакове депресије (82-85%). Нешто већи број случајева благе или умерене депресије, након 2 и 4 месеца примања локалне терапије, ретка је појава и не разликује се знатно у односу налаз по *MMPI*. (Табела 20. Графикон 20.).

Табела 20. *НАМ-d* женског пола контролне групе при терапији локална сол. клиндамицин, скинорен, бензоил пероксид 4%

Хамилтонова скала депресије женски пол	ТЕРАПИЈА: локална сол. клиндамицин,скинорен, бензоил пероксид 4%			
	КОНТРОЛНА група - термин прегледа			
	након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%
нема депресије	29	<b>85.3</b>	28	<b>82.4</b>
блага или умерена депресија	5	14.7	6	17.6
УКУПНО	34	100.0	34	100.0

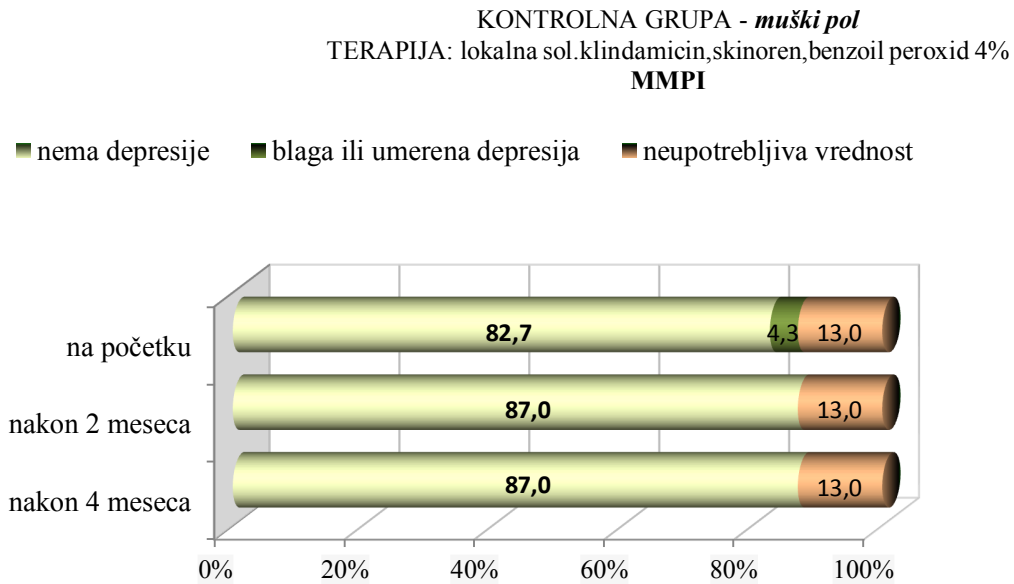


Графикон 20. *НАМ-d* женског пола контролне групе при терапији локална сол.клиндамицин, скинорен, бензоил перокид 4%

У наставку анализе је разматрана примена исте локалне терапије сол. клиндамицина, скинорена, бензоил пероксида 4%, код мушког пола. Скоро идентичан налаз претходно разматраним расподелама код женског пола је изузетно мали број случајева а појава благе или умерене депресије на почетку лечења, занемарљива је појава. (Табела 21. Графикон 21.).

Табела 21. *ММР* мушког пола контролне групе при терапији: локална сол.клиндамицин, скинорен, бензоил перокид 4%

<i>ММР</i> мушки пол	ТЕРАПИЈА: локална сол.клиндамицин,скинорен,бензоил пероксид 4%					
	КОНТРОЛНА група - термин прегледа					
	на почетку		након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%	Н	%
нема депресије	19	<b>82.7</b>	20	<b>87.0</b>	20	<b>87.0</b>
блага или умерена депресија	1	4.3	0	0.0	0	0.0
неупотребљива вредност	3	13.0	3	13.0	3	13.0
УКУПНО	23	100.0	23	100.0	23	100.0

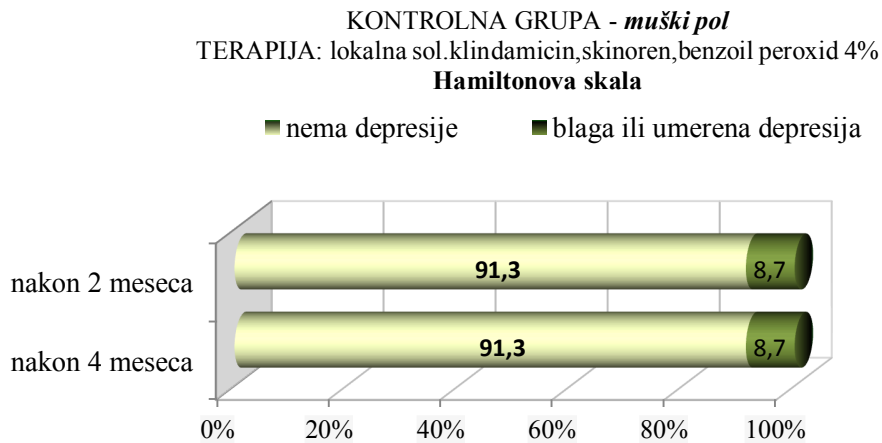


Графикон 21. *MMPI* мушког пола контролне групе при терапији локална сол.клиндамицин,скинорен,бензоил перохид 4%

Примена Хамилтонове скале депресије, и у овом случају, потврда је претходног налаза. Ни након 2 и 4 месеца од примене локалне терапије код особа мушког пола није било појава психопатолошких реакција. Сигнификантан број испитаника (91%) није имао симптоме депресије. (Табела 22. Графикон 22.).

Табела 22. *HAM-d* мушког пола контролне групе при терапији: локална сол.клиндамицин, скинорен, бензоил перокид 4%

Хамилтонова скала депресије мушки пол	ТЕРАПИЈА: локална сол.клиндамицин,скинорен,бензоил перокид 4% КОНТРОЛНА група - термин прегледа			
	након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%
нема депресије	21	<b>91.3</b>	21	<b>91.3</b>
блага или умерена депресија	2	8.7	2	8.7
УКУПНО	23	100.0	23	100.0

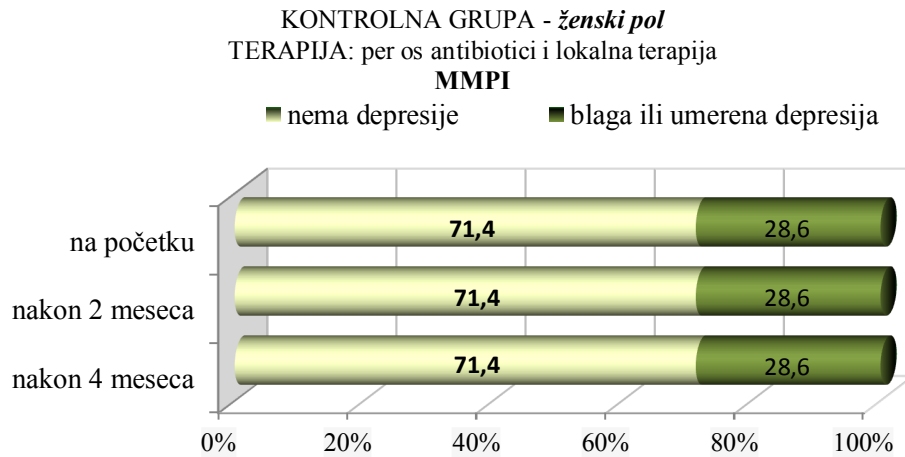


Графикон 22. *HAM-d* мушког пола контролне групе при терапији: локална сол.клиндамицин, скинорен, бензоил перокид 4%

У контролној групи су антибиотици и локална терапија примењивани у знатно мањем броју случајева него претходно разматрана општа и локална терапија. Код женског пола није било никакве психопатолошке реакције у примени ове терапије, тако да се незнатан број случајева присуства благе или умерене депресије, одређене на почетку лечења по *ММРI*, одржао и након 2 и 4 месеца терапије. Знатан број пацијенткиња (71%) са овом терапијом био је без знакова депресије.

Табела 23. *ММРI* женског пола контролне групе при терапији *per os* антибиотицима и лок. терапијом

<i>ММРI</i> женски пол	ТЕРАПИЈА: <i>per os</i> антибиотици и локална терапија КОНТРОЛНА група - термин прегледа					
	на почетку		након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%	Н	%
нема депресије	5	71.4	5	71.4	5	71.4
блага или умерена депресија	2	28.6	2	28.6	2	28.6
УКУПНО	7	100.0	7	100.0	7	100.0



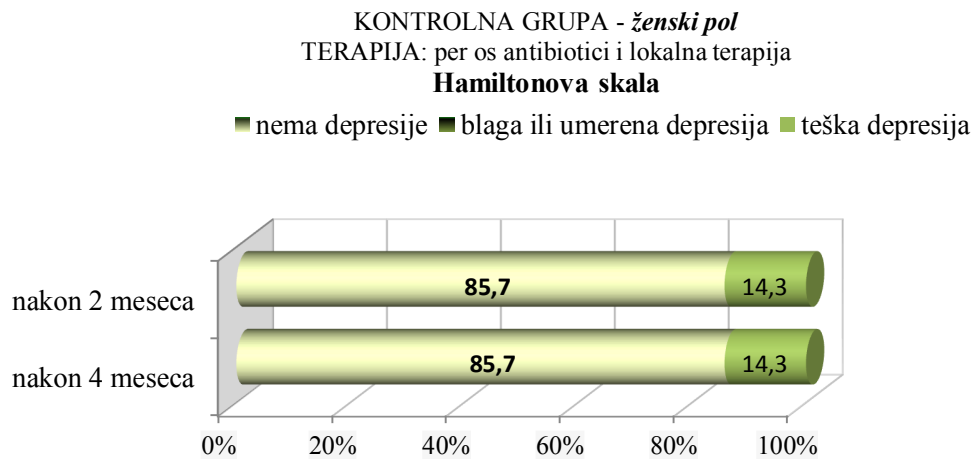
Графикон 23. *MMPI* женског пола контролне групе при терапији per os антибиотцима и лок. терапијом

Примена Хамилтонове скале у одређивању присуства депресије у овој групи пацијенткиња, врло је слична претходно разматраној расподели по *MMPI*. Једино је један случај депресије одређен као тежак а други без карактеристика депресије, за разлику од критеријума *MMPI*.

Идентично критеријумима *ММРІ*, сигнификантна већина особа женског пола под терапијом антибиотцима или локалном терапијом била је без знакова депресије (86%). (Табела 24. Графикон 24.).

Табела 24. *НАМ-d* женског пола контролне групе при терапији *per os* антибиотцима и лок. терапијом

Хамилтонова скала депресије женски пол	ТЕРАПИЈА: <i>per os</i> антибиотци и локална терапија КОНТРОЛНА група - термин прегледа			
	након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%
нема депресије	6	<b>85.7</b>	6	<b>85.7</b>
блага или умерена депрес.	0	0.0	0	0.0
тешка депресија	1	14.3	1	14.3
УКУПНО	7	100.0	7	100.0



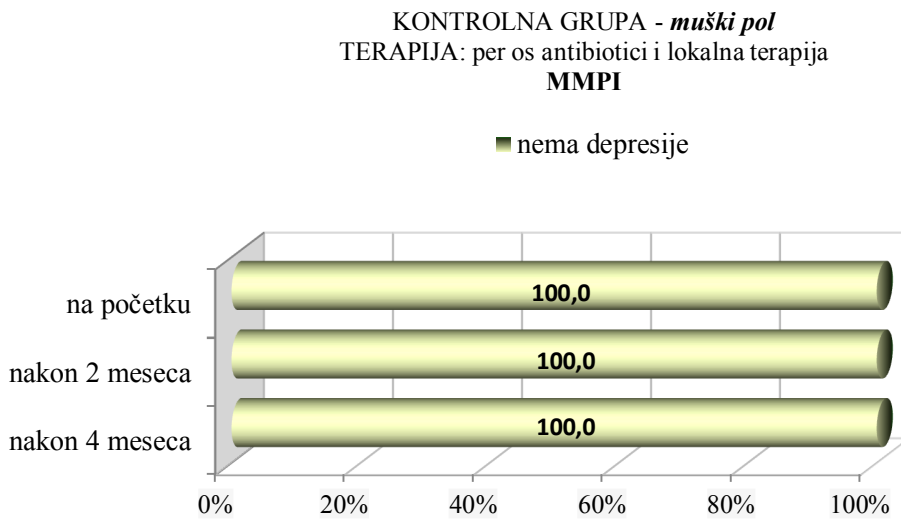
Графикон 24. *НАМ-d* женског пола контролне групе при терапији *per os* антибиотцима и лок. терапијом



Сличан број болесника мушког пола контролне групе који су примали антибиотску или локалну терапију, као женски пол, по *ММРІ* на почетку терапије као и на контролном прегледу након 2 и 4 месеца пријема терапије, у стопроцентном броју били су без психопатолошких, односно депресивних знакова. (Табела 25. и Графикон 25.).

Табела 25. *ММРІ* мушког пола контролне групе при терапији пер ос антибиотцима и лок. терапијом

<i>ММРІ</i> мушки пол	ТЕРАПИЈА: пер ос антибиотци и локална терапија КОНТРОЛНА група - термин прегледа					
	на почетку		након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%	Н	%
нема депресије	8	<b>100.0</b>	8	<b>100.0</b>	8	<b>100.0</b>
УКУПНО	8	100.0	8	100.0	8	100.0

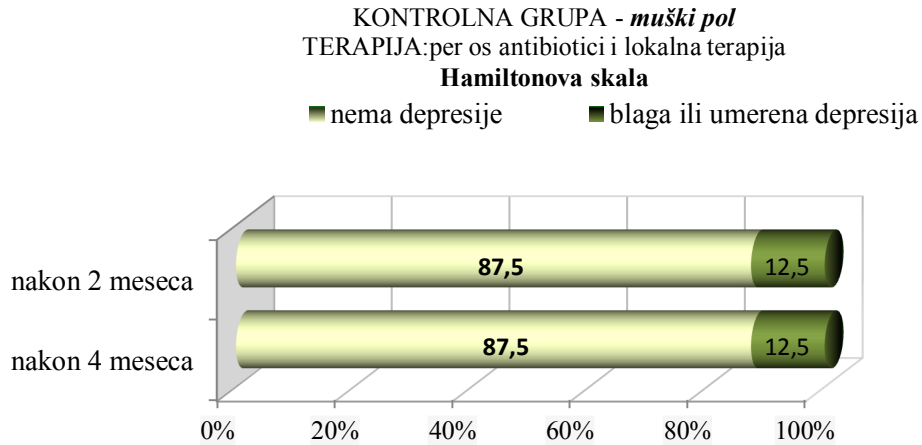


Графикон 25. *ММРІ* мушког пола контролне групе при терапији пер ос антибиотцима и лок. терапијом

По Хамилтоновој скали само један од испитаника имао је знаке благе или умерене депресије након 2 и 4 месеца терапије антибиотцима, у чему се разликује од резултата *MMPI*. Сигнификантан број болесника (87%), био је без депресије по Хамилтоновој скали, након 2 и 4 месеца терапије антибиотцима. (Табела 26. и Графикон 26.).

Табела 26. *HAM-d* мушког пола контролне групе при терапији *per os* антибиотцима и лок. терапијом

Хамилтонова скала депресије мушки пол	ТЕРАПИЈА: <i>per os</i> антибиотци и локална терапија КОНТРОЛНА група - термин прегледа			
	након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%
нема депресије	7	<b>87.5</b>	7	<b>87.5</b>
блага или умерена депресија	1	12.5	1	12.5
УКУПНО	8	100.0	8	100.0



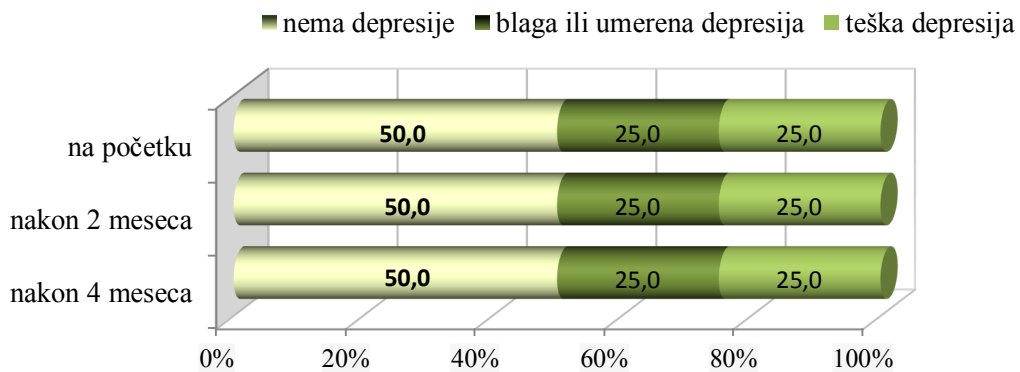
Графикон 26. *HAM-d* мушког пола контролне групе при терапији per os антибиотцима и лок. терапијом

Значајно најмањи број болесница са психодерматозом било је подвргнуто локалној терапији и антихистаминицима у контролној групи. У овој групи подједнак број је имао неки облик депресије или је био без ње. Овакав статус се одржао са почетка лечења и на контролном прегледу након 2 и 4 месеца терапије, што значи да није зависио од примене терапије. (Табела 27. и Графикон 27.).

Табела 27. *ММРІ* женског пола контролне групе при локалној и терапији антихистаминицима per os

<i>ММРІ</i> женски пол	ТЕРАПИЈА: локална терапија, антихистаминици per os					
	КОНТРОЛНА група - термин прегледа					
	на почетку		након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%	Н	%
нема депресије	2	50.0	2	50.0	2	50.0
блага или умерена депресија	1	25.0	1	25.0	1	25.0
тешка депресија	1	25.0	1	25.0	1	25.0
УКУПНО	4	100.0	4	100.0	4	100.0

КОНТРОЛНА ГРУПА - *ženski pol*  
ТЕРАПИЈА: локална терапија, антихистаминици per os  
**ММРІ**



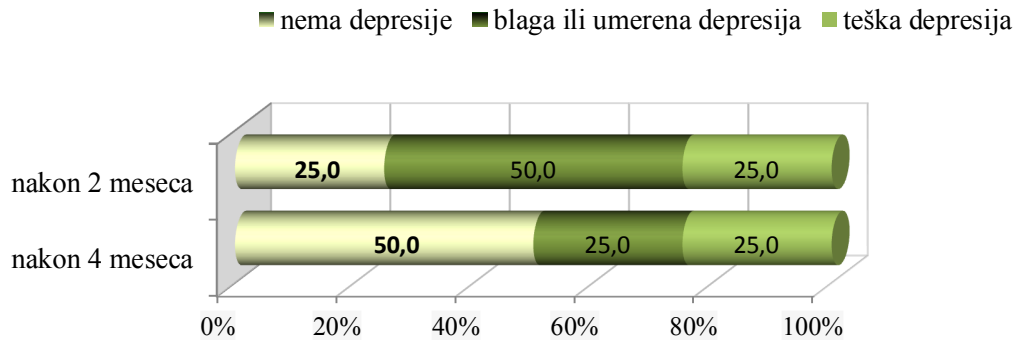
Графикон 27. *ММРІ* женског пола контролне групе при локалној и терапији антихистаминицима per os

Добра корелација *ММРІ* налаза и скора по Хамилтоновој скали остварила се и у овом случају. Сличан распоред случајева са депресијом и без ње приметан је након 2 и 4 месеца локалне и терапије антихистаминицима код особа женског пола и према овој скали. (Табела 28. Графикон 28.).

Табела 28. *НАМ-d* женског пола контролне групе при локалној и терапији антихистаминицима per os

Хамилтонова скала депресије женски пол	ТЕРАПИЈА: локална терапија, антихистаминици per os КОНТРОЛНА група - термин прегледа			
	након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%
нема депресије	1	25.0	2	50.0
блага или умерена депресија	2	50.0	1	25.0
тешка депресија	1	25.0	1	25.0
УКУПНО	4	100.0	4	100.0

КОНТРОЛНА ГРУПА - *ženski pol*  
ТЕРАПИЈА: локална терапија, антихистаминици per os  
**Hamiltonova skala**



Графикон 28. *НАМ-d* женског пола контролне групе при локалној и терапији антихистаминицима per os

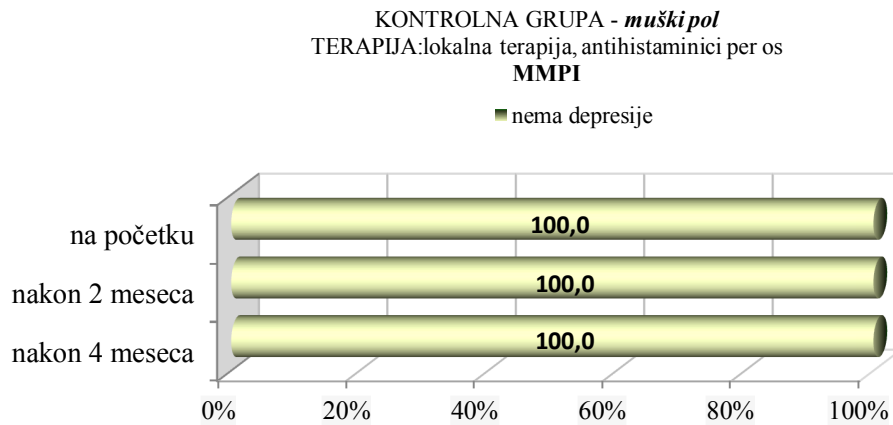
Слично женском полу, само 4 болесника било је подвргнуто локалној терапији и терапији антихистаминицима у контролној групи. Сви случајеви били су без знакова депресије, како на почетку лечења, тако и на контролним прегледима након 2 и 4 месеца терапије и то по оба метода: *ММРI* и по Хамилтоновој скали депресије. (Табеле 29. и 30. и Графикони 29. и 30.).

Табела 29. *ММРІ* мушког пола контролне групе при локалној и терапији антихистаминицима per os

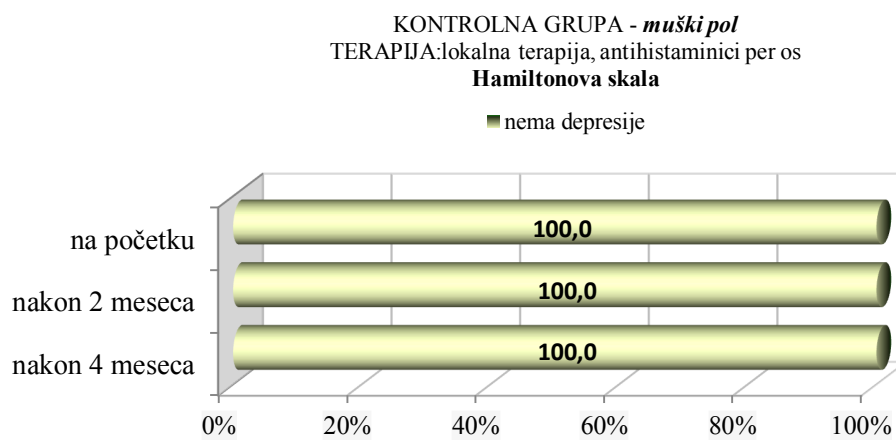
<i>ММРІ</i> мушки пол	ТЕРАПИЈА: локална терапија, антихистаминици per os					
	на почетку		након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%	Н	%
нема депресије	4	100.0	4	100.0	4	100.0
УКУПНО	4	100.0	4	100.0	4	100.0

Табела 30. *НАМ-d* мушког пола контролне групе при локалној и терапији антихистаминицима per os

Хамилтонова ск. депресије мушки пол	ТЕРАПИЈА: локална терапија, антихистаминици per os					
	на почетку		након 2 месеца		након 4 месеца	
	Н	%	Н	%	Н	%
нема депресије	4	100.0	4	100.0	4	100.0
УКУПНО	4	100.0	4	100.0	4	100.0



Графикон 29. *MMPI* мушког пола контролне групе при локалној и терапији антихистаминицима per os



Графикон 30. *HAM-d* мушког пола контролне групе при локалној и терапији антихистаминицима per os

### **5.6. Корелациона анализа *MMPI* налаза и скорa по Хамилтоновој скали**

Претходне анализе су у више упоређења показале да постоји добра подударност *MMPI* налаза и скорa по Хамилтоновој скали. Праву меру и значај повезаности ових налаза показује корелациона анализа. На Табели 31. приказани су узајамни односи и степен јачине повезаности ових параметара, изражен преко коефицијента корелације и његове сигнификантности. Упоређење је извршено према терминима одређивања параметара: на почетку лечења и на контролном прегледу, након 2 и 4 месеца примене терапије. Као што се види са поменуте табеле, сигнификантна веза показатеља присуства и степена депресије одређених по примењеним методама (*MMPI* и *HAM-d*), постоји у већини односа. *MMPI* на почетку лечења је у изузетно високој повезаности након 2 и 4 месеца у контролној групи (0.863-0.939). Такође, висока корелација постоји између истих параметара у експерименталној групи ( $r=0.785$ ).

Упоређење *MMPI* и *HAM-d* је дефинисано по свим упоређиваним данима мањим коефицијентом корелације, али и тада статистички значајним на нивоу  $p<0.01$  или  $p<0.05$ . Изузетак је коефицијент корелације између *MMPI* на почетку лечења и *HAM-d* у контролном прегледу након 4 месеца код експерименталне групе. Повезаност ових параметара нешто је изнад утврђеног прага статистичке значајности ( $p=0.051>0.05$ ). Овде се треба присетити претходних анализа у којима је показано да је након четири месеца терапије *roaccutanom* код мушког пола дошло до значајне промене која је идентификована помоћу Хамилтонове скале. Затим, примећује се извесно неслагање *MMPI* налаза и *HAM-d* скале код женског пола, након примене кортикостероида у терапији експерименталне групе. Због извесног разилажења у степену процењене депресивности, веза између примењених метода процене изгубила је на интензитету, тако да коефицијент корелације није био значајан. Међутим, овај резултат потврђује да постоји оправдана потреба примене и једног и другог метода процене психопатолошких реакција.

Осим међусобног упоређења између скала процене депресивности, у Табели 31. се види да је налаз по Хамилтоновој скали након другог месеца у поређењу са четвртим



месецом терапије у високој зависности, како у експерименталној (0.802), а нарочито у контролној групи (0.891).

Табела 31. Корелација *ММРІ* и *НАМ-d* у испитиваним групама

параметар:	Група			
	експериментална		Контролна	
<i>ММРІ</i> на почетку лечења у односу на:	кк	р	Кк	Р
<i>ММРІ</i> након 2 месеца	0.785	<0.01	0.930	<0.01
<i>ММРІ</i> након 4 месеца	0.785	<0.01	0.863	<0.01
<i>НАМ-d</i> након 2 месеца	0.477	<0.01	0.278	<0.05
<i>НАМ-d</i> након 4 месеца	0.323	0.051	0.278	<0.05
<i>ММРІ</i> након 2 месеца у односу на:	кк	р	Кк	Р
<i>ММРІ</i> након 4 месеца	0.999	<0.01	0.930	<0.01
<i>НАМ-d</i> након 2 месеца	0.587	<0.01	0.309	<0.01
<i>НАМ-d</i> након 4 месеца	0.398	<0.05	0.309	<0.01
<i>ММРІ</i> након 4 месеца у односу на:	кк	р	Кк	Р
<i>НАМ-d</i> након 2 месеца	0.587	<0.01	0.276	<0.05
<i>НАМ-d</i> након 4 месеца	0.398	<0.05	0.276	<0.05
<i>НАМ-d</i> након 2 месеца у односу на:	Кк	р	Кк	Р
<i>НАМ-d</i> након 4 месеца	0.802	<0.01	0.891	<0.01

кк- Спирманов коефицијент корелације (сигнификантно  $p < 0.05$  или  $p < 0.01$ )

## 6. ДИСКУСИЈА

Изотретиноин (13 цис-ретиноична киселина) је уведен у примену 1982. године као прва линија терапије код тешког нодулоцистичног облика акни, али се примењује и као друга линија терапије код средње тешког и умерено тешког облика акни који су резистентни на примену пероралног антибиотика(114).

Смернице као друга линија терапије могу да буду проширене и да укључују:

- умерено тешке и рецидивантне акне
- знатно психосоцијално оштећење
- грам негативни фоликулитис
- ожиљке(84, 85).

Веза између изотретиноина, расположења, депресије и суицидалне идеје је ствар контроверзе годинама. Ова контроверза је дошла у јавност 2000. године, када је син америчког представника из Мичигена, Ари Емануел извршио самоубиство из пиштоља свога оца након узимања изотретиноина 1999. године. Подигнута је оптужница против Роше, али тужба је одбачена.

Др Џенет Вудкок, директорка Центра за евалуацију и истраживање лекова при Агенцији за храну и лекове, сведочила је 11. децембра 2002. пред Пододбором за надзор и истраге Комитета за енергетику и трговину, о недоумицама у вези са изотретиноином Роакутаном (*Roaccutane*). Када говоримо о психијатријски штетним последицама, др Вудкок је изјавила следеће:”Док саветодавни одбор није изразио уверење да постоји узрочна веза између *Роакутана* и озбиљних психијатријских манифестација као што су тешке депресије и самоубиства, они признају да је потенцијал лека за нежељена дејства од суштинског психијатријског значаја.”

Саветодавни комитет је препоручио „Водич за лек“ и информациони формулар за пристанак употребе лека, где треба да се потпише сагласност након читања овог водича, тј. након упознавања с предностима и ризицима узимања изотретиноина. За пацијенте испод 18 година старости, сагласност морају потписати родитељи или старатељи.

Иако постоје неки докази о биолошкој вези између изотретиноина и функције мозга, већина студија је закључила да таква веза не постоји. Стопа депресије код пацијената лечених изотретиноином кретала се од 1% до 11%, што је упоредиво са стопама депресије код пацијената с акнама лечених оралним антибиотицима. Друге бројне студије су показале преваленцу депресивних симптома код пацијената с умереном до тешком клиничком сликом акни који нису третирани изотретиноином(115).

Једна пилот студија је испитивала да ли постоји узрочна веза између терапије изотретиноином и појаве анксиозности, депресије и суицидалних идеја. Четрдесет петоро пацијената с тешким обликом акни је укључено у ову студију. Изотретиноин је коришћен у дози од 0.5-1 mg/kgТТ на дан подељено у две дозе у току јела и у трајању од 16 недеља. Болесници су прегледани и акне су сврстане у групу „тежак облик акни“, на основу акне Градинг система (GAGS). Анксиозност и депресивни симптоми су процењени на основу Клиничке скале депресивности (CAS) и Montgomery-Asberg Depresivne skale (MADRS) пре почетка и након завршетка третмана изотретиноином у трајању од четири месеца. Добијени резултати: двадесет троје пацијената је завршило оцењивање и добијено је статистички знатно смањење анксиозности, па и депресије такође, али статистички није било значајно. Ниједан пацијент није покушао самоубиство(116).

Урађен је преглед више студија за оцену да ли третман изотретиноином повећава ризик од депресије или суицида код особа оболелих од акни. Дозе изотретиноина варирале су од 0.1 до 2mg/kg ТТ на дан. Трајање третмана је било 16 недеља у већини студија, док је у једној студији третман трајао 20 недеља. Критеријуми који су били прикладни за пријављивање: депресивни симптоми, дијагнозе депресије, покушај самоубиства или извршено самоубиство. Приложене студије су користиле различите алате за процену, укључујући разне стандардне психијатријске упитнике. Праћење је било ограничено на период од четири месеца у пет студија, а у једној је праћење почело шест месеци пре третмана и завршило се 12 месеци након задњег рецепта изотретиноина. Процена

студијског квалитета је била без оцене валидности, а једна студија је пријавила податке на стандардном обрасцу. Резултати података су издвојени и пријављени у оригиналним студијама, као и п-вредности добијене из тестова статистичког значаја. Студије су груписане по сличним резултатима и студијских дизајна. Било је 9 студија са укупно 33 588 учесника. Две студије су биле насумично контролисано испитивање: 158, три потенцијално кохортне студије: 272, једна описна студија: 189, две ретроспективне студије: 32,092 и једна проспективна: 877. Стопа депресије кретала се од 1-11%. Стопе су биле сличне у групи с примењеном терапијом антибиотицима per os и у групи терапије са изотретиноином. Знатно повећање депресије и депресивних симптома се показало у студијама које упоређују депресију пре и после третмана. Већи ризик је пронађен међу пацијентима с историјом депресије или психозе, тако да су у закључку аутори подржали повезаност између изотретиноина и повећаног ризика од депресије и покушаја суицида (117,118).

Изотретиноин је рангиран као четврти од десет најчешћих лекова у FDA бази података који се повезују с ризиком развоја депресије и суицида као могући нежељени ефекат(120).

Један од првих описа могуће везе лечења изотретиноина с појавом психичких сметњи дао је Мејскен 1982. године(119). Већ следеће године, Хазен и сар. извештавају о јављању депресивних симптома код шесторо болесника у групи од 110 болесника с акнама који су лечени изотретиноином, с регресијом симптома по престанку узимања лека (120).

Бројни прикази случаја упућују на повезаност развоја психопатологије код болесника с акнама лечених изотретиноином (121,122,123). Дјук и Гинтер приказали су два случаја адолесцената који су током терапије изотретиноином развили промену понашања уз иритабилност, несаницу и губитак апетита, уз повлачење симптома по прекиду терапије (124).

У периоду од 1982. до 1998. FDA је регистровао 431 случај резолуције психијатријских симптома након прекида узимања терапије изотретиноином (позитиван de-challenge) и рецидива психијатријских симптома код поновног увођења лека у терапију

(позитиван re-challenge). Међу овим болесницима, двадесет осморо је било депресивно, петоро је имало психотичке реакције, такође петоро неспецифичне промене понашања, а троје су имали суицидалне идеје. Међу болесницима који су извршили суицид током терапије изотретиноином, трајање терапије је било три месеца. Међу тим болесницима, само 22% је имало анамнезу психијатријске болести пре почетка лечења изотретиноином (120).

У досадашњим ретроспективним и проспективним студијама није се успела потврдити јасна повезаност између примене изотретиноина, развоја депресије и суицида (124,125).

У ретроспективној студији Серана и сар. на 877 случајева који су лечени изотретиноином нађено је 1.5% нових случајева депресије током 20 недеља терапије, што се није знатно разликовало од просечне годишње инциденције у општој популацији која износи 2.9% (126).

У ретроспективној студији сакупљени су подаци 7195 болесника с акнама који су лечени изотретиноином и 13700 болесника лечених пероралним антибиотицима из здравственог регистра Канаде, као и 340 болесника који су примили изотретиноин и 676 болесника који су примили антибиотик рег ос из Велике Британије. Поређењем релативног ризика за депресију, психозу и суицид, између група статистички није нађена знатна разлика (122). У другој ретроспективној студији у групи од 700 дерматолошких болесника лечених изотретиноином забележан је 1% депресивних симптома, с нестанком депресије недељу дана након укидања лека из терапије (127).

Проспективне студије током лечења болести изотретиноином показале су супротно: смањење депресије и анксиозности. У једној проспективној студији приказана су 124 болесника лечена изотретиноином, од којих је 4% развило депресивне симптоме током лечења, без тенденције смањења током терапије (128).

У проспективној студији Шимић и сар. укључено је 85 болесника с умерено тешким и тешким обликом акни од којих је 41 лечен изотретиноином, а 44 је добијало плацебо (витамин Ц), при чему није било разлике између група везано за симптоме

депресивности и анксиозности, а обе групе су показале побољшање психолошког статуса током терапије (129).

Још од успостављења концепта психосоматских поремећаја па све до данашњег дана, уочавају се заједничке психолошке одреднице психосоматске личности без обзира на врсту поремећаја. Прикупљено је доста података који потврђују мишљење да психосоматски болесници поседују неколико заједничких психолошких особина.(130)

У једној студији показано је да су код испитаника мушког пола с лакшим обликом акни заступљени следећи параметри: анксиозност (85.7%), депресивност (42.9%), а код мушкараца с тешким обликом акни анксиозност (100%), а депресивност (11.1%). Код испитаника женског пола с лакшим обликом акни сви налази су изражени у високим процентима: анксиозност 100%, депресивност 45.5%. (131).

### ***6.1. Пол и старост***

Акне остају најчешће третирано кожно обољење од стране лекара с преваленцом до 80%. Не постоји ниједна болест која изазива већу психичку трауму, осећај опште несигурности и осећање инфериорности. У Меки, у Кинг Фаисал болници и Кинг Абдул-Азиз болници је 2011. године урађена студија чији је циљ био да се утврди заступљеност депресије и пратећих фактора код пацијената с акнама вулгарис. Студија је обухватила 228 пацијената оболелих од акни, а била су заступљена сва три облика акни. Употребљени су били инструменти из три дела: упитник, Бекова скала депресије и повезани фактори као што су породична историја депресије, мерење стреса у последњих месец дана и лечење акни према њиховом клиничком облику. Старосна доб пацијената је била између 14 и 39 година са средњом вредношћу од 23,9. Више од половине учесника су биле особе женског пола (56.1%). Депресија се јавила у 40.8% (озбиљна депресија код 12.3% пацијента, док блага и средња депресија је пријављена код 16.2% и 12.3% ретроактивно). Изузетно тешка депресија није пријављена код пацијената с акнама. Старост, пол и тежина клиничке слике акни били су у знатној мери повезани с депресијом, тако да у закључку ове студије стоји

да је ментални проблем значајан фактор у појави акни, али узрочна веза појаве депресије и акни још није доказана. У овој студији код особа женског пола које су имале озбиљну депресију биле су домаћице, 13.3 % наставнице, 12.5% запослене, а 17% незапослене. У 12.8% пацијената с акнама пријављене су стресне ситуације у последњих месец дана. Начин лечења акни није био знатно повезан с депресијом код пацијената с акнама (средња депресија је присутна од стране нетретираних пацијената). Актуелне локалне производе је користило њих 15.7%, док је 10.6% узимало комбинацију локалне терапије и оралних лекова. Изотретиноин је био повезан с повећањем депресије, али узрочна веза није доказана. Тешка депресија се јавила код 11% пацијената који су били на оралној терапији, а у закључку ове студије стоји да се депресија јавила код жена и код старијих пацијената с озбиљним проблемом акни (132).

Међу нашим пацијентима у обе групе, експерименталне и контролне, заступљеност по полу је била слична, а старосна доб је била између 16-20 година. Код оба пола највише су биле заступљене *acne conglobata*, док су *eczema generalisata* и друге психодерматолошке појаве биле ретка појава. *Acne conglobata* су се јавиле у млађем животном добу до 20 година старости, а *eczema generalisata*, *urticaria acuta*, *psoriasis vulgaris* изнад 20 година.

У нашем истраживању најчешће психопатолошке реакције су депресије, блага или умерена депресија, код женског пола 8.3%, док код мушког пола око 25%.

Изотретиноин је највише примењен код мушког пола (90% случајева), док код женског пола између примене изотретиноина и системских кортикостероида није било веће разлике. Само једна пацијенткиња од укупно 12 је на почетку примењене терапије имала симптоме благе или умерене депресије. Примена изотретиноина није довела до промене психолошких карактеристика. Коришћење Хамилтонове скале депресије, након примене изотретиноина показала је сличне резултате у узорку женске популације као и *MMPI*. Код мушког пола, на почетку терапије већи број испитаника у односу на женски пол је показао знаке благе или умерене депресије. По *MMPI* након два месеца терапије изотретиноином, два мушка испитаника су показала знаке благе до умерене депресије која се одржавала до четвртог месеца примењене терапије, док је по Хамилтоновој скали депресија била присутна чак 80% након два месеца терапије. Значи да постоји разлика у

детекцији депресије између *MMPI* и Хамилтонове скале депресије код мушког пола након примењене терапије изотретиноином.

Код примене системских кортикостероида, дупло је већи број случајева женских особа које су имале благу или умерену депресију, а у једном случају тежак степен депресије. Након два месеца примењене системске терапије кортикостероида дошло је до погоршања степена депресије код двоје испитаника, што се одржало и након четвртог месеца по *MMPI*. У поређењу са *MMPI*, Хамилтонова скала депресије показује мањи број случајева погоршања депресије након другог и четвртог месеца.

## **6.2. Клиничка слика акне вулгарис и начин лечења**

У студији у Саудиској Арабији приказано је да је половина случајева с акнама имала благи клинички облик(52.2%), док су (14.5%) били тежи облици. Више од половине пацијената је лечено локалном и антибиотском терапијом, а 8,8% је имало само орални третман (изотретиноином). У овом истраживању, код око 81% пацијената заступљен је био тежи облик акни, а код 17% умерен облик. Код оба пола је била иста заступљеност опште и локалне терапије, док је изотретиноин примењен у преко 90% код мушког пола, док код женског пола 66.7%.

Најзаступљенији психопатолошки поремећаји су били *acne conglobata* које су код мушког пола дијагностификоване у преко 90% случајева, а код женског пола у око 67% случајева. *Acne conglobata* су се појавиле у млађем животном добу, до 20 год. Примењена терапија код *acne conglobata* је био изотретиноин у дози од 0.5-1mg/kg ТТ дневно.



Дијагноза генерализованог екцема је била заступљена у око једне трећине испитаница, а сви случајеви генерализованог екцема дијагностификовани су код пацијената оба пола изнад 20 година старости. Примењена терапија ког генерализованог екцема су били кортикостероиди у дози од 0.5-1mg/kgТТ дневно, с постепеним смањивањем.

### **6.3. Депресија и суицид**

У истој студији у Саудиској Арабији, показано је да је више од једне трећине пацијената старости преко 30 година(40%) у односу на само 3.8% старости од 21-25 година имало тешку депресију. Такође, код 18.8% особа женског пола је била присутна тежа депресија у односу на 4% код особа мушког пола. У нашој студији само једна пацијенткиња од укупно 12 (8.3%) је имала благу до умерену депресију на почетку и на крају терапије, док је код мушког пола на почетку терапије чак 25% пацијената показивало знаке благе до умерене депресије.

Закључак студије у Саудиској Арабији је као и код великог броја истраживача да поремећаји расположења код адолесцената представљају један од највећих фактора за дијагнозу друге болести у психијатрији. Ово је због појаве неколико фактора :

- млади адолесценти нису увек у могућности да изразе како се осећају
- поремећаји симптома расположења имају различите облике код адолесцената од оних код одраслих
- поремећаји расположења су често праћени неким другим психијатријским поремећајима који могу да буду маскирани од стране појаве депресивних симптома.
- многи лекари имају различите тестове за процену депресије (132).

У нашој студији, примена *ММР* и Хамилтонове скале депресије се разликују у детектовању присуства и степена депресије код мушких особа у терапији изотретиноином.

Сензитивност примене сваког од метода могла би да се потврди на већем узорку. Закључак је да *MMPI*, а нарочито Хамилтонова скала не показују знатна погоршања степена депресије код особа оба пола, након примене кортикостероида.

Постоје студије које су испитивале узрочну везу између терапије изотретиноином и појаве анксиозности и суицидних идеја. Проспективна студија је рађена код 33 пацијената са дозом изотретиноина од 0.5-1mg/kgТТ на дан. Након осме недеље измерена је скала депресивности, безнађа (суицидалне идеје). I фаза (од 1. до 8. недеље третираних изотретиноином) је упоређивана са II фазом (од 9. до 16. недеље). Пацијенти су показали знатно побољшање у когнитивно-афективним опцијама депресије током прве фазе лечења, али не и у другој фази (133).

Студија која је испитивала корелацију између суицидалног понашања с намером да се убију или повреде, изведена је у Хонг-Конгу. Адолесценти су подељени у две групе. Једна је имала учеснике с већ суицидалним намерама, а друга контролна група је тестирана питањима о депресивним симптомима, анксиозности, стресним догађајима, коришћењу дроге, алкохола. Нађено је да су млади који имају депресивне симптоме с великим ризиком склони суицидалном понашању, што може довести до покушаја суицида чак и до суицида (134).

Акне су чест поремећај који има знатне психолошке појаве укључујући анксиозност и депресију. Депресија и суицид често се јављају код адолесцената и млађих особа. Иако извештаји указују на везу између депресије, суицида и изотретиноина, више студија и епидемиолошких студија, користећи различите инструменте, није показало да изотретиноин који су болесници користили повећава пораст депресије и суицида. То је доказ да дерматолог може и даље да користи изотретиноин за тежак облик акни, док у исто време треба информисати болеснике и њихове породице о депресивним симптомима који могу да се јаве, а ако треба упутити и психијатру уз прекид коришћења изотретиноина (135).

Хипотеза везана за психички утицај акни на појединца развила се коришћењем концепта еволуцијске психологије. Хипотеза која се базира на овом концепту може да буде важан показатељ да се уочи емоционални утицај који акне имају на појединца. Иако

се акне ретко посматрају у овом контексту, примећено је да изглед коже тј. привлачан изглед има веома важну улогу у даљем репродуктивном животу појединца. Ниско самопоуздање и склоност негативним социјалним компарацијама манифестација су механизма одбране, тј. суочавања према којима се други виде знатно атрактивнији и способнији од њих самих(136).

Резултати ове студије су показали да није било знатних разлика у психолошком профилу између обе групе на почетку лечења. Корелациона анализа *ММР* налаза и скорa по Хамилтоновој скали показала је да постоји добра подударност . У овом истраживању на почетку лечења у обе групе је утврђено да ниједан од пацијената није показао суицидалне идеје као ни на крају лечења, тако да нема могућности за анализу суицидалних идеја и суицида.

Код болесника с акнама важно је да се болесник сагледа у оквиру учесталости психопатологије која прати ову болест, независно од тежине клиничке слике. Ипак, пуно непознатих проблема о утицају лека изотретиноина на развој симптома депресивности и суицидности, промена понашања код болесника, указују на значај праћења психолошког статуса болесника уз правовремену идентификацију могућих психолошки нежељених дејстава током терапије(137). Побољшање стања акни током терапије изотретиноином повезано је са смањењем симптома депресивности и анксиозности, као и већим задовољством, видећи ефекат лека на изглед коже код пацијената. Мало има студија и истраживања која су узела у обзир повољан утицај терапије изотретиноином код акни на психосоцијално функционисање појединаца. У једној студији нађено је да су акне повезане са значајним психолошким коморбидитетом пре почетка лечења, али током лечења је уочено побољшање психолошког статуса болесника(138).

Друга истраживања су показала да успешно дерматолошко лечење доводи до видљивог побољшања болесникове перцепције о сопственом телу, чиме се објашњава позитиван ефекат правовременог и успешног лечења на психолошко здравље и квалитет живота (139, 141, 142).

У једној проспективној студији код 8.4% болесника *BDI* (Бекова скала депресивности) са скором  $>10$  што говори у прилог благе депресије, показало је током

терапије да се тај скор није мењао за групу болесника који су били на терапији антибиотицима орално, док је у групи болесника који су третирани изотретиноином евидентиран знатан статистички пад скорa током терапије. То је резултат и других студија које су показале да успешна терапија изотретиноином уз клиничко побољшање смањује симптоме анксиозности и депресије и зато има добар утицај на психолошки статус болесника (140,143).

Једна проспективна студија приказује да чак 8.8% болесника с акнама има симптоме клиничке депресије (143), док су у другом истраживању нађени удружени симптоми депресије и суицидалности скоро код 7.2% пацијената с акнама(144).

Иако се често сматра да се изражени психички проблеми јављају уз тежак облик акни, показало се да се и код пацијената с благим до умерено тешким обликом болести добијају извештаји о депресији, анксиозности и тешкоћом у социјалним ситуацијама слични оним код пацијената с тешким обликом акни(145).

У нашој студији применом *MMPI* и Хамилтонове скале депресивности откривено је присуство депресије на почетку лечења као и присуство депресије код млађих особа мушког пола при употреби изотретиноина по Хамилтоновој скали. По *MMPI* детектовано је погоршање депресије након примене кортикостероидне терапије код две болеснице. Статистичко доказивање није могуће због малог броја случајева.

На крају се поставља питање о избору терапије при лечењу акни, као и о просечној дози исотретиноина.Различите студије су показале да је просечна доза од 0.5-1mg/kgТТ дневно и кумулативна доза од 120 mg/kg ТТ у трајању од 4-6 месеци најделотворнија.

Исотретиноин је за први пут показао делотворност у клиничком испитивању с просечном дозом од 2mg/kgТТ дневно у току четири месеца лечења 14 пацијената с тешким обликом акни. Потпуно излечење је постигнуто код 13 од 14 пацијената, а свих 14 је имало продужену ремисију. У другом испитивању, 76 пацијената је лечено са 0.5mg/kgТТ у току четири месеца и укупан број акни је редукован за 80%(146).

Постоје многи фактори који утичу на лекаров избор лечења. Позитивна веза је назначена између степена акни на лицу и резултата психолошке и социјалне немоћи. Време трајања

и клиничка слика ожиљака се такође узимају у обзир. У једној студији проучавање је имало намеру да одмери психолошке и социјалне ефекте акни код особа са упорним акнама(10 година и више) и доказано је да код њих постоји знатна психолошка немоћ(147). Друга студија је утврдила да је 74% пацијената чекало преко годину дана пре него што су затражили лекарску помоћ(148).Свако одлагање прегледа продужава период активних акни и шансе за ожиљке се увећавају.

Важно је да се напомене да када се процењује клиничка слика болесника с акнама, она може бити повезана с ризиком развоја психопатологије. Ожиљци на лицу посебно код мушкараца представљају појачан ризик за развој суицидности, због чега је важно рано увођење исотретиноина у терапију код болесника с акнама које имају појачану склоност за појаву ожиљака.(149,150)

Иако постоје бројне проспективне и ретроспективне студије, до данас није у потпуности разјашњена улога исотретиноина на развитак психолошких симптома, посебно симптома депресије које могу имати озбиљне последице као што је суицид. Из тог разлога је важно пратити психолошки статус болесника током узимања исотретиноина, уз правовремену идентификацију болесника код којих је потребно искључити лек и започети психичко лечење.(126, 151).

Код болесника с тешким нодулоцистичним обликом акне које имају склоност према стварању ожиљака може да се развије тешко стање депресије уз ризик појачане склоности суициду, што би оправдало раније увођење исотретиноина у терапију.(152).

Једна проспективна студија показује појаву депресије и суицидалних идеја у различитим фазама терапије исотретиноина. Педесеторо пацијената с тешким обликом нодулоцистичних акни и 30 здравих добровољаца је било укључено у студију. Симптоми депресивности и анксиозности су мерени на почетку и после првог и четвртог месеца. За процену психолошког теста коришћена је Бекова скала депресије и безнађа BDI, а за анксиозност STAI. Статистички значајно побољшање симптома је почело у првом месецу у смислу депресије, а побољшање анксиозности је детектовано касније (153).

Постоје многе студије о утицају психичких фактора код болесника с акнама. Пријављени су у међународној медицинској литератури и описују квалитет живота као релевантан клинички исход(154,155).

У једну студију је било укључено 98 пацијената. На крају терапије исотретиноином побољшан је квалитет живота оба пола. Помоћу BDI, 48% је имало симптоме благе депресије пре почетка лечења, а након лечења, депресивни симптоми су били увећани. Закључак ове студије је био да је исотретиноин побољшао квалитет живота, иако је код болесника депресија у знатној мери била наглашена (156).

У задњих неколико година се пријављују негативни ефекти исотретиноина: депресија и суицид, инфламаторна болест црева и тератогено дејство. Међутим, исотретиноин остаје као изузетно ефикасан лек за тешке нодулоцистичне акне(157).

Као један од закључка у овој дискусији, али и према резултатима ове студије, произлази јасна потреба да се у раду с пацијентима који имају акне уз дерматолошки аспект болести одреде и психолошке последице.

Код болесника с акнама неопходан је интердисциплинарни приступ дерматолога, психолога и по потреби психијатра. Дерматолошка терапија сама по себи није довољна, па пацијенту мора да се помогне у решавању емоционалних тешкоћа.

Иако је добро познато да психијатријски симптоми могу да се развију при терапији кортикостероидима, природа тог односа је слабо позната. Психијатријски симптоми се јављају рано у току стероидне терапије. Психијатријска нежељена дејства код 14 болесника третираних кортикостероидном терапијом пријављена су 1982.године(158).

У нашем истраживању, након два месеца примене кортикостероидне терапије, дошло је до погоршања степена депресије мерена ММПИ упитником.

Кортикостероиди се користе од 1950. године као антиинфламаторно и имуносупресивно средство за лечење астме, алергија, реуматоидног артритиса и код дерматолошких поремећаја. ГС имају три главна механизма деловања:

1. Инхибирају синтезу инфламаторних протеина блокирајући NF- $\kappa$ B

2. Индукују експресију антиинфламаторних протеина од стране ИКВ и МАРК фосфатаза.

3. Инхибирају 5-липооксигеназу и циклооксигеназу-2. Негативна дејства у смислу психијатријских нуспојава на ЦНС су: кататонија, смањење концентрације, узнемиреност и несаница(159).

У једној студији приказано је да се психијатријски симптоми јављају као компликације током третмана кортикостероидима. Код 255 пацијената који су примали кортикостероидну терапију појавили су се: депресија, манија и ретко делиријум. Када се јављају психијатријски поремећаји, треба да се узме у обзир смањење или прекид кортикостероидне терапије(160).

И на крају, предложен је „Водич за психодерматолошке поремећаје“. Он је фокусиран на класификацију и опис садашњих препорука за третман психодерматолошких поремећаја. Претражена је литература од 1951. до 2004. године. Анксиозност, депресија и психозе су најзначајнији психијатријски нежељени ефекти при примени дерматолошке терапије. Они јесу значајни, али се јављају ређе него алергијске реакције на кожи, као резултат примене психијатријске терапије. На нека дерматолошка стања утичу и повезани психосоцијални фактори, тако да кожне болести не представљају само козметички проблем него су повезани с различитом психопатологијом. Код таквих болесника имамо потребу за биопсихосоцијалним приступом и везом између примарне здравствене заштите лекара, психијатра и дерматолога(161).

Из свега произлази да помоћу ове проспективне студије можемо да потврдимо да је потребно интердисциплинарно праћење болесника с акнама, тј. праћење психолошког статуса током терапије изотретиноином, као и примена изотретиноина и његове сигурности код тешког нодулоцистичног облика, као и других облика резистентних на другу терапију, што би довело до већег задовољства болесника, до боље сарадње, као и побољшања квалитета лечења.

## 7. ЗАКЉУЧЦИ:

- Пацијенти из експерименталне групе су били у просеку знатно старији у поређењу с контролном групом.
- У оквиру испитиваних група није било веће разлике у просечној старосној доби по полу.
- Најзаступљеније психофизиолошке дерматозе у експерименталној групи биле су *acne conglobata* код мушког, а код женског пола *acne conglobata* и *eczema generalissata*.
- *Acne conglobata* јавиле су се претежно до 20 година старости, а сви случајеви *eczema generalissata* дијагностиковани су код пацијената оба пола изнад 20 година старости.
- Најзаступљеније дерматозе у контролној групи биле су *акне вулгарис*, а следе по учесталости *acne papulopustulosa*.
- *Акне вулгарис* су сигнификантна појава до 20 година старости у контролној групи.
- *Roaccutan* је била сигнификантна терапија код особа мушког пола. Код женског пола, осим ове терапије, у једној трећини случајева примењени су системски кортикостероиди.



- Најзаступљенија терапија у контролној групи била је локална сол.клиндамицин, скинорен, бензоил-пероксид 4% , а следе по учесталости рег ос антибиотици и локална терапија, код оба пола.
- Примена *ММР* и Хамилтонове скале депресије разликују се у детектовању присуства и степена депресије код мушких особа у терапији изотретиноином.
- Постоји повезаност у примени изотретиноина након четири месеца и појаве или погоршања депресије по Хамилтоновој скали, код млађих особа мушког пола.
- Након два месеца примене кортикостероидне терапије дошло је до погоршања степена депресије(по *ММР*) код две испитанице, тако да је број особа с тешком депресијом преовлађивао након овог периода.
- *ММР*, а нарочито Хамилтонова скала, не показују статистички знатна погоршања степена депресије код женских особа након примене кортикостероида.
- У контролној групи, где су болесници лечени општом и локалном терапијом, у контролним терминима провере помоћу *ММР* и *НАМ-d* метода, није дошло до сигнификантних психијатријских нуспојава.
- Постоји сигнификантна корелативна зависност *ММР* налаза и скорa по Хамилтоновој скали у скоро свим анализама, сем код специфичних неуролошких поремећаја када је применљивост обе скале оправдана.

## 8. ЛИТЕРАТУРА

1. Strachey J. The Complete Psychological Works of Sigmund Freud: "A Case of Hysteria" "three Essays on Sexuality" and Other Works. Hew York: 2001; Vintage.
2. Engel, G.L. The need for a new medical model. A challenge for biomedicine. *Science*, 1977;19: 129-36.
3. Koblenzer, C.S. Psychosomatic concepts in dermatology. A dermatologist-psychoanalyst's viewpoint. *Archives of Dermatology*, 1983; 119:501-512.
4. Koblenzer, C.S. Cutaneous manifestations of psychiatric disease that comonly present to the dermatologist-diagnoses and treatment. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 1992; 22: 47-63.
5. Buljan, D., Situm, M., Buljan, M., Zivkovic, V.M. Dijagnostika I klasifikacija psihodermatoloskih poremećaja, 2008; 77-93,
6. Koo, J., Lebwohl, A. Psychodermatology: The mind and Skin Connection. *American Family Physician*, 2001; 11: 1873-1878.,
7. Buljan D.,Šitum M.,Buljan M., Živković M. V. Psihodermatologija, 2008; 27-29,
8. Hakano, K. Application of self control procedures to modifying type a behavior. *Psychological Resources*, 1996;46: 595.
9. Braun- Falco, O., Plewing, G., Wolf, H.H., Burgdorf, W.H.C. *Dermatology*, Second, Completely Revised Edition. Berlin: Springer ., 2000.
10. Stoudemire, A., McDaniel, J.S. Hystory, classification,and current trends in psychosomatic medicine. In: Sadock, B.J.,V.A. Sadock(eds), Kaplan@sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. Baltimore:Wiliams&Wilkins,1765/
11. Koblenzer, C.S.,Psychosomatic concents in dermatology. A dermatologist psychoanalyst's viewpoint. *Archives of Dermatology*, 1983; 119:501-512.,
12. Koblenzer, C.S. Cutaneous manifestations of psychiatric disease that commonly present to the dermatologist-diagnoses and treatment. *International Journal of*

- Psychiatry in Medicine, 1992; 22: 47-63.
13. Cotterill, J.A. Psychiatry and the skin. *British Journal of Hospital Medicine*, 1989; 42: 401-404.
  14. Buljan, D., Buljan, M., Šitum, M. Psychodermatology: A Brief Review for Clinicians. *Psychiatria Danubina*, 2005; 17: 76-83.
  15. Svetska zdravstvena organizacija. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10., 1994, Zagreb: Medicinska Naklada.
  16. Kaplan, H.I., Sadock, B.J. (ur). *Kaplan Sadock Psychiatry*. Baltimore, MD. Williams & Wilkins, 1995, 21201-2436.
  17. Strachey, J. *The Complete Psychological Works of Sigmund Freud: A case of Hysteria, Three Essays on Sexuality and Other Works*. 2001, New York: Vintage.
  18. Engel, G.L. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, 1977, 196:129-36.
  19. Papadopoulos, L., Walker, C.J. *Understanding Skin Problems*. 2003, Chichester: John Wiley.
  20. Mikulincer, M., Hachshon, O. Attachment Styles and patterns of Self-Disclosure. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1991; 61: 321-331.
  21. Volker, S., Keller, H., Lohaus, A., Cannenberg, M., Chasiotis, A. Maternal Interactive Behaviour in Early Infancy and Later Attachment. *International Journal of Behavioral Development*, 1999; 23:921-936.
  22. Lopez, F.G., Contemporary attachment theory: An introduction with implications for counseling psychology. *The Counseling Psychologist*, 1995; 23: 395-415.
  23. Main, M., Kaplan, H., Cassidy, J. Security in infancy, childhood and adulthood. A move to the level of representation. In I. Bretherton, E. Waters (eds) *Growing points in Attachment theory and research*. Monographs of the Society for Research in Child Development, 1985; 50:66-104.

24. Bowlby, j. Attachment and loss. Vol. 1:Attachment, 1982, New York: Basic Books.
25. Egeland, B., Farber, E. Infant-mother attachment. Factors related to its development and changes over time. Child Development, 1984; 55: 753-771.
26. Ainsworth, M.D.S., Blehar, M.C., Waters, E., Wall, S. Patterns of Attachment: A psychological study of the atrange situation. Hillsdale, 1978, HY:Erlbaum.
27. Bowlby, J. Attachment and loss. Vol. 2 . separation, 1973, New York: Basic Books.
28. 28.Daud,L.R., Garralda, M.E., David, T.J. Psychological adjustment in preschool children with atopic eczema. Archives of Disease in Childhood, 1993; 6:, 670-76.
29. Gupta, M., Gupta, A., Psychodermatology: An update. Journal of the American Academy of Dermatology, 1996; 34: 1030-1046.
30. Absolon, C.M., Cottrell, D. Eldrige, S. M. , Glover, M.T., Psychological disturbance in atopic eczema: the extent of the problem in school-aged children. British Journal of Dermatology,1997;137: 241-8.
31. Weiss, J.S. Curent opinions for the topical treatment of acne vulgaris. Pediatric Dermatology,1997; 137: 480-8.
32. Krowchuck, d.P. Managing acne in adolescent. Pediatric Clinics of Horth America,2000; 47: 841-57.
33. Kellet, S. C., Gawkrodger, D.J. The psychological and emocional impact of acne and the effect of issotretinoin . British Journal of Dermatology, 2000; 139:846-50.
34. Gupta, M,A,, Gupta, A.K. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. British Journal of Dermatology 1998; 139: 846-50.
35. Shuster, S., Fisher, G. H., Haris, E- The effect of skin disease on self image. British Journal of Dermatology, 99:18-9.

36. Krowchuk, D. P., Stancin, T., Keskinen, R. The psychosocial effect of skin acne in adolescents. *Pediatric Dermatology*, 1991; 8: 332-8.
37. Kellet, S.C., Gawkrödger, D. J. The psychological and emotional impact of acne and effect of treatment with isotretinoin. *British Journal of Dermatology*, 1998;139: 846-50.
38. Papadopoulus, L., Bor, R. Psychological approaches to dermatology. The British Psychological Society. 1999.
39. Svetska zdravstvena organizacija . Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10. 1994, Zagreb: Medicinska naklada.
40. Američka psihijatrijska asocijacija. Dijagnostički i statistički priručnik duševne poremećaje, DSM-IV. 1996, Jastrebarsko: Naklada Slap.
41. Buljan, D., Buljan M., Šitum, M. Psychodermatology: A Brief Review for Clinicians. *Psychiatria Danubina* . 2005;17: 76-83.
42. Picardi, A., Abeni, D., Renzi, C., Braga, M., Melchi, C.F., Pasquini, P., Treatment outcome and incidence of psychiatric disorders in dermatologic out-patients. *Journal of European Academy of Dermatology and Venerology*, 2003; 17: 155-159.
43. Kotrulja, A., Tadinac Babić, M., Gregurek, R., Jokić Begić, H., Psychological aspects of psoriasis. 9th European Society of Dermatologists and Psychiatrists Congress, 2001, Barcelona.
44. Oremović, L, Kotrulja, L., Tadinac Babić, M., Poduje, S. The psychological impact of acne and quality of life. 10th EADV Congress, 2001, Minchen.
45. Nenadović M. U: Propedeutika psihijatrije psihijatrijske dijagnostike i terapije, Beograd 2004; 1: 67-71.
46. Gupta, M.A., Gupta, A.K. Psychiatric and Psychological comorbidity in patients with dermatologic disorders. *American journal of Clinical Dermatology*, 2003; 4: 833-842.

47. Russo, P.A., Ilchef, R., Cooper, A.J. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australasian Journal of Dermatology*, 2004; 45: 155-159.
48. Fortune, D.G., Main, C.J., O'Sullivan, T.M., Griffiths, C.E. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *British Journal of Dermatology* 1997;137: 755-760.
49. Koo, J., *Psychodermatology: a practical manual for clinicians. Current problems in Dermatology*, 1995; 6: 204-32.
50. Gruber, F., Kaštelan, M., Prpić Massari, L., Periš, Z. Psorijaza- autoimuna bolest kože. *Medicina*, 2006; 42: 179-86.
51. Gupta, M.A., Johnson, A.M., Gupta, A.K. The development of an acne quality of life scale: reliability, validity, and relation to subjective acne severity in mild to moderate acne vulgaris. *Acta Dermato-Venerologica*, 1998; 78: 451-456.
52. Gupta, M.A., Gupta, A.K. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 1998; 139: 846-850.
53. Tadinac Babić, M., Jokić-Begić, H., Hromatko I., Kotrulja, L., Lauri-Korajlija, A. Hronična bolest, depresivnost i anksioznost. *Socijalna Psihijatrija*, 2006; 34:169-174
54. Kaplan, H.I., Sadock, B.J. *Priručnik kliničke psihijatrije*, 1997, Jastrebarsko: Naklada Slap.
55. Gupta, M.A., Gupta, A.K., Schork, H.J., Ellis, C.H. Depression modulates pruritus perception. A study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosomatic Medicine*, 1994; 56: 36-40.
56. Ullman, K.C., Moore, R.W., Reidy, M. Atopic eczema: a clinical psychiatric study. *Journal of Asthma Research*, 1977; 14: 91-99.
57. Koblenzer, C.S., Koblenzer, P.J. Chronic intractable atopic eczema. *Archives of Dermatology*, 1988; 124: 1673-1677.
58. Koo, J.Y.M., Shellow, W.V., Hallman, C.P., Edwards, J.E. Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders. *International journal of*

- Dermatology, 1994; 33: 849-850.
59. Ruiz-Doblado, S., Carriozosa, A., Garcia Hernandez, M.J. Alopecia areata. Psychiatric comorbidity and adjustment to illness. International Journal of dermatology, 2003; 42:434-437.
  60. Stoudemire, A., McDaniel, J.S. History, classification and current trends in psychomatic medicine: in Sadock (eds), Kanlan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 7th ed. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 1765.
  61. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snock FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus A meta-analysis, Diabetologia, 2006, 49(5):837-45.
  62. Gouzaler HM, Vega WA, Williams DR, et al. Depression care in the United States too little for too few. Arch. Ge. Psychiatry 2010, 67(1):37-46.
  63. APA, Practice Guideline for the Treatment of Patient with major Depressive Disorder (3rd edit), American Psychiatric Association available at ([www. psych. org/guidelines/mdd](http://www.psych.org/guidelines/mdd) 2010) October 13, 2010.
  64. Pagura J., Fottt S., Katz LY, Sareen J. Help seeking perceived need for mental health care among individuals in Canada With suicidal behaviors, Psych. Serv. Jul 2009, 60(7): 943-9.
  65. August J., Augst F., Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder J Clin Psychiatry, 1999, 60, Suppl: 57-62.
  66. Harwitz D., Ravizza L. Suicide and Depression Emerg. Med. Clin North Am. May 2000; 18 (2): 263-71.
  67. Oquendo MA, Malone WM, Mann JJ. Suicide risk factors and prevention in refractory major depression. Depress Anxiety 1997;5(4).202-11.
  68. Osvalth P, Voros V, Fevets S. Life events and psychopathology in a group of suicide attempters. Psychopathology Jan-Feb. 2004; 37(1):36-40.
  69. Verona E, Sachs-Ericsson N, Joiner TE. Suicide Attempts associated with externalizing psychopathology in an epidemiological sample . Am J Psychiatry Mar

- 2004, 161(3):441-51.
70. Krishnan V, Hestler EJ, The molecular neurobiology of depression Nature Oct 16 2008; 455(7218):894-902.
  71. Stam AH, de Vries B, Janssens AC, Vanmolkot KR, Aulchenko YS, Henneman D. Shared genetic factors in migraine and depression :evidence from a genetic isolate Neurology; jan 26 2010; 74(4):288-94.
  72. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Steiggen T, Cuijpers P, Penninx BW et al. Overweight, Obesity, and depression a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies Arch Gen. Psychiatry Mar 2010, 67(3):220-9.
  73. Poli F, Dreno B, Verschoores A. An epidemiological study of acne in female adults:results of a survey conducted in France. JEADV 2001; 15:541-5.
  74. Stern RS; Dermatologists and Office-based care of dermatologic disease in the 21st century. J Invest Dermatol symp Proc 2004; 9:126-30.
  75. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis C. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: a community –based study. J Invest Dermatol 2009; 129:2136-41.
  76. Evans DM, Kirk KM, Hyholt DR, Novac C, Martin HG. Teenage acne is influenced by genetic factors. Br. J Dermatol 2005;152:579-81.
  77. Balanger F, Bandry P, H’Cuyen JM, Khammari A, Dreno B. Heredity: a prognostic factor for acne. Dermatology 2006; 212:145-9.
  78. Degitz K, Placzek M, Borelli C. Pathophysiology of acne. JDDG 2007;4(5):316-23.
  79. Paraskevidis A, Drakoullis H, Roots I, Orfanos CE, Zouboulis CC. Polymorphism in the human cytochrome P-450 1 A1 gen (CYP 1 A1) as a factor for developing acne Dermatology 1998; 1996:171-5.
  80. Yong ELL, Im J, Qi W. Molecular basis of androgen receptor diseases. Ann Med 2000; 32:15-22.



81. Dejanović L, Relić M, Radević T, Nenadović M. Praxis medica, 2008; 36(1-2):99-101.
82. Leyden JJ, A Review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2003; 49:S200-S210.
83. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in Retinoid therapy for acne Dermatol Ther 2006;19:272-9.
84. Layton AM, Dreno B, Gallnick HM. A Review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20:773-6.
85. Kerkhof PCM, Kleinpenning MM, De Jong EMG. Current and future treatment options for acne. J Dermatol Treat 2006, 17: 198-204.
86. Clark SM, Cunliffe WJ. Acne flare and isotretinoin –incidence and treatment- Br J Dermatol. 1995; 133:26.
87. Layton AM, Knaggs H, Taylor J. Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later: a safe and successful treatment . Br J Dermatol 1993; 129: 292-6.
88. Tekin HS, Ozdolap S, Sarikaya S. Bone mineral density and bone turnover markers in patients receiving a single course of isotretinoin for nodulocystic acne. Int J Dermatol 2008, 47:622-5.
89. Berbis P. Retinoid drug; interactions Ann Dermatol Venereol 1991;118:271-2.
90. Marsden JR, Effects of isotretinoin on carbamazepin pharmacokinetics. Br J Dermatol. 1998; 119:403-404.
91. Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. Cutis.1995; 55:165-8.
92. O Donel J. Polar hysteria an expression of hypervitaminosis A Am J Ther 2004; 1:507-16.
93. Koutaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P i sar. Isotretinoin and psychopathology: a review A un Gen Psychiatry 2004; 8:2-9.

94. Chytil F, Oug DE. Cellular retinal and retinoic acid-binding proteins in vitamin A action. *Fed Proc* 1979; 38: 2510-8.
95. Strahan JE, Raimes S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects. *Int J Dermatol* 2006; 45: 789-99.
96. Farrel LW, Straus JS, Stramierra AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple dose trial. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:602.
97. Tsukada, Schroder M, Roos TC, I sar. 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective isomerisation to all-trans retinoic acid and binding to retinoic acid receptors. *J invest Dermatol* 2000; 115:321-7.
98. Hotuljac LJ. Poremećaji raspoloženja, *Medicus* 1998; 7:59-90.
99. Kaplan HI, Sadock BJ, Greb JA. *Synopsis of Psychiatry*, seventh edition, Williams and Wilkins, Baltimore ; 1994.
100. Karadaglić Đ. Sistemski glukokortikoidi. *Dermatovenerologija* 2000; 39:2241-3.
101. Capell. H. Selected side-effects. Steroid therapy and osteonecrosis. *Prescribers. J.* 1992; 32:32-4.
102. O'Byrne S, Feely J, Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetics (part 1). *Drugs* 1990; 40:6-18.
103. Gibberd b. Drug-induced benign intracranial hypertension. *Prescribers J* 1991; 31: 118-21.
104. Guslandi M, Tittobello A. Steroid ulcers : a myth revisited. *Br Med J* 1992; 304:665-6.
105. Hughes IA. Steroids and growth. *Br Med J* 1987; 295:683-4.
106. Durrington PH. Secondary hyperlipidaemia. *Br Med Bull* 1990. 46:1005-24.
107. Mitchell DM, Collins JV. Do corticosteroids really alter mood? *Postgrad Med J* 1984; 60:467-70..

108. Sultzer DL, Cummings JL. Drug –induced mania-causative agents, clinical characteristics and management: a retrospective analysis of the literature. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989; , clinical characteristics and management: a retrospective analysis of the literature. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989; 4: 127-43.
109. D'Orban PT. Steroid-induced psychosis. *Lancet* 1989;2:694.
110. Butcher DL, Sahn SA. Epidural lipomatosis .a complication of corticosteroid therapy *Ann Intern Med* 1979; 98:60.
111. Hakashima Y, Howard JM. Drug –induced acute pancreatitis.*Surg Ginecol Opstet* 1977; 145:105-9.
112. Biro M, Berger J. Praktikum za primenu i interpretaciju MMPI, Beograd, 2002; 1:35-40.
113. The Hamilton Depression Rating Scale, *Journal of Operational psichiatty*, 1979;10(2):149-165.
114. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermato-endocrinol* 2009; 19:272-9.
115. Cyrulnik AA, Viola KV, Gewirtzman AJ,Cohen CR. High-dose isotretinoin in acne vulgaris : improved treatment outcomes and quality of life. *J Dermatol* 2012; 51: 1123-1130.
116. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG: A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin, Department of Dermatology, University of Ericyes, School of Medicine, Kayseri, Turkey. Dostunno na [ferhbas@erycyes.edu.tr](mailto:ferhbas@erycyes.edu.tr).
117. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review; 2005; 24(2): 92-102.
118. Wisowski DK, Pitts M, Beitz J. Depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *H Engl J Med* 2001; 344: 460.
119. Meyskens FL,Short clinical reports. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 732.

120. Hazen PG, Carney JE, Walker AE. Depression –a side effect of 13-cis retinoid acid therapy J Am Acad Dermatol 1983; 9: 278-9.
121. Barak Y, Wohl Y, Greenberg Y, Bardayah Y, Friedman T, Shoval G, Knobler HY. Affective psychosis following Accutane treatment. Int Clin Psychopharmacol. 2005; 20(1):39-41.
122. Hg CH, Tam MM, Hook JJ. Acne, isotretinoin treatment and acute depression. World J Biol Psychiatry 2001; 2(3): 159-61-
123. La Placa M. Acute depression from isotretinoin. Another case. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19(3):387.
124. Duke EE, Guenther L. Psychiatric reactions to the retinoids Can J Dermatol 1993;5:467.
125. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY i sar. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients J Dermatol 2009;36(5):255-61.
126. Serrano A, Rodriguez I, Linares M. i sar. Isotretinoin and depression: a fact? Acta Derm Sifiliogr 2003; 94: 535-8.
127. Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR i sar. Acute depression and isotretinoin . J Am Acad Dermatol 1990;22: 1112-4.
128. Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne:prospective evaluation of adverse events. J Cutan Med Surg. 2000 ; 4: 66-70.
129. Šimić D, Šitum M, Letica E, Penavić JZ, Živković MV, Tomić T. Psychological impact of isotretinoin treatment in patients with moderate and severe acne. Coll Antropol 2009; 33(2):15-9.
130. Stoudemire A, McDaniel JS. Psychological factors affecting medical condition. Chapter 25. In: Kaplan HI, Sadock B(ed). Comprehensive textbook of psychiatry, Seventh edition in CD-ROM, Philadelphia, Williams&Wilkins, 2000.
131. Dejanović L, Relić M. Uticaj udruženih psihosomatskih faktora na kliničku sliku acne vulgaris. Praxis Medica, 2014; 43(4):47-51.

132. Saif AA, Khalid SA, Sami ASA, Khalid AMA. Prevalence of depression among acne patients in King Faisal Hospital and King Abdulaziz Hospital in Makkah, Saudi Arabia dostupno na badran 234@hotmail.com(09.07.2014)
133. Department of Clinical Psychology, Keresforth Centre, Barnsley S70 GRS,UK. [Stephen.Kelet@bartisley.nhs.uk](mailto:Stephen.Kelet@bartisley.nhs.uk).
134. Joy P.S. Wong, Sunita M. Stewart S.Y.Ho, Uma Rao and T.H. Lam, Department of Community Medicine, University of Hong Kong, 21 Road, Pokfulam, Hong Kong. Available online 2 March 2005.
135. Peter R. Hull, Carl P'Arcy. Acne, Depression and Suicide. *Dermatologic Clinics*. 2005,(23);4:665-674.
136. Kelet S, Gilbert P. Acne : a biopsychosocial and evolutionary perspective with a focus on shame. *Br J Health Psychology* 2001 ;6(1):1-24.
137. Gupta MA, Gupta AK, Shork HJ, Ellis CH, Voorhees JJ. Psychiatric aspects of the treatment of mild to moderate facial acne. Some preliminary observations. *Int J Dermatol* 1990; 29:719-21.
138. Grahame V, Dick DC, Morton CM i sar. The psychological correlates of treatment efficacy in acne. *Dermatol Psychosom* 2002; 3(3):119-25.
139. Newton JN, Mallon E, Klassen A i sar. The effectiveness of acne treatment: an assessment by patients of the outcome of therapy *Br J Dermatol* 1997;137:563-7.
140. Ha Ch, TAM MM, Celi E i sar. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy *Australas J Dermatol* 2002; 43:262-8.
141. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol* 2009, 48(1):41-6.
142. Uhlenhake F, Yentzer BA, Feldman AR. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. *J Cosm Dermatol* 2010; 9:59-63.

143. Fried RG, Gupta MA, Gupta AK. Depression and skin disease. *Dermatol Clin* 2005;23:657-64.
144. Jisk SS, Kremers HM, Vasilakis Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide- *Arch Dermatol* 2000;136:1231-6.
145. Niemeier V, Kupfer J, Demmelbauer-Ebner M, Stangier U, Effendy I, Gieler V. Coping with acne vulgaris. Evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne. *Dermatology* 1998;1996:108-15.
146. Haider A, Shaw CJ. Treatment of Acne vulgaris. *JAMA* 2004; 292(6):726-33.
147. Klassen AF, Newton JN, Mallon e. Measuring quality of life in people referred for specialist care of acne: comparing generic and disease-specific measures *JAM Acad Dermatol* 2000;43:229-33.
148. Cotteril JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatology patients. *Br J Dermatol* 1997; 137: 246-50.
149. Goodman GJ. Post-acne scarring: a short review of its pathophysiology *Australas J Dermatol* 2001; 42:84-90.
150. Azoulay L, Blais L, Koren G, Le Lorier J, Berard A, Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):526-32.
151. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first –line therapy facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(1):24-30.
152. Tan JK, Vassey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. *JAM Acad Dermatol* 2001; 44:439-45.
153. Kellett SC, Gawkrödger DJ. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideations in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 2005; 5(6):484-8.

154. Bordag KE, Gulzeren S, Guven F, Cam B. Evaluation of depressive symptoms in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatol Treat* 2009; 20(5):293-6.
155. Kamamoto CdeS, Hassun KM, Bagatin E, Tomimori J. Acne-specific quality of life questionnaire (Acne-qol): translation, cultural adaptation and validation into Brazilian-Portuguese language. *Au Bras Dermatol* 2014; 89(1): 83-90.
156. Fakour Y, Noormohammadpour P, Ehsani AH, Makhtari L, Khosrovanmehr N, Hoseini Nerhad SZ. The effect of isotretinoin (roaccutane) therapy on depression and quality of life of patients with severe acne. *Iran J Psychiatry* 2014; 9(4):237-40.
157. Wolverson SE, Harper JC. Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14(2):71-6.
158. Lewis Da, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. *J Affect Disord* 1983;5(4):319-32.
159. Ciriaco M, Ventrice P, Russo G I sar. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(1):S94-8.
160. Suwalska A, Lojko D, Rubakowski J. Psychiatric complications of glucocorticoid treatment. *Psychiatr Pol.* 2002;36(2):271-80.
161. Jafferany M. Psychodermatology: a guide to understanding common psychocutaneous disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9(3):203-13.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Лидија Дејановић

број индекса 609/69

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

ОЦЕНА РИЗИКА ПОЈАВЕ ПСИХОПАТОЛОШКИХ РЕАКЦИЈА ТОКОМ ЛЕЧЕЊА  
ПСИХОДЕРМАТОЛШКИХ ПОРЕМЕЋАЈА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

Дејановић

У Косовској Митровици, 05.04.2015



Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Лидија Дејановић

Број индекса 609/69

Студијски програм Експериментална физиологија

Наслов рада ОЦЕНА РИЗИКА ПОЈАВЕ ПСИХОПАТОЛОШКИХ РЕАКЦИЈА  
ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ПСИХОДЕРМАТОЛШКИХ ПОРЕМЕЋАЈА

Ментор Проф. др Милијана Релић

Потписани/а \_\_\_\_\_

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

Потпис докторанда

Дејановић

У Косовској Митровици, 05.04.2015

Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ОЦЕНА РИЗИКА ПОЈАВЕ ПСИХОПАТОЛОШКИХ РЕАКЦИЈА ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ПСИХОДЕРМАТОЛОШКИХ ПОРЕМЕТАЈА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

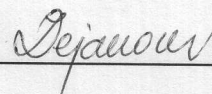
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда



У Косовској Митровици, 05.04.2015.