

PROCENA KVALITETA ŽIVOTA I PSIHOSOCIJANOG FUNKCIONISANJA OSOBA SA KUTANIM OBLICIMA LUPUSA ERITEMATOZUSA

Uvod

Lupus eritematozus (LE) je hronična, inflamatorna, autoimunska bolest vezivnog tkiva koja uključuje dva oblika: sistemski LE (engl. *Systemic lupus erythematosus* – SLE) i kutani LE (engl. *Cutaneous lupus erythematosus* – CLE). Promene na koži kod kutanog LE se klasifikuju na specifične i nespecifične u zavisnosti od histopatološkog nalaza promene, odnosno prisustva limfocitnog infiltrata (eng. *band-like lymphocytic infiltrate*) u površinskom delu dermisa, nalaza poznatog kao *interface* dermatitis, koji je karakterističan za specifične promene kod CLE. U okviru specifičnih CLE promena opisuju se: akutni kutani LE (ACLE), subakutni kutani LE (SCLE) i hronični kutani LE (CCLE). Ova podela je zasnovana na morfologiji specifičnih CLE promena, a ne u odnosu na trajanje bolesti. (1)

Akutni kutani LE se obično manifestuje promenama na koži kratkog trajanja poput malarnog eritema, u sklopu SLE. Subakutni kutani LE karakteriše se promenama na koži koje duže traju u poređenju sa promenama tipičnim za ACLE i koje nemaju potencijal za stvaranje atrofije i ožiljaka. Promene kod SCLE mogu biti u vidu anularno-policikličnih ili papulo-skvamoznih (psorijaziformnih) lezija. Hronični kutani LE obuhvata sledeće forme: diskoidni LE (engl. *Discoid lupus erythematosus* – DLE) koji se manifestuje dugotrajnim, inflamatornim promenama na koži koje često dovode do ožiljaka, može biti lokalizovan, diseminovan i hipertrofičan, zatim tumidni LE (engl. *Lupus erythematosus tumidus*), Lupus panniculitis i Chilblain lupus. U specifične forme CLE spada i bulozna erupcija u okviru SLE. (1). Iako se ACLE, SCLE i CCLE opisuju kao različiti entiteti, kod pacijenata se može razviti više od jednog oblika CLE, te se CLE posmatra kao spektar. Mnogi pacijenti, prema nekim studijama i do 30%, mogu imati preklapanje između podtipova kožnog lupusa, naročito između SCLE i DLE (2). Prema podacima iz literature, 80% pacijenata sa SLE razvije promene na koži i približno 25% ima promene na koži kao prvu manifestaciju bolesti (3).

CLE je multifaktorsko oboljenje, koje nastaje usled interakcije između genetskih, imunskih faktora, kao i faktora spoljašnje sredine (1). Najznačajniji faktor spoljašnje sredine koji utiče na nastanak oboljenja je ultraljubičasto (UV) zračenje, i to UVB što indirektno potvrđuje visok nivo apoptoze keratinocita kod osoba sa LE (4). Određeni lekovi, pušenje i virusne infekcije, mogu biti okidač zapaljenskog procesa u koži koji dovodi do oštećenja ćelija bazalnog sloja epidermisa i formiranja limfocitnog infiltrata u površinskom delu dermisa, patohistološkog nalaza karakterističnog za većinu formi CLE (1).

Prevalencija CLE u svetu je oko 0,1% (5) dok se prevalencija SLE kreće od 0,03 do 0,36% (5). Incidencija SLE i kutanih oblika LE je slična (oko 4/100.000) (5,6).

Brojna istraživanja do sada su pokazala značajan uticaj bolesti kože na kvalitet života (7). Osobe sa bolestima kože nisu zabrinute samo zbog simptoma bolesti, već i zbog toga kako ih druge osobe doživljavaju. Klinički znaci CLE, kao što su ožiljci, dishromija i alopecija, su najčešće prisutni na otkrivenim delovima tela (glava, vrat). S obzirom na to da ove promene mogu biti trajne, značajno utiču na fizički izgled, ali i na to kako osoba sebe vidi, njeno samopouzdanje, razvoj osećaja nesigurnosti i stida. Promena fizičkog izgleda utiče na to kako se osoba oblači i šiša

kosu. Studije pokazuju da osobe sa bolestima kože češće imaju poremećaje raspoloženja u smislu pojave anksioznosti i depresivnosti (7). Vidljivost promena na koži može izazvati neprijatne reakcije okoline ili strah od zaraze, što dodatno doprinosi socijalnoj isključenosti ovih osoba. Ovi elementi su karakteristike stigme, koja se definiše kao ekstremno neodobravanje pojedinca na osnovu karakteristika koje se doživljavaju kao različite u odnosu na ostale članove društva (8).

LE je bolest koja zahteva dugotrajno lečenje, česte lekarske kontrole, provere laboratorijskih parametara i dugotrajnu upotrebu terapije koja može imati i neželjene efekte. Terapijski modaliteti u lečenju CLE obuhvataju lokalnu i sistemsku antiinflamatornu i imunosupresivnu terapiju (1). Zbog fotosenzitivnosti oboleli od LE moraju striktno da izbegavaju sunce, što utiče na njihove svakodnevne aktivnosti, bavljenje sportom, izbor ili promenu zanimanja, putovanja. Sa druge strane, nedovoljan boravak na suncu dovodi do nedostatka vitamina D, neophodnog za zdravlje kostiju, važnog za optimalno funkcionisanje imunskog sistema i dobro raspoloženje. Iz svih ovih razloga, osobe sa LE osećaju veliko opterećenje sopstvenim oboljenjem i imaju lošiji kvalitet života i u poređenju sa osobama sa drugim bolestima kože, kao što su akne, karcinomi kože ili alopecija (9). Socijalna podrška je važna za zdravo psihosocijalno funkcionisanje. U teškim životnim okolnostima, socijalna podrška pomaže da se osoba smiri i snažno je uključena u proces adaptacije na bolest (10).

S obzirom na mali broj studija koje se na sveobuhvatan način bave istraživanjem kvaliteta života kod osoba sa CLE, nameće se potreba za ispitivanje kvaliteta života osoba sa ovim oboljenjem.

Radne hipoteze

Očekuje se negativan uticaj kutanih oblika LE na kvalitet života povezan sa zdravljem.

Očekuje se da će se tokom perioda praćenja identifikovati demografske (uzrast, pol, stepen obrazovanja, zanimanje, bračni status, pušenje, konzumiranje alkohola), kliničke (dužina trajanja bolesti, klinički oblik CLE, CLASI skor (aktivnost i oštećenje), SLEDAI 2K, vrsta terapije, komorbiditeti) i psihosocijalne (iskustvo u bliskim vezama, opažena socijalna podrška, osećaj anksioznosti, depresivnost i stres) karakteristike ispitanika sa kutanim oblicima LE, koje će predstavljati prediktivne faktore promene kvaliteta života povezanog sa zdravljem tokom perioda praćenja od 6 meseci.

Srpska verzija upitnika za ispitivanje stigme koji će se koristiti u istraživanju je validna i pouzdana za procenu stigmatizacije kod osoba sa bolestima kože.

Ciljevi istraživanja

1. Ispitati kvalitet života osoba obolelih od svih oblika kutanog LE, kao i osoba i sa sistemskim LE koji imaju promene na koži specifične za LE na inicijalnom pregledu i nakon perioda od 6 meseci.
2. Definirati demografske, kliničke i psihosocijalne faktore koji su značajni prediktori promene kvaliteta života povezanog sa zdravljem tokom perioda praćenja od 6 meseci.

3. Ispitati validnost i pouzdanost srpske verzije upitnika za ispitivanje stigmatizacije kod pacijenata u dermatologiji.

Materijal i metode

Tip studije: prospektivna kohortna studija.

Mesto i period istraživanja: Klinika za dermatovenerologiju Kliničkog centra Srbije (KCS), u periodu od oktobra. 2024. do oktobra. 2025. godine.

Selekcija ispitanika

U studiju će biti uključeno oko 79 osoba koje imaju akutni, subakutni kutani ili hronični CLE, a koje u trenutku inicijalnog pregleda imaju promene na koži specifične za LE i koje se hospitalno leče na Klinici za dermatovenerologiju KCS.

Dijagnoza SLE biće postavljena na osnovu ACR (*American College of Rheumatology*), ili SLICC (*The Systemic Lupus International Collaborating Clinic*) ili EULAR (*European League Against Rheumatism*) kriterijuma. Dijagnoza subakutnog kutanog i hroničnog CLE biće postavljana na osnovu kliničke slike (promena na koži) i nalaza odgovarajućih autoantitela u serumu.

Kriterijumi za uključivanje u studiju biće uzrast 18-80 godina, dijagnostikovan LE sa promenama na koži i potpisan informisani pristanak ispitanika za učešće u istraživanju. Iz studije će biti isključene osobe koje imaju druge aktivne bolesti kože u vreme istraživanja i osobe koje imaju pridruženo hronično oboljenje teškog stepena.

Etička dozvola ustanove

Planirano istraživanje odobreno je od strane rukovodioca Klinike za dermatovenerologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS), broj dozvole 1193 i od strane Etičkog odbora UKCS broj dozvole: 39/27.

Instrumenti merenja

Opšti upitnik, obuhvata sociodemografske (pol, uzrast, stepen obrazovanja, zanimanje), kliničke (dužina trajanja bolesti, lična anamneza, porodična anamneza, terapija) karakteristike ispitanika, kao i o životne navike ispitanika (pušenje, konzumiranje alkohola, droge).

Kvalitet života će se ispitati upotrebom **Upitnika za kvalitet života kod osoba sa kutanim lupusom eritematodesom** (engl. *Cutaneous Lupus Erythematosus Quality of Life – CLEQoL* (11)). To je specifični upitnik za merenje kvaliteta života obolelih od kutanog oblika LE. Sastoji se od 37 izjava od kojih su 33 stavke iz specifičnog upitnika za kutani oblik LE, Skindex 29+3, i četiri izjave iz specifičnog upitnika za vitiligo (VitiQoL). S obzirom na to da postoji srpska verzija upitnika Skindex 29+3, za potrebe ove disertacije 4 izjave koje su dodate upitniku Skindex 29+3 su prevedene na srpski jezik u saradnji sa MAPI Trust organizacijom i njegova validacija je u toku. 37 stavki CLEQoL upitnika je svrstano u 5 domena (simptomi, emocije, socijalno i fizičko funkcionisanje, slika tela/kozmetički problemi i fotosenzitivnost) kojima se procenjuje uticaj promena na koži kod kutanog LE na kvalitet života pacijenta. Odgovori se odnose na period od četiri nedelje koje su prethodile anketiranju. Skorovi 0 (nikad), 25 (retko), 50 (ponekad), 75 (često), 100 (stalno) su dodeljeni svakom odgovoru. Srednja vrednost skora za svaki domen može imati raspon od 0 do 100, pri čemu viši skor označava veći uticaj bolesti kože na kvalitet života.

Psihosocijalno funkcionisanje će se ispitati upotrebom sledećih upitnika:

Upitnik iskustva u bliskim vezama (engl. *The Experiences in Close Relationships – Revised (ECR-R) Questionnaire*) (12), koristiće se za procenu emocionalnih odnosa ispitanika. Upitnik se sastoji od 36 izjava koje se odnose na osećanja u bliskim vezama uopšte, ne samo na emocionalna iskustva u sadašnjoj vezi. Svaka izjava se ocenjuje na skali od 1 do 7, gde je 1 = uopšte se ne slažem, a 7 = potpuno se slažem. Upitnik se sastoji od dve grupe pitanja, od kojih prva grupa pitanja (1-18) meri nivo anksioznosti, dok druga grupa pitanja (19-36) meri nivo izbegavanja u bliskim vezama. Viši skorovi na skalama anksioznosti i izbegavanja predstavljaju višu anksioznost, odnosno viši stepen izbegavanja u bliskim vezama.

Multidimenzionalna skala opažene socijalne podrške (engl. *Multidimensional Scale of Perceived Social Support*) (13), koristiće se za procenu opažene adekvatnosti socijalne podrške od strane porodice, prijatelja i drugih za ispitanike važnih osoba. Ovaj upitnik se sastoji od 12 izjava grupisanih u tri izvora podrške: porodica (pitanja 3, 4, 8, 11), prijatelji (pitanja 6, 7, 9, 12) i druge važne osobe (pitanja 1, 2, 5, 8). Svaka izjava se ocenjuje na skali od 1 do 7, gde je 1 = uopšte se ne slažem, a 7 = potpuno se slažem. Viši skorovi označavaju veću opaženu podršku.

Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa–21 (engl. *Depression, Anxiety and Stress Scale – DASS–21*) (14) koristiće se za procenu depresivnosti, anksioznosti i stresa. Skala ima 21 stavku, svaka stavka se ocenjuje na skali od 4 poena. Rezultati se sabiraju za svaku od tri skale: D (depresija) A (anksioznost) S (stres). Ukupan rezultat za svaku skalu se zatim množi sa 2. Interpretacija rezultata se radi na osnovu tabele.

Sveobuhvatni upitnik za ispitivanje stigmatizacije pacijenata u dermatologiji (engl. *Patient Unique Stigmatization Holistic tool in Dermatology – PUSH-D*) (8) će se koristiti za procenu stigmatizacije kod osoba sa akutnim, subakutnim hroničnim LE. Upitnik ima 17 pitanja, svako pitanje se ocenjuje na skali od 0 do 4, gde je 0=nikada, 1=retko, 2=ponekad, 3=često, 4=veoma često. Viši skorovi označavaju veću uočenu stigmatizaciju.

Za procenu kliničkih parametara koristiće se:

CLASI (15) (eng. *Cutaneous LE Disease Area and Severity Index*) za procenu težine kliničke slike i proširenost promena na koži. CLASI se sastoji iz dve skale, prva skala meri aktivnost bolesti, dok druga procenjuje oštećenje uzrokovano LE-om. Aktivnost oboljenja se procenjuje na osnovu intenziteta eritema, prisustva deskvamacije/hipertrofije, zahvaćenosti mukoza, i prisustva neožiljne alopecije. Oštećenje se meri na osnovu prisustva dishromije i ožiljaka/atrofije/panikulitisa, uključujući i ožiljnu alopeciju. Ukoliko je dishromija zbog lupusa prisutna duže od 12 meseci, smatraće se trajnom i u tom slučaju, skor za dishromiju se udvostručuje. Skorovi se računaju sabiranjem svih vrednosti koje se dobiju na osnovu izraženosti promena. CLASI je dizajniran kao tabela, pri čemu se redovi odnose na anatomsku lokalizaciju, a kolone na glavne kliničke znake. Proširenost promena na koži se beleži za svaku anatomsku lokalizaciju, a skoruje se prema najtežoj promeni za datu anatomsku lokalizaciju.

SLEDAI-2K (16) (engl. *Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000*) za procenu aktivnosti bolesti i težine kliničke slike kod osoba sa SLE. SLEDAI-2K je dizajniran tako da meri aktivnost bolesti na osnovu prisustva znakova i simptoma sistemskog LE:konvulzije, psihoza,

psihoorganski sindrom, poremećaj vida, oboljenje kranijalnih nerava, glavobolja, cerebrovaskularni događaji, vaskulitis, artritis, miozitis, sediment urina, promene na koži i sluzokožama, pleuritis, perikarditis, febrilnost, imunološki i hematološki parametri. Navedeni parametri se boduju prema skorovima datim u SLEDAI-2K upitniku, a odnose se na period od 10 dana koji prethodi ispitivanju.

Dodatno, kod pacijenata koji imaju ulceracije na mukozama, biće ispitana bolnost ulceracija (ulceracija jeste ili nije bolna).

Način praćenja ispitanika

Kvalitet života osoba sa kutanim oblicima LE, klinički parametri i njihov psihosocijalni status procenjavaće se na inicijalnom pregledu, kao i nakon 6 meseci od uključivanja ispitanika u studiju. Step en stigmatizacije će se ispitati jednom tokom ispitivanja.

Statistička analiza

Za opisivanje ispitivane populacije koristiće se mere deskriptivne statistike (prosečne vrednosti $\pm$ SD, medijana, procenti). Razlike u kvalitetu života ispitanika sa LE biće ispitane statističkim testovima za procenu značajnosti razlike (t-test, χ^2 test). Korelacija između socio-demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika, životnih navika, težine i aktivnosti bolesti i skorova kvaliteta života biće prikazana kroz koeficijente korelacije. Upotrebom metoda multivarijantne linearne regresione analize proceniće se koje od navedenih karakteristika predstavljaju nezavisne prediktore promene kvaliteta života. Podaci će biti obrađeni korišćenjem statističkog programa SPSS 27.0 softverskom paketu. Vrednosti $p < 0,05$ smatraće se statistički značajnim.

Veličina uzorka

Veličina uzorka za primarni cilj bazirana je na potrebi procene kvaliteta života kod osoba sa kutanim oblicima LE, prema formuli:

$$n = \left(\frac{Z \cdot \sigma}{d} \right)^2$$

- Gde je:
- **n** = potrebna veličina uzorka
- **Z** = vrednost Z za željeni nivo poverenja (za 95% poverenja, $Z \approx 1.96$)
- **σ** = standardna devijacija (u ovom slučaju 25.11)
- **d** = željena preciznost (u ovom slučaju 6.0)

Prema literaturnim podacima prosečna vrednost CLEQoL skora kod pacijenata sa kutanim oblicima LE je 39.06 $\pm$ 25.11 (17). Dovoljan broj jedinica posmatranja za ocenu aritmetičke

sredine CLEQoL skora kod pacijenata sa CLE za nivo poverenja od 95% i preciznost od 6,0 iznosi 68.

$$n = \left(\frac{1.96 \cdot 25.11}{6.0} \right)^2 \approx \left(\frac{49.22}{6.0} \right)^2 \approx (8.20)^2 \approx 67.24$$

Zaokruženo: **n ≈ 68 ispitanika**

Izračunati minimalni broj ispitanika (68) je povećan za 15% zbog nedostajućih ili neprimenljivih podataka, pa je planiran broj ispitanika koji će biti uključen u ispitavanje kvaliteta života 79.

Najmanji mogući uzorak u studijama za validaciju upitnika jeste odnos ispitanika i broja pitanja u upitniku koji se validira i on iznosi 5:1. U ovakvom odnosu ispitanika i pitanja moguće je adekvatno sprovesti konfirmatornu faktorsku analizu. Sveobuhvatni upitnik za ispitivanje stigmatizacije kod pacijenata u dermatologiji sadrži 17 pitanja, pa najmanji studijski uzorak iznosi $17 \times 5 = 85$ ispitanika.

Procena kandidata o potencijalnom naučnom doprinosu

Ispitivanja kvaliteta života povezanog sa zdravljem kod osoba obolelih od kutanog LE do sada nisu rađena u Srbiji i zemljama iz regiona. Istraživanja koja se bave ispitivanjem kvalitet života na sveobuhvatan način, uključujući i udružene psihosocijalne faktore, doprinose razvoju teorijskih modela i integraciju novih saznanja o interakciji između fizičkih simptoma, mentalnog zdravlja i socijalnih faktora. Validacija CLEQoL i upitnika za ispitivanje stigmatizacije kod pacijenata u dermatologiji doprinosi razvoju i unapređenju metodoloških pristupa u istraživanjima kod dermatoloških pacijenata.

Određivanje prediktora promene kvaliteta života u našoj populaciji izuzetno je značajno sa stanovišta lečenja i prognoze bolesti. S obzirom da se promene na koži kod osoba sa LE najčešće javljaju na licu i na fotoeksponiranim delovima tela, postoji verovatnoća da se kvalitet života i subjektivni doživljaj bolesti razlikuju od objektivnog kliničkog nalaza. Zato bi procena faktora koji najviše utiču na kvalitet života identifikovala obolele kojima je pomoć najpotrebnija. Ova saznanja bi imala veliku praktičnu vrednost, jer bi se na taj način prepoznali oboleli kojima je potreban sveobuhvatniji pristup, posebno u smislu adekvatne psihosocijalne podrške.

Literatura:

1. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. Lupus erythematosus. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 5th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2024. Chapter 41.
2. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, Kuhn A; EUSCLE co-authors. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev*. 2013 Jan;12(3):444–54.
3. Gronhagen C, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol*. 2014;5(1):7-13.
4. Skiljevic D, Bonaci-Nikolic B, Brasanac D, Nikolic M. Apoptosis of keratinocytes and serum DNase I activity in patients with cutaneous lupus erythematosus: relationship with clinical and immunoserological parameters. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):523-529.
5. Rai P, Kumar S, Singh B. Epidemiological Insights in Cutaneous Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review. *ISPOR Europe 2023*; Copenhagen, Denmark. *Value Health*. 2023;26(11):S2.
6. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Alarcón GS. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515-532.
7. Guo F, Yu Q, Liu Y, Zhang C, Li P, Xu Y, et al. Evaluation of life quality, anxiety and depression in patients with skin diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(44):e22983.
8. Ezzedine K, Shourick J, Bergqvist C, Misery L, Chuberre B, Kerob D, et al. Patient Unique Stigmatization Holistic tool in dermatology (PUSH-D): Development and validation of a dermatology-specific stigmatization assessment tool. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):443-458.
9. Klein R, Moghadam-Kia S, LoMonico J, Okawa J, Coley C, Werth VP. Quality of life in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(5):849-858.
10. Siddiqui AF. Self-perceived social support of patients with chronic skin diseases in Saudi Arabia: A cross-sectional survey. *J Clin Med*. 2023;12(16):5406.
11. Ogunsanya ME, Cho SK, Hudson A, Chong BF. Validation and reliability of a disease-specific quality of life measure in patients with cutaneous lupus erythematosus: CLEQoL. *Br J Dermatol*. 2019;180(6):1430-1437.
12. Hanak N, Dimitrijevic A. A Serbian Version of Modified and Revised Experiences in Close Relationships Scale (). *J Pers Assess*. 2013; 1-9.
13. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GK. The Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J Pers Assess*. 1988;52(1):30-41.
14. Jovanović V, Gavrilov-Jerković V, Žuljević D, Brdarić D. Psihometrijska evaluacija Skale depresivnosti, anksioznosti i stresa–21 (DASS–21) na uzorku studenata u Srbiji. *Psihologija*. 2014;47(1):93-112.
15. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous LE Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2005;125(5):889-894.
16. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-291.

17. Ogunsanya ME, Cho SK, Hudson A, Chong BF. Factors associated with quality of life in cutaneous lupus erythematosus using the Revised Wilson and Cleary Model. *Lupus*. 2020;29(13):1691-70.