

ISPITIVANJE STAVOVA I ISKUSTAVA RODITELJA DECE OBOLELE OD INKONTINENCIJE PIGMENTI KAO RETKE GENODERMATOZE

1. UVOD

Inkontinencija pigmenti (IP) je retka genodermatoza sa procenjenom prevalencijom od 2/1.000.000 (1). Posledica je mutacije gena za nuklearni faktor kappa B esencijalni modulator (NEMO/IKBKG) (2). Proteinski produkt ovog gena deo je signalnog puta koji reguliše ćelijsku apoptozu i proliferaciju, i inflamatorne procese (3). Pored promena na koži, okluzija krvnih sudova usled inflamacije može biti uzrok neuroloških i oftalmoloških simptoma (4). Oboljenje se prenosi putem X hromozoma, te se manifestuje predominantno kod ženskog pola. Gubitak funkcije IKBKG/NEMO gena obično ima letalan ishod kod muškaraca (5).

Za dijagnozu ove bolesti potrebno je potvrditi genetsku mutaciju kod pacijenta ili prvog srodnika, ili, da se klinički manifestuju makar 2 stadijuma kožnih promena (vezikulo-bulozni, verukozni, hiperpigmentovani, atrofični/hipopigmentovani) - tzv. major kriterijumi. Minor kriterijum obuhvataju poremećaj centralnog nervnog sistema, alopecija, anomalije očiju, zuba, dlake, noktiju, multipli pobačaji sa muškom decom ili histopatološka potvrda biopsije kože) (6).

Zbog poremećaja vida, govora ili razumevanja, oboleli ponekad ne mogu da obavljaju svakodnevne aktivnosti, školuju se i učestvuju u društvenom životu (7). Roditelji uglavnom preuzimaju brigu o detetu, zapostavljajući lično zdravlje, izloženi su naporu i stresu (8).

Svest o naslednoj prirodi bolesti može uticati na odluku o stvaranju daljeg potomstva. Iskustva u vezi sa sopstvenom bolešću mogu formirati stavove vezane za planiranje potomstva. Takođe, u svom odnosu prema deci, roditelji su uglavnom zaštitnički nastrojeni u smislu ograničavanja aktivnosti deteta, vremena koje provode van kuće, bavljenja sportom itd (8).

2. RADNA HIPOTEZA

Očekuje se da će se definisati poteškoće sa kojima se roditelji dece sa IP suočavaju, kao i stavovi roditelja u vezi sa naslednom prirodom bolesti i ostvarivanjem potomstva. Takođe, očekuje se da se definiše kako roditelji ostvaruju balans između želje da njihova deca budu samostalna i sopstvenih strahova u vezi sa pojedinim aktivnostima deteta. Na kraju, očekuje se da će kvalitet života roditelja koji brinu o deci sa IP biti povezano sa nekim od specifičnih aspekata same bolesti, kao i da će upitnik o porodičnom opterećenju nakon odgovarajuće validacije i kulturološke adaptacije biti primenljiv i u našoj populaciji.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati sa kakvim se opterećenjima roditelji dece obolele od IP suočavaju tokom procesa dijagnostike, informisanja o bolesti, lečenja i nege deteta
2. Ispitati stavove roditelja prema potencijalnom stvaranju daljeg potomstva
3. Ispitati stavove i ponašanja roditelja prema samostalnosti svoje dece sa IP
4. Analizirati psihičko opterećenje roditelja zbog IP kod svoje dece
5. Validacija i kulturološka adaptacija upitnika o porodičnom opterećenju IP

4. MATERIJAL I METODE

4.1 Tip studije

Ovo istraživanje zasniva se na kombinovanoj (mešovitoj) metodologiji kvalitativne i kvantitativne studije po tipu studije preseka.

4.2 Mesto i period istraživanja

Istraživanje će biti sprovedeno na Klinici za dermatovenerologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (KDV UKCS) u periodu od 1. jula 2025. do 30. juna 2026.

4.3 Selekcija ispitanika

Selekcija ispitanika za kvalitativnu studiju se zasniva na dostizanju tematske saturacije, tj. trenutku kada uključivanje novih ispitanika ne daje nove sadržaje. Selekcija ispitanika za kvantitativnu studiju obuhvatiće roditelje pacijenata registrovanih u Informacionom sistemu Heliant i Infomedis (približno 35 ispitanika).

4.3.1 Kriterijumi za uključivanje i isključivanje

Kriterijumi za uključivanje u kvalitativnu studiju biće: starost roditelja od 18 do 85 godina, potvrđena dijagnoza IP deteta i saglasnost za učešće. Kriterijumi za uključivanje u kvantitativnu studiju biće: uzrast pacijenta od 0 do 75 godina lečenih na KDV UKCS u periodu od 1. januara 2008. do 30. juna 2026, starost roditelja od 18 do 85 godina i saglasnost za učešće. Kriterijumi za isključivanje biće odsustvo potvrde dijagnoze IP kod deteta i odbijanje učešća u studiji.

4.4. Etička dozvola ustanove

Planirano istraživanje odobreno je od strane rukovodioca Klinike za dermatovenerologiju UKCS i od strane Etičkog odbora UKCS (broj: 1051/19).

4.5. Instrumenti merenja

4.5.1. Upitnici

4.5.1.1. Socio-demografski upitnik. Prvi deo ovog upitnika činićeti 12 pitanja koja se odnose na podatke o demografskim (uzrast, pol, pohađanje škole, navike – pušenje, vreme provedeno u snu) i kliničkim karakteristikama obolelog od IP (komorbiditeti, godina početka prvih simptoma i vreme do postavljanje dijagnoze). Drugi deo upitnika će se sastojati iz 6 pitanja i odnosiće se na podatke o roditelju (uzrast, obrazovanje, zaposlenost, broj dece). Treći deo upitnika se odnosi na ekonomski faktore povezano sa bolešću koje obuhvataju 10 pitanja. U studiji će učestvovati oba roditelja ili staratelja i šira porodica (bake, deke).

4.5.1.2. Opšti upitnik o kvalitetu života povezanog sa zdravljem SF-36. Sastoji se iz 36 pitanja grupisana u 8 domena: obavljanje fizičkih aktivnosti, fizička onesposobljenost, osećaj bola, opšte zdravlje, vitalnost, društveno funkcionisanje, onesposobljenost usled emocionalnih problema i mentalno zdravlje (9). Aritmetička sredina prva 4 domena predstavlja kompozitni skor fizičkog, a aritmetička sredina druga 4 domena - mentalnog zdravlja. Aritmetička sredina ova 2 skora čini ukupan skor kvaliteta života. Skorovanje se sprovodi pomoću Likertove skale sa intervalima od 0 do 100. Različita pitanja imaju različite intervale. Ovi skorovi se zatim transformišu prema utvrđenom algoritmu. Opseg vrednosti finalnih skorova kvaliteta života se kreće od 0 (najgore moguće zdravlje) do 100 (najbolje moguće zdravlje).

4.5.1.3. Bekova skala depresivnosti. Ovaj upitnik ispituje se osećaj tuge, obeshrabrenosti, krivice, razočarenja, razdražljivosti, brige o sebi i interesovanja za druge ljude kroz 21 pitanje (10). Odgovori će se bodovati se od 0 do 3 i sabirati. Preporučena kategorizacija je: 1-10 (normalne varijacije raspoloženja), 11-16 (umeren poremećaj raspoloženja), 17-20 (granična depresija), 21-30 (umerena depresija), 31-40 (izražena depresija), 40-63 (ekstremna depresija).

4.5.1.3. Bekova skala anksioznosti. Ispitivaće napetost i nemir (vrelina, drhtanje, teško disanje i sl). Odgovori se gradiraju na skali od 0 (potpuno odsustvo) do 3 (intenzivno prisustvo navedenog osećaja ili simptoma). Kategorizacija ukupnog skora 21 pitanja je: 0-7 poena (minimalna), 8-15 (blaga), 16-25 (umerena) i 26-63 poena (izražena anksioznost) (11).

4.5.1.3. Skala doživljenog stresa. Ocenjivaće se osećaj uznemirenosti, kontrole događaja i osećanja (12). Odgovori se boduju od 0 (nikada), do 4 poena (veoma često) i sabiraju u ukupan skor. Ukupan skor se klasifikuje kao nizak (0-13), srednji (14-26) i visok (27-40) nivo stresa.

4.5.1.4. Upitnik o porodičnom opterećenju inkontinencijom pigmenti. Ovaj upitnik se sastoji iz 20 pitanja o osećaju nepravde, stida, izolovanosti i zapostavljanju brige o sebi (7). Budući da upitnik nije do sada korišćen na srpskom govornom području, sprovedeće se validacija i kulturološka adaptacija originalnog upitnika na engleskom jeziku, uz dozvolu autora. Najpre će biti preveden sa engleskog na srpski od strane dva nezavisna prevodioca. Potom će se na osnovu ove dve verzije prevoda sačiniti verzija srpskog prevoda, koja će biti prevedena na engleski od strane trećeg prevodioca i upoređena sa originalnom verzijom. Biće testirana na 5 pacijenata čiji će komentari biti prodiskutovani u istraživačkom timu i uneti u finalnu verziju.

4.5.2. Tematski vodiči za kvalitativnu studiju

U ovu svrhu kreirana su 3 upitnika. Razgovori će biti obavljeni uživo ili telefonskim putem, sa vremenskim razmacima između obrade različitih tema. Razgovori će biti snimljeni, sa čime će ispitanik biti upoznat, a audio snimci će se transkribovati u pisanu formu.

a) Tematski vodič za roditelje dece obolele od inkontinencije pigmenti – ispitaće se stavovi obolelih prema sopstvenoj bolesti, razumvanje bolesti, odnosi članova porodice i društva u prisustvu bolesti, kao i dostupnost informacija, resursa i drugih vidova podrške.

b) Tematski vodič o daljem potomstvu – ispitaće mišljenje i emocije roditelja vezane za prenošenje oboljenja na narednu generaciju i njihov uticaj na odluku da imaju dalje potomstvo.

c) Tematski upitnik o samostalnosti deteta – ispitaće zaštitnički odnos roditelja prema deci. Ovaj upitnik bavi se aktivnim roditeljskim nadzorom nad dečjim aktivnostima (igra, sport, korišćenje telefona, putovanja itd).

4.6. Statistička analiza

Obrada podataka u kvalitativnoj studiji se zasniva na kvalitativnoj analizi sadržaja. Za kvantitativnu studiju će se koristiti metode deskriptivne statistike, testovi za procenu značajnosti razlike (Hi-kvadrat test za neparametarska obeležja; t-test za parametarska obeležja koja imaju normalnu distribuciju; test sume rangova za parametarska obeležja koja nemaju normalnu distribuciju: analiza varijanse (ANOVA) za poređenje više od 2 grupe) i testovi za procenu paralelizma - Spirmanova korelacija (za neparametarska obeležja) i Pirsonova korelacija (za parametarska obeležja).

Od metoda analitičke statistike biće primenjeni multivarijantni linearni regresioni modeli u predikciji većeg opterećenja roditelja bolešću njihovog deteta. Za procenu psihometrijskih

karakteristika upitnika biće korišćen Kronbahov koeficijent alfa i MekDonaldov koeficijent omega, konfirmatorna (CFA) i eksplorativna faktorska analiza (EFA). Imajući u vidu da je IP retka bolest i da broj ispitanika u celoj zemlji mali da bi se sprovedo adekvatno ispitivanje konstruktivne validnosti upitnika, spovešće se Hornova paralelna analiza kako bi se ispitao objektivni broj faktora (tj. domena) u upitniku. U okviru ove analize se pravi slučajni skup podataka koji se sastoji od broja jedinica posmatranja (tj. ispitanika) i broja varijabli (tj. pitanja iz upitnika). Poređenjem eigen-vrednosti iz originalnog skupa podataka i iz paralelne analize je moguće sagledati stvaran broj faktora. Broj stvarnih faktora se izdvaja ukoliko je eigen vrednost na EFA iz originalnog skupa veća od vrednosti koeficijenata dobijenih paralelnom analizom.

Nivo statističke značajnosti u svim testovima biće 0,05. Analiza podataka sprovede se uz pomoć statističkog programa SPSS verzija 27.

5. PROCENA KANDIDATA O POTENCIJALNOM NAUČNOM DOPRINOSU

Ova studija predstavlja prvo istraživanje IP u našoj zemlji i retku studiju IP u svetu koja će dati celokupan prikaz izazova i teskoća sa kojima se suočavaju roditelji dece sa IP. Obuhvatiće najveći broj ispitanika od svih prethodnih studija iz naše populacije. Na ovaj način doći će se do novih saznanja o potrebama i očekivanjima ovih pacijenata i članova njihovih porodica. Imajući u vidu da su do sada mahom rađeni prikazi slučajeva, ova studija će biti jedna od obimnijih istraživanja u smislu količine prikupljenih podataka u vezi sa stavovima ove populacije, tj. najdetaljnija studija o kvalitetu života ovih pacijenata i njihovih porodica. Za procenu kvaliteta života članova roditelja obolelih nema upitnika prevedenih na srpski jezik, pa će se ovom studijom dobiti i prvi prevod upitnika o opterećenju roditelja na srpskom jeziku. Izvedeni zaključci pomoći će boljem razumevanju stavova, iskustva i potreba ove populacije.

6. LITERATURA

1. Herlin LK, Schmidt SAJ, Mogensen TH, Sommerlund M. Prevalence and clinical characteristics of incontinentia pigmenti: a nationwide population-based study. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):454.
2. Wang J, Shen K, Lou H, Zhou L, An Y, Zhao X, Ding Y. Clinical relevance of loss-of-function mutations of NEMO/IKBKG. *Genes Dis.* 2025;12(5).

3. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:17023.
4. How KN, Leong HJY, Pramono ZAD, Leong KF, Lai ZW, Yap WH. Uncovering incontinentia pigmenti: from DNA sequence to pathophysiology. *Front Pediatr.* 2022;10:900606.
5. Fusco F, Pescatore A, Steffann J, Bonnefont JP, De Oliveira J, Lioi MB et al. Clinical utility gene card for incontinentia pigmenti. *Eur J Hum Genet.* 2019; 27(12):1894-1900.
6. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet.* 2014; 85(6):536-42.
7. Pizzamiglio MR, Piccardi L, Bianchini F, Canzano L, Palermo L, Fusco F, D'Antuono G, Gelmini C, Garavelli L, Ursini MV. Cognitive-behavioural phenotype in a group of girls from 1.2 to 12 years old with the Incontinentia Pigmenti syndrome: Recommendations for clinical management. *Appl Neuropsychol Child.* 2017;6(4):327-34.
8. Taieb C, Hadj-Rabia S, Monnet J, Bennani M, Bodemer C; Filière Maladies Rares en Dermatologie. Incontinentia pigmenti burden scale: designing a family burden questionnaire. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1):271.
9. Nikolić A, Biočanin V, Rančić N, Duspara M, Đurić D. Serbian translation and validation of the SF-36 for the assessment of quality of life in patients with diagnosed arterial hypertension. *Experimental and Applied Biomedical Research.* 2023; 24(3), 227–234.
10. Magnusson K, Elsa, J. Factor structure and gender invariance of the Beck Depression Inventory – Second Edition (BDI-II) in a sample of adults. *Health Psychology and Behavioral Medicine.* 2022;10(1), 17-32.
11. Oh H, Park K, Yoon S, Kim Y, Lee SH, Choi YY, Choi KH. Clinical Utility of Beck Anxiety Inventory in Clinical and Nonclinical Korean Samples. *Front Psychiatry.* 2018;4;9:666.
12. Harris KM, Gaffey AE, Schwartz JE, Krantz DS, Burg MM. The Perceived Stress Scale as a Measure of Stress: Decomposing Score Variance in Longitudinal Behavioral Medicine Studies. *Ann Behav Med.* 2023;57(10):846-54.