

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13. 06. 2016. godine, za ocenu završene doktorske disertacije broj 5940/5 pod nazivom „Faktori rizika za nastanak alopecije areate i uticaj bolesti na kvalitet života“, kandidatkinje dr Jelena Peri , zaposlene na Klinici za dermatovenerologiju KCS u Beogradu, imenovana je Komisija u sastavu:

1. Doc. dr Dušan Škiljevi , dermatovenerolog, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Nataša Maksimovi , epidemiolog, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Biljana Koci , epidemiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu.

Mentor doktorske disertacije je prof. dr Slavenka Jankovi , epidemiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u penziji

Komentor je prof. dr Ljiljana Medenica, dermatovenerolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Nakon detaljnog pregleda doktorske disertacije, konsultacija sa mentorom, komentorom i kandidatkinjom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, članovi Komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Faktori rizika za nastanak alopecije areate i uticaj bolesti na kvalitet života“ sadrži sedam poglavlja: Uvod, Ciljevi, Metod, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. Disertacija je napisana na 117 strana i sadrži 25 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o Komisiji i priloge.

UVOD se sastoji iz pet delova. U prvom delu su prikazane epidemiološke karakteristike obolelih od alopecije areate (AA). Drugi deo se odnosi na patogenezu i kliničke karakteristike bolesti. U trećem delu su prikazani faktori rizika za nastanak alopecije areate, dok su u četvrtom delu opisani komorbiditeti koji se javljaju udruženo sa alopecijom areatom. Peti deo je posvećen

kvalitetu života kod obolelih od AA, sa posebnim osvrtom na istorijat globalnog koncepta kvaliteta života, definisanje pojma kvaliteta života povezanog sa zdravljem i vrste mernih instrumenata koji se koriste u merenju kvaliteta života, ukljuuju i njihove prednosti i ograničenja.

CILJEVI su jasno definisani. Prvi cilj se odnosi na ispitivanje značajja stresogenih životnih događaja, emocionalnih veza sa bliskim osobama i socijalne podrške u nastanku alopecije areate, drugi na procenu kvaliteta života obolelih od AA i njegovo poređenje sa kvalitetom života osoba iz opšte populacije i obolelih od drugih kožnih bolesti, treći na merenje kvaliteta života obolelih od alopecije areate unutar podgrupa sa različitom težinom bolesti i njihovo međusobno poređenje, četvrti na procenu uticaja komorbiditeta na kvalitet života obolelih od alopecije areate, a peti na ispitivanje validnosti i pouzdanosti upitnika primenjenih za merenje kvaliteta života.

METOD. U ovom poglavlju je navedeno da je istraživanje sprovedeno na Klinici za dermatovenerologiju KCS u Beogradu, u periodu od aprila 2012. do juna 2013. godine, uz prethodno odobrenje Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i pismenu saglasnost svih ispitanika. Poglavlje je sastavljeno iz 3 dela. U prvom delu su prikazani dizajn istraživanja, izbor ispitanika, uz detaljan pregled i opis instrumenata primenjenih u ispitivanju faktora rizika za nastanak AA, kao i na inostrano skoriranje primenjenih upitnika. U ovom delu je precizno i slikovito objašnjen način izražavanja procentualnog gubitka kose primenom SALT skora, koji se koristi kao klinički parametar u proceni težine oboljenja. U drugom delu je predstavljen dizajn studije, izbor ispitanika, kao i detaljan opis načinom skoriranja generičkog SF-36 upitnika i 2 upitnika specifična za kožne bolesti (DLQI i Skindex-29), koji su korišćeni u proceni kvaliteta života obolelih od alopecije areate. Svi anketni upitnici primenjeni u istraživanju se nalaze u prilogu teze. U trećem delu su adekvatno predstavljene statističke metode korišćene u istraživanju. Kontinuirane varijable su prikazane kao srednje vrednosti i standardne devijacije, dok su kategorijske varijable prikazane kao brojevi i procenti. Nivo statističke značajnosti od 0,05 korišćen je u svim statističkim testovima. Statistička analiza podataka rađena je uz pomoć statističkog programa za socijalne nauke – SPSS, verzija 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

REZULTATI su prikazani na 35 strana i odražavaju postavljene ciljeve. Predstavljene su u dva dela. Prvi deo se odnosi na ispitivanje faktore rizika u nastanku alopecije areate. U njemu su prezentovane osnovne socio-demografske karakteristike ispitanika uključenih u studiju slučaja i kontrola, kliničke karakteristike obolelih od AA, prisustvo komorbiditeta kod pripadnika obe ispitivane grupe, kao i uticaj stresa (procenjen primenom Pajkelovog upitnika stresnih životnih događaja), obrazaca afektivnog vezivanja u partnerskim odnosima (procenjen primenom upitnika o iskustvima u bliskim vezama) i opažene socijalne podrške (procenjene primenom multidimenzionalne skale opažene socijalne podrške) u nastanku AA. U drugom delu je izvršena

procena kvaliteta života kod obolelih od alopecije areate. U njemu su prikazane osnovne socio-demografske i kliničke karakteristike obolelih od AA, socio-demografske karakteristike obolelih osoba u zavisnosti od težine kliničke slike, gubitka telesne dlake i promena na nokatnim pločama. U ovom delu su prezentovani rezultati merenja kvaliteta života obolelih od alopecije areate primenom opšteg SF-36 upitnika i njihovo poređenje sa rezultatima kvaliteta života opštih populacija Holandije i Hrvatske, srednje vrednosti skorova SF-36 upitnika kod obolelih od alopecije areate u odnosu na socio-demografske i kliničke karakteristike, kao i navike i komorbiditeti obolelih osoba. Prikazan je i kvalitet života obolelih od alopecije areate meren specifičnim upitnicima za kožne bolesti (DLQI i Skindex-29), tj. srednje vrednosti skorova DLQI i Skindex-29 kod obolelih od AA u odnosu na socio-demografske i kliničke karakteristike ispitanika, kao i u odnosu na komorbiditete. Takođe su prikazani rezultati multiple linearne regresione analize skorova dimenzija SF-36, DLQI i Skindex-29 upitnika (ukupno 17 modela) u odnosu na pol, uzrast, trajanje bolesti i težinu alopecije areate procenjenju primenom SALT skora. U ovom delu je predstavljena i korelacija između u sva tri upitnika primenjenih u proceni kvaliteta života, kao i poređenje kvaliteta života obolelih od alopecije areate sa kvalitetom života obolelih od atopijskog dermatitisa, psorijaze i onihomikoze. Rezultati su prezentovani u 25 tabela, koje prati narativni deo u kome su opisani najznačajniji rezultati na jasan i koncizan način. U ovom delu su dati jasni odgovori na postavljene ciljeve.

U poglavlju **DISKUSIJA**, na sveobuhvatan i detaljan način povezani su dobijeni rezultati sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, izneti su zaključci i pretpostavke koji su, uglavnom, u skladu sa rezultatima većine publikovanih studija koje su se bavile ovom problematikom. U ovom poglavlju je, na osnovu podataka iz literature i dobijenih rezultata, ukazano na blisku povezanost CNS-a i kože i na potencijalni značaj stresogenih životnih događaja u nastanku AA, kao i na neophodnost sprovođenja daljih istraživanja kojima bi se procenio modulatorni efekat karakteristika ličnosti na nastanak bolesti u uslovima pojačanog stresa. Takođe, istaknut je presudan uticaj individualne percepcije bolesti u narušavanju kvaliteta života obolelih od alopecije areate, objašnjeni su razlozi neadekvatne i prenaplašene emocionalne reakcije pacijenta na prisutni estetski nedostatak i predložena strategija kojom bi se obezbedio potpun uvid u potencijalne psihosocijalne komplikacije AA, uz posebno ukazivanje na važnost pružanja blagovremene i adekvatne podrške ovim pacijentima. U ovom delu su navedene prednosti i nedostaci sprovedene studije, sa kritičkim osvrtom na ograničenja prezentovanog istraživanja.

U poglavlju **ZAKLJUČCI**, navedeni su najznačajniji zaključci koji su u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA**, navedeno je 239 bibliografskih jedinica iz stranih i domaćih publikacija. Literatura je adekvatna i savremena. Reference su citirane harvardskim stilom.

B. Opis postignutih rezultata

Istraživanje je pokazalo da oboleli od AA imaju statistički značajno veći prosečan broj stresnih životnih događaja u godini koja je prethodila nastanku bolesti u odnosu na kontrolnu grupu. Oboleli od AA su prikazali manji stepen izbegavanja bliskih odnosa u poređenju sa kontrolnim ispitanicima, dok se u pogledu stepena anksioznosti u bliskim vezama i ličnog doživljaja podrške od strane bliskih osoba ispitivane grupe nisu značajno razlikovale. Utvrđeno je, takođe, da se prisustvo AA negativno odražava na kvalitet života obolelih osoba, ali u manjem stepenu u poređenju sa psorijazom, atopijskim dermatitisom i onihomikozom. Prema rezultatima ovog istraživanja, težina bolesti (procenjena SALT skorom) bila je značajno povezana samo sa domenima DLQI upitnika dnevna aktivnost i terapija, kao i sa domenom socijalno funkcionisanje Skindex-29 upitnika. Između težine bolesti i dimenzija SF-36 upitnika nije uočena značajna korelacija. Oboleli od AA sa pridruženom depresijom, u poređenju sa ispitanicima bez ovog komorbiditeta, imali su lošiji kvalitet života u domenima fizičkog funkcionisanja, emocionalne uloge, vitalnosti i socijalnog funkcionisanja (dimenzije SF-36 upitnika), kao i u skoro svim domenima DLQI i Skindex-29 upitnika. Pridružena anksioznost bila je udružena sa smanjenjem kvaliteta života obolelih u većini SF-36 dimenzija, ali nije imala uticaja na subskele upitnika specifičnih za kožne bolesti (DLQI i Skindex-29). Evaluacija srpskih verzija sva tri primenjena upitnika ukazala je na njihovu pouzdanost i validnost u merenju kvaliteta života obolelih od AA.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature

Istraživanja ove doktorske disertacije i njeni rezultati dovode do zaključka da pojačan psihološki stres povećava rizik za nastanak i egzacerbaciju AA, pošto su oboleli od AA imali 1,23 puta veći prosečan broj ukupnih stresnih životnih događaja u godini koja je prethodila nastanku bolesti u odnosu na ispitanike kontrolne grupe. Ovi rezultati govore u prilog uverenju većine pacijenata (76,9%), obuhvaćenih studijom Firooz i saradnika (2005), da je stres značajan faktor u nastanku AA i u skladu su sa rezultatima većine drugih istraživača koji su ispitali istu problematiku (Manolache i Benea, 2007; Taheri i saradnici 2012). Procenom i poređenjem obrazaca afektivne vezanosti u partnerskim odnosima u ovom istraživanju nije uočena značajna razlika u skorovima anksioznosti u bliskim odnosima između studijske i kontrolne grupe, što odgovara prethodno publikovanim rezultatima Picardija i saradnika (2003). Međutim, za razliku od Picardija i saradnika (2003), koji su zapazili povećan nivo izbegavanja u bliskim odnosima, u grupi obolelih od AA, u ovoj disertaciji je zapažen manji stepen izbegavanja u partnerskim odnosima u poređenju sa kontrolnim ispitanicima. Posmatrajući percepciju socijalne podrške od strane prijatelja, porodice i drugih za ispitanike bitnih osoba, kod obolelih od AA registrovani su niži skorovi opažene socijalne podrške u odnosu na pripadnike kontrolne grupe, ali ni u jednoj od pomenutih dimenzija nije uočena statistički značajna razlika između dve posmatrane grupe ispitanika. Dobijeni rezultati

su u saglasnosti sa prethodno publikovanom studijom u kojoj su se autori bavili ovom problematikom (Picardi i sar, 2003) koji su, takođe, uočili izvesnu povezanost AA i neadekvatne socijalne podrške. Ispitujući kvalitet života obolelih od AA, ovim istraživanjem je, primenom jednog opšteg i dva upitnika specifična za kožne bolesti, potvrđen negativan uticaj AA na kvalitet života obolelih, što je u skladu sa ranije publikovanim studijama (Masmoudi i sar., 2013; Dubois i sar., 2010; Al-Mutari i Eldin, 2011; Güleç i sar., 2004). Rezultati ove studije dodatno podržavaju zaključak brazilskih autora da, uprkos kulturološkim razlikama među ispitanicima, obolevanje od AA značajno utiče na svakodnevni život obolelih u svim geografskim područjima (De Hollanda i sar., 2014). Primenom opšteg SF-36 upitnika, oboleli od AA su prikazali bolji kvalitet života u odnosu na pacijente obolele od psorijaze iz Srbije i Crne Gore (sve dimenzije SF-36 upitnika, osim domena mentalno zdravlje) i atopijskog dermatitisa pacijenata iz Srbije (sem za domen opšte zdravlje), što je u saglasnosti sa rezultatima studije sprovedene u Francuskoj (Dubois i sar., 2010), kao i sa rezultatom metaanalize Rencza i saradnika (2016). Oboleli od AA su imali bolji kvalitet života i u odnosu na obolele od onihomikoze, što prema dostupnim podacima iz literature, nije bio predmet ranijih istraživanja. Prema rezultatima ove studije, težina bolesti, procenjena SALT skorom je bila statistički značajno povezana sa domenima DLQI upitnika dnevna aktivnost i terapija, kao i sa domenom socijalno funkcionisanje Skindex-29 upitnika, dok u odnosu na dimenzije SF-36 upitnika nije zapažena značajna korelacija. Masmoudi i saradnici (2013) su, takođe, uočili povezanost između težine kliničke slike i lošijeg kvaliteta života, prvenstveno za domene koji se odnose na psihološke i socijalne aspekte života obolelih, dok su Dubois i saradnici (2010) zaključili da je klinički procenjena težina bolesti slabo povezana sa kvalitetom života, čak i kada se on procenjuje pomoću senzitivnih dermatološki-specifičnih instrumenata. Nedostatak konzistentnosti u rezultatima poređenja kvaliteta života obolelih od AA između podgrupa sa različitim stepenom kliničkih manifestacija potvrđuje zaključak Reida i saradnika (2012) da težina AA nije pouzdan prediktor u proceni kvaliteta života obolelih osoba. Ovaj zaključak govori u prilog teoriji po kojoj težina bolesti procenjena od strane lekara ne mora uvek da reflektuje lični doživljaj pacijenta (Reid i sar., 2012). Prisustvo pridružene depresije u ovoj studiji pokazalo je značajan uticaj na nekoliko dimenzija SF-36 upitnika, kao i na skoro sve domene dermatološki-specifičnih instrumenata za procenu kvaliteta života, dok je pridružena anksioznost povezana sa nekoliko domena SF-36 upitnika (uključujući i emocionalnu ulogu i socijalno funkcionisanje), ali bez značajnijeg uticaja na kvalitet života procenjen primenom upitnika specifičnih za kožne bolesti. Dobijeni rezultati su u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da se prisustvo pridružene anksioznosti i depresije negativno odražavaju na kvalitet života obolelih od AA (Biglic i sar., 2014; Ghajarzadeh i sar., 2012; Sampogna i sar., 2004). Postojanje psihijatrijskih komorbiditeta, prema istraživanju Ruiz-Doblada i saradnika (2003), značajno doprinosi lošem prilagođavanju pacijenta na prisustvo AA, što za

posledicu ima sniženje kvaliteta života obolelih, ali i u onim domenima dermatološki-specifičnih upitnika na koje AA inače nema bitnijeg uticaja (kao npr. domen simptomi – Skindex-29) (Sampogna i sar., 2004).

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo teze:

1. Janković S, Peri J, Maksimović N, Čirković A, Marinković J, Janković J, Reljić V, Medenica L (2016). [Quality of life in patients with alopecia areata: a hospital-based cross-sectional study](#). J Eur Acad Dermatol Venereol; 30: 840–846. IF 2,826.

E. ZAKLJUČAK (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Medicinski posmatrano, AA se najčešće smatra dermatološkim problemom od malog značaja, zbog čega često izostaje adekvatan uvid lekara u stepen mogućih psihosocijalnih konsekvenci koje mogu nastati kao posledica bolesti. Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju originalan naučni doprinos boljem razumevanju negativnog uticaja AA na različite aspekte svakodnevnog života, nezavisno od težine kliničke slike i posledičnog estetskog nedostatka. Poseban značaj ove studije je u podizanju svesti zdravstvenih radnika o mogućem raskoraku između subjektivne percepcije pacijenta i objektivnih indikatora težine AA, uz ukazivanje na mogućnost pojave upadljivih psiholoških poremećaja, ali i kod osoba sa klinički blagim formama bolesti. Pošto je tok AA u velikoj meri nepredvidljiv, a terapija, naročito u teškim formama oboljenja, prilično neefikasna, studija posebno naglašava značaj blagovremenog prepoznavanja potencijalnih psihosocijalnih problema, uz isticanje neophodnosti multidisciplinarnog pristupa u terapiji ove grupe pacijenata. Time, ovo istraživanje otvara jednu potpuno novu dimenziju sagledavanja opterećenja uzrokovano ovom bolešću, koje je potrebno uzeti u obzir u planiranju i evaluaciji terapije. Studija, takođe, ukazuje na značajan uticaj stresa u nastanku AA, ističući i potrebu za daljim ispitivanjem povezanosti karakteristika ličnosti i socijalne podrške sa povećanom individualnom osetljivošću na stresogene stimulse.

Prema našem saznanju, ovo je prvo istraživanje koje se odnosi na ispitivanje faktore rizika za nastanak AA i uticaj bolesti na kvalitet života u Srbiji, što predstavlja dodatni naučni doprinos ove disertacije.

Doktorska disertacija dr Jelene Peri , pod nazivom „Faktori rizika za nastanak alopecije areate i uticaj bolesti na kvalitet života“, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim ciljevima, adekvatno osmišljenom metodu, precizno iznetim i sistemati no prikazanim rezultatima istraživanja, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima, ispunjava sve kriterijume kvalitetnog nau nog rada, pa Komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Jelene Peri i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu, 04. 07. 2016. godine

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Slavenka Jankovi

Doc. dr Dušan Škiljevi

Komentor:

Prof. dr Ljiljana Medenica

Doc. dr Nataša Maksimovi

Prof. dr Biljana Koci