Povezanost atopijskoga dermatitisa i stresa određenoga salivarnim kortizolom i psihološkim testovima kvalitete života

Meštrović Štefekov, Jelena

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:164520

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-27**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

1. UVOD

1.1. ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis (AD) česta je, kronična upalna bolest kože, recidivirajućeg tijeka, obilježena tipičnom kliničkom slikom ovisnoj o životnoj dobi, svrbežom, suhom kožom i ekcemom, često povezana s drugim atopijskim bolestima kao što su alergijska astma, alergijski rinitis i alergija na hranu.

Etiopatogeneza AD-a je multifaktorijalna, kompleksna i nije potpuno razjašnjena. Brojni nasljedni i okolišni čimbenici te brojne mogućnosti njihovih međusobnih interakcija imaju važnu ulogu u nastanku i kliničkim manifestacijama bolesti, koje mogu biti veoma raznolike pojavnosti, intenziteta i tijeka. Najnovije spoznaje o patogenezi AD-a upućuju na poremećaj funkcije epidermalne barijere, poremećaj imunosnog odgovora, poremećenu kolonizaciju kože mikroorganizmima, pojačanu sklonost infekcijama, kao i važan utjecaj psihičkih čimbenika, u prvom redu stresa.

Stres može biti provokativni čimbenik, ali i posljedica simptoma AD-a. Svrbež, koji oboljeli najčešće izdvajaju kao glavni simptom bolesti, poremećen ciklus spavanja te stigmatizacija, koja prati osobe s kroničnim bolestima kože, narušavaju kvalitetu života bolesnika s AD-om, kao i njihove obitelji.

Zbog rastuće prevalencije AD-a i povećanja troškova kad je riječ o liječenju ove bolesti, ulažu se veliki istraživački napori, osobito kako bi se sveobuhvatno spoznala patogeneza AD-a koja nije do kraja razjašnjena, a može biti važna u liječenju bolesnika.

1.1.1. Epidemiologija

Prevalencija AD-a tijekom posljednjih 30 godina udvostručila se ili utrostručila u industrijski razvijenim zemljama. Procjenjuje se da obuhvaća od 15% do 30% djece, odnosno od 2% do 10% odraslih (1,2). U visoko razvijenim zemljama čini se da je rast dosegnuo vrhunac, dok u zemljama u razvoju ide u tome smjeru; studije provedene u zapadnoj i istočnoj Njemačkoj među djecom u dobi od 5 do 6 godina pokazuju minimalan porast u zapadnoj Njemačkoj (12,5% (1991.), 12,8% (1997.)), a izrazit porast u istočnoj Njemačkoj (9,6% (1991.), 23,4% (1997)) (3). Povećanje prevalencije AD-a bilježi se i kod adolescenata; u studijama provedenima u Engleskoj zabilježeno je povećanje prevalencije kod dječaka u dobi od 13 do

14 godina od 13,9% (1995. - 1996.) do 27,2% (2001. - 2002.) (4). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) AD pogađa 18 milijuna odraslih (7,2%) i 9,6 milijuna djece (13,0%) (5).

Kohortne studije rađene u SAD-u 2010 i 2012 godine među 27,157 i 34,613 odraslih bolesnika s AD-om (18–85 godina) pokazale su prevalenciju AD-a od 10.2% i 7.2% (5). Prevalencija je u porastu i u manje razvijenim zemljama Afrike i Azije (6). Velike longitudinalne kohortne studije rađene u SAD-u pokazale su da se barem neki od simptoma AD-a nastavljaju i u drugoj dekadi života djeteta, pa i u odrasloj dobi, sugerirajući da je AD moguće doživotna bolest (7).

U oko 60% slučajeva prva manifestacija AD-a javlja se tijekom prve godine života, iako se bolest može pojaviti u bilo kojoj dobi. Prospektivne multicentrične kohortne studije pokazale su da 70% djece ima potpunu remisiju bolesti prije adolescencije, a da rana pojavnost bolesti, obiteljska povezanost i rana alergena preosjetljivost predstavljaju rizične čimbenike za dugotrajniji tijek bolesti te njezin nastavak i u odrasloj dobi (8,9).

Čimbenici rizika

Najvažniji čimbenik rizika za razvoj AD-a je nasljedna obiteljska povezanost s atopijskim bolestima, u prvom redu atopijskim dermatitisom kod drugih osoba u rodu (10,11). Studije kojima su obuhvaćeni blizanci pokazale su da postoji utjecaj nasljeđa na razvoj AD-a od čak 82%, u odnosu na utjecaj okolišnih čimbenika od 18%. Među monozigotnim blizancima stopa obolijevanja drugog blizanca sedam je puta veća, a dizigotnog tri puta veća u odnosu na ostalu populaciju (12).

Atopija je stanje uvjetovano multiplim defektima gena. Do sada su identificirana 32 genska lokusa povezana s AD-om, no oni mogu objasniti manje od 20% nasljedne sklonosti (13). Najvažnijim genskim čimbenikom rizika za razvoj AD-a smatra se mutacija gena za filagrin, koji je ključni protein u završnoj diferencijaciji epidermisa i glavna komponenta funkcionalne barijere kože (14). Mutacija gena za filagrin zabilježena je i kod bolesnika s vulgarnom ihtiozom, koju karakterizira izrazita suhoća kože i kod koje postoji tri puta veći rizik za razvoj AD-a i astme (14). Ipak, većina oboljelih od AD-a nema mutaciju gena za filagrin, a kod više od 60% onih koji je imaju neće se pojaviti AD (14).

Ostali geni koji predstavljaju rizik za razvoj AD-a su oni koji sudjeluju u imunološkim mehanizmima, osobito u signalnim mehanizmima, mehanizmima aktivacije i diferencijacije

T-limfocita, no samo manji broj tih gena povezuje se s atopijom, dok je znatno veći broj povezan s drugim upalnim bolestima (13).

Prema najnovijim podatcima, okolišni čimbenici koji se povezuju s razvojem AD-a su izloženost antibioticima širokog spektra tijekom trudnoće i ranog djetinjstva, smanjena raznolikost bakterijske flore crijeva, prehrana bogata ugljikohidratima (rafiniranim žitaricama), zasićenim i nezasićenim masnim kiselinama, suhomesnatim proizvodima i crvenim mesom, život u urbanim sredinama i regijama sa smanjenom ekspozicijom UV zračenju i vlažnosti zraka. U nekim studijama pozitivna korelacija otkrivena je i s onečišćenjem zraka u prometu (NO2 i CO), pretilosti i nedostatkom fizičke aktivnosti (6). Kad je riječ o protektivnim čimbenicima, ističe ih se nekoliko tijekom trudnoće (kontakt majke s domaćim životinjama, infekcija parazitima, konzumiranje neobrađenog kravljeg mlijeka) te u ranoj životnoj dobi (kontakt sa psom, kontakt s endotoksinima) (6).

1.1.2. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza AD-a složena je i nedovoljno razjašnjena. Bolest je uvjetovana međusobnom složenom interakcijom genskih i okolišnih čimbenika (1,15).

Dva ključna patofiziološka mehanizma u nastanku AD-a su: poremećaj funkcije epidermalne barijere i poremećaj imunosnog odgovora.

Poremećaj funkcije epidermalne barijere

Rožnati sloj kože (*stratum corneum*) sastoji se u prosjeku od 20 slojeva korneocita koji su bogati međustaničnim lipidima i predstavljaju posljednju fazu diferencijacije keratinocita granularnog sloja (*stratum granulosum*). Tijekom stvaranja korneocita stanice granularnog sloja oslobađaju svoj sadržaj u izvanstanični prostor i kao rezultat toga stvaraju niz lipida koji sprječavaju gubitak transepidermalne vode (TEWL, engl. *transepidermal water loss*). Niz lipida sastoji se od ceramida, kolesterola i njegovih estera te masnih kiselina (16). Filagrin je, uz keratin, glavni strukturni protein rožnatog sloja kože. Mutacija gena za filagrin smještena na kromosomu 1q21 ima izrazit značaj, budući da dovodi do evidentnog poremećaja u strukturi i funkciji epidermalne barijere. To se izražava preko povećanja TEWL-a smanjenjem sinteze prirodnih ovlaživača (NMF, engl. *natural moisturizing factor*), koji se proizvode u procesu filagrinske deaminacije (14). Navedeni NMF-i (pirolidin-karboksilna, trans-urokanska kiselina) zadržavaju vodu unutar epidermisa, sprječavaju stvaranje praznina među korneocitima, jačaju integritet rožnatog sloja i čine ga otpornim na prodiranje iritansa i

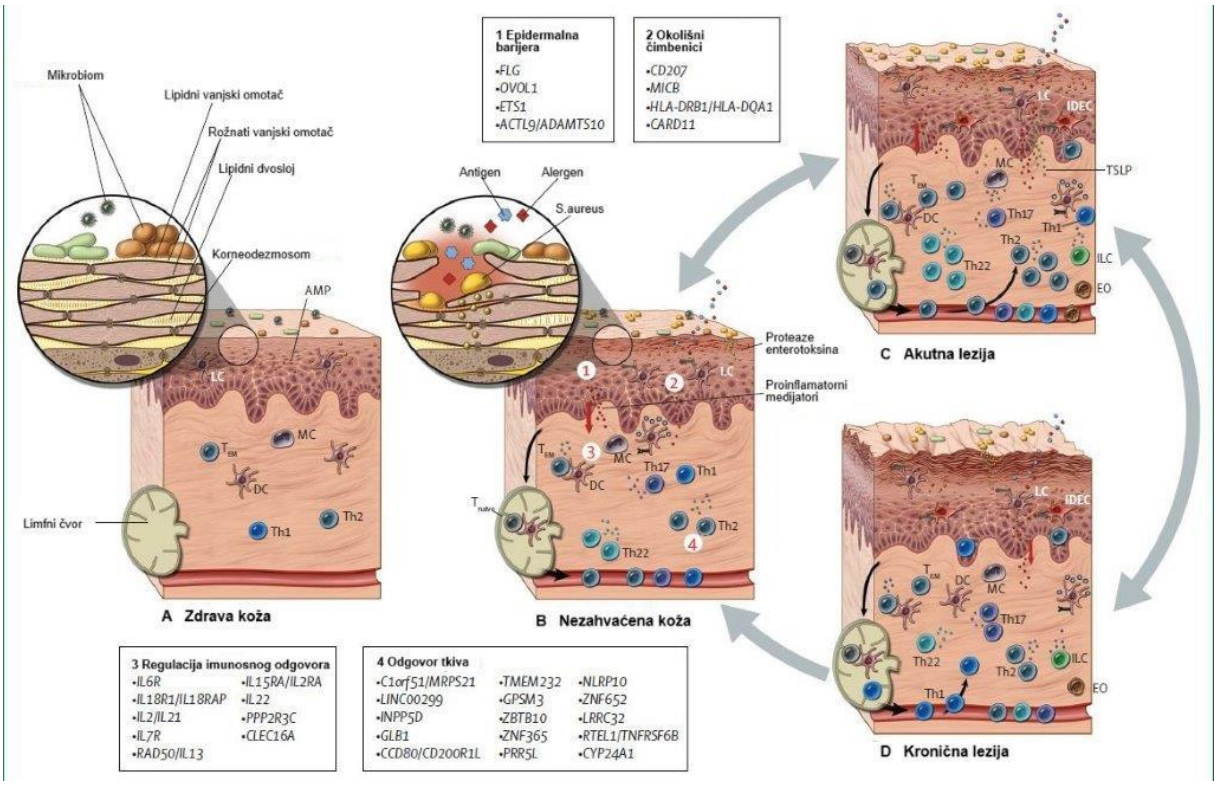
alergena iz okoliša (16). Ipak, mutacije gena za filagrin pronalaze se kod samo u 30% do 50% oboljelih od AD-a, za koje je karakteristično da imaju rani početak bolesti, težu kliničku sliku, povišene razine serumskog IgE-a te nastavak bolesti i u odrasloj dobi (17). Smanjena razina filagrina i posljedično smanjenje NMF-a dovodi do povećanja pH-vrijednosti rožnatog sloja i sekundarne aktivacije serinskih proteaza u rožnatom sloju, posljedičnog oštećenja korneodezmosoma i gubitka veza među korneocitima (16). Ti procesi mogu dovesti do daljnjeg oštećenja epidermalne barijere i stimulirati razvoj Th2 upale kod bolesnika s AD-om (18).

Serinske proteaze, osim što utječu na koheziju i pravilnu deskvamaciju rožnatog sloja, reguliraju i sintezu lipida rožnatog sloja. Te proteaze razgrađuju enzime za obradu izvanstaničnih lipida (B-glukocerebrozidaza i kisela sfingomijelinaza) i smanjuju lučenje lipida lamelarnih tjelešaca stimuliranjem receptora tipa 2 za plazminogen (17). Cistein proteaze također utječu na oštećenje korneodezmosoma rožnatog sloja. Njihov inhibitor - cistatin A - koji se oslobađa tijekom izlučivanja znoja, u zdravoj koži, štiti cjelovitost epidermalne barijere od štetnih egzogenih proteaza (poput onih iz grinja iz kućne prašine i *Staphylococcus aureus*) (16).

Ravnoteža između proteaza i njihovih inhibitora uvelike ovisi o pH-vrijednosti površine kože. Kod bolesnika s AD-om osnovni pH kože alkalniji je od prosječne osnovne pH-vrijednosti zdrave kože, što je očito povezano s povećanom aktivacijom proteaza i zatim oštećenjem funkcije barijere kože. Povećanje pH-vrijednosti kože potiče aktivnost serinske proteaze, kao i kalikreina, slabeći tako aktivnost enzima odgovornih za sintezu ceramida. Smanjena proizvodnja ceramida također je uzrokovana povećanom aktivnošću sfingomijelin deacilaze. Nadalje, visoka ekspresija sfingomijelin deacilaze važan je pokazatelj nedostatka ceramida. U konačnici, sve ovo znatno povećava mogućnost prodiranja alergena iz okoliša kroz oštećenu epidermalnu barijeru (16,19). LEKTI (limfo-epitelni inhibitor povezan s Kazalovim tipom), kodiran genom SPINK5, čini kompleks od 15 inhibitora serinske proteaze, a najmanje četiri od njih imaju dokazanu aktivnost prema kalikreinu. Kako pH postaje kiseliji, tako se inhibitorni potencijal LEKTI-ja smanjuje, a to u površinskom dijelu rožnatog sloja dovodi do ograničene funkcionalne aktivnosti (16).

Događaji koji se povezuju s poremećajem funkcije rožnatog sloja epidermisa u koži bolesnika s AD-om su: smanjena hidratacija i povećan transepidermalni gubitak vode, izmijenjeni sastav lipida, smanjenje količine ceramida i dužine njihova lanca, smanjenje pojedinih klasa

ceramida, poremećena lamelarna organizacija, povišen pH kože, poremećena aktivnost serinskih proteaza, smanjena raznolikost mikrobioma kože te povećan broj *Staphylococcus aureus* (11). Dugo su se ti procesi smatrali posljedicom imunosnih mehanizama u slučaju AD-a, no danas je fokus upravo na poremećenoj epidermalnoj funkciji. Uz nedvojbenu i ključnu mutaciju gena za filargin, nekoliko čimbenika, uključujući *copy-number* varijacije za filagrin, mehaničko oštećenje, smanjenu vlažnost i neravnotežu citokina, izaziva smanjenje ekspresije filagrina. Smanjena količina filagrina utječe na nekoliko razina i dovodi do poremećaja epidermalne barijere, uključujući poremećaj diferencijacije keratinocita, poremećaj integriteta i kohezije korneocita, smanjenu retenciju vode, povećanje pH rožnatog sloja, poremećaj sastava lipida i povećanu sklonost infekcijama (11).



Slika 1. Ključni patofiziološki mehanizmi u AD-u. Preuzeto iz: *Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016:12;387:1109-22* (11).

Poremećaj imunosnog odgovora

Čini se da kromosom 5q31-33 ima ulogu u razvoju disfunkcije imunosne barijere, budući da sadržava skupinu obiteljskih gena koji kodiraju sintezu citokina Th2, a koji luče interleukine IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF važne za razvoj upalne reakcije kod bolesnika s AD-om (20). Postoji očita povezanost između imunosnih i strukturnih poremećaja unutar epidermalne kožne barijere kad je riječ o AD-u. Čini se da povećana ekspresija citokina karakteristična za Th2 profil (IL-4, IL-13, IL-25, IL-33) kod oboljelih od AD-a izaziva porast razine serinskih proteaza. Osim toga, TNFα (engl. *tumor necrosis factor alpha*) zajedno s citokinima Th2 profila (IL-4, IL-13, IL-31) pojačava otpuštanje timusnog stromalnog limfopoetina (TSLP, engl. *thymic stromal lymphopoietin*) i ograničava sintezu dugolančanih slobodnih masnih kiselina, što dovodi do oštećenja lipidne kožne barijere (19). Nedostatak filagrina pojačava ekspresiju TSLP-a (koji je ključan za nastanak alergijske upalne reakcije u AD-u) (21). Kemokin TSLP aktivira dendritičke stanice koje stimuliraju diferencijaciju upalnih Th2 stanica i proizvodnju citokina. Interferon-γ (IFN-γ) ima važnu ulogu u oslobađanju citokina i kemokina pomoću keratinocita (22). IL-31 uzrokuje pogoršanje svrbeža kod oboljelih od AD-a (23). Izloženost različitim alergenima iz okoliša i bakterijskim uzročnicima znatno povećava ekspresiju TSLP-a, IL-25 i IL-33 te jačanje Th2 ovisnog odgovora. To izaziva niz međusobno ovisnih događaja koji dovode do kroničnog i recidivirajućeg tijeka upale kože tipičnog za AD (24).

Upalni odgovor u AD-u povezan je, među ostalim, s aktivacijom T-limfocita, dendritičkih stanica, makrofaga, keratinocita, mastocita i eozinofila. U akutnom stadiju upale kože infiltrat se sastoji od stanica CD41, antigen-prezentirajućih stanica (Langerhansove stanice, druge dendritičke stanice i makrofagi) s IgE vezanim za receptore na svojoj površini. S druge strane, u stadiju kronične upale kože, koju karakterizira lihenifikacija različitog stupnja, vidljivo je znatno nakupljanje kolagena u dermisu, kao i bogatog staničnog infiltrata eozinofila i makrofaga (20,22). Velik broj T-limfocita rezultat je povećanog broja stanica CD4 + kod oboljelih od AD-a (22). U zahvaćenim područjima kože T-limfociti stimuliraju efektorske citokine te induciraju aktivaciju i apoptozu keratinocita. Prirodni T-reg limfociti (CD4+, CD25+, FoxP3+) s normalnom imunosupresivnom aktivnošću razvijeni su u perifernim krvnim žilama bolesnika koji ima AD. T-reg limfociti mogu ometati Th1 i Th2 odgovore. Mutacije nuklearnog faktora T-reg limfocita uzrokuju imunosnu disregulaciju koju karakterizira hiper-IgE, alergija na hranu i ekcem. Štoviše, nakon stimulacije stafilokoknim

superantigenom (enterotoksin tipa B) T-reg limfociti gube imunosupresivnu aktivnost (18) i tako mogu pogoršati upalu kože.

Kao posljedica oštećenja epidermalne barijere, dolazi do povećane lokalne ekspresije pro-upalnih citokina i kemokina. Oni se vežu sa specifičnim receptorima unutar vaskularnog endotela, aktiviraju proces stanične signalizacije i induciraju ekspresiju međustaničnih adhezijskih molekula. U skladu s navedenim, pojačava se adhezija stanica na stijenku krvnih žila i olakšava migracija proupalnih stanica, koje stvaraju infiltrat na koži bolesnika s AD-om (22). U usporedbi s kožom zdravih osoba, za naizgled zdravu kožu oboljelih od AD karakteristična je povećana ekspresija IL-4 i IL-13, što se ne odnosi na druge citokine (kao što je IL-5 ili IFN-γ). S druge strane, na području upalnih kožnih lezija (akutnih i kroničnih) može se uočiti znatno povećanje ekspresije IL-4, IL-5 i IL-13 (20).

Neki spomenuti proupalni citokini, u kombinaciji s kostimulatornim molekulama, iniciraju diferencijaciju B-limfocita u plazmi, koji proizvode protutijela klase IgE. Receptori za ta protutijela nalaze se na površini mijeloidnih dendritičkih stanica, koje uključuju Langerhansove stanice i upalne dendritičke epidermalne stanice (IDEC, engl. *inflammatory dendritic epidermal cells*), pronađene u područjima kože zahvaćenima lezijama kod oboljelih od AD-a (22). Langerhansove stanice imaju glavnu ulogu u iniciranju imunosnog alergijskog odgovora. One također kontroliraju predočenje antigena T-limfocitima koji migriraju u epidermis i oslobađaju brojne citokine koji induciraju apoptozu keratinocita (24). Alergeni stimuliraju receptore na Langerhansovim stanicama, što potiče oslobađanje kemotaktičkih čimbenika te regrutiranje IDEC-ovih ishodišnih stanica i T-limfocita. Stimulacija receptora na stanicama IDEC dovodi do oslobađanja velike količine upalnih čimbenika koji pridonose jačanju imunosnog alergijskog odgovora. Stanice IDEC odgovorne su za sintezu i oslobađanje citokina tipa Th1 (22).

U upalnim lezijama AD-a znatno je povećana ekspresija IL-31, a upala je popraćena pojačanim svrbežom. Taj se fenomen može pripisati cijelom nizu uzroka, npr. povećanom oslobađanju histamina, kao i kolonizaciji kože *Staphylococcus aureus*, tj. aktivnosti superantigena *Staphylococcus aureus*. Kronična upala, kada govorimo o AD-u, povezana je s dominacijom citokina karakterističnih za Th1 limfocite (IL-12, IL-18, IL-11, TGF-β (engl. *transforming growth factor beta*) i IL-31). Otkriveno je, na primjer, da povećana ekspresija IL-12 korelira s stvaranjem staničnih infiltrata sastavljenih od eozinofila i makrofaga (20,22), dok je IL-5 odgovoran za sazrijevanje eozinofila i produljenje njihova preživljavanja.

1.1.3. Klinička slika

Klinička slika AD-a vrlo je raznolika, a ovisi o dobi bolesnika, lokalizaciji kožnih promjena, težini kliničke slike, tijeku i trajanju bolesti te komplikacijama poput sekundarnih infekcija. Može varirati - od vrlo blagih do vrlo teških kliničkih oblika bolesti. Tijek bolesti je, kronično-recidivirajući, pri čemu se izmjenjuju razdoblja remisije i egzacerbacije različite duljine. Kod nekih se bolesnika AD javlja sezonski, s egzacerbacijama najčešće u proljeće i jesen. Osnovna obilježja AD-a su svrbež i egzematoidne lezije koje mogu biti akutne, subakutne i kronične, često praćene suhoćom kože koja je u većine bolesnika generalizirana (11).

Prema dobi, razlikujemo infantilni oblik bolesti, juvenilni oblik bolesti koji se pojavljuje u starije djece te oblik koji je karakterističan za adolescenciju i odraslu dob. Za infantilni oblik bolesti (0-2 godine) karakteristične su promjene na licu, najčešće na obrazima, vlasištu i vratu. Simetrično se šire na ekstenzorne strane udova i trupa te dorzume šaka i stopala. Pelenska regija obično je pošteđena. Promjene su često akutne, vlažne, uz stvaranje krasta, s neoštro ograničenim eritemom, papulama i papulovezikulama.

Juvenilni oblik bolesti (2-12 godina) ima drugačija klinička obilježja. Tijekom druge i treće godine života lokalizacija promjena kože se mijenja i ponajprije zahvaća pregibe velikih zglobova laktova, koljena, zapešća i skočnih zglobova te vrata. Promjene su najčešće subakutne i kronične, prevladavaju eritematozne papule i plakovi uz deskvamaciju, povremeno uz ekskorijacije i lihenifikaciju (zbog svrbeža i češanja) (11).

U adolescenciji i odrasloj dobi promjene perzistiraju u predjelu pregiba, osobito često na vratu, a javljaju se i na vjeđama, šakama te stopalima. Često su praćene intenzivnim osjećajem svrbeža, a zbog grebanja posljedično se mijenja izgled kože, koja poprima zagasit lividno-eritematozni kolorit, uz naglašen kožni crtež, ekskorijacije, lihenifikaciju te hiper- i hipopigmentacije.

Ostala obilježja AD-a, tzv. stigme atopije, koja se mogu pojaviti su: hiperlinearnost dlanova i tabana, Dennie-Morganova infraorbitalna brazda, Herthogeov znak (prorjeđenje lateralne strane obrva), zatamnjenje kože orbita, bljedoća lica, dermatitis bradavica, promjene u obliku *pulpitis sicca* na jagodicama prstiju, te lihenifikacija vulve i skrotuma kod odraslih bolesnika (11).

Slika 2. Tipične kliničke manifestacije i lokalizacije AD-a ovisne o dobi bolesnika. (A) Infantilni oblik AD-a (0 – 2 godine), (B) Juvenilni oblik AD-a (2 – 12 godina), (C). Oblik AD-a u adolscenciji i odrasloj dobi. Preuzeto iz: *Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016:12;387:1109-22* (11).

Komplikacije povezane s AD-om

Sekundarne infekcije kože najčešće su komplikacije povezane s AD-om. *Staphylococcus aureus* najčešći je uzrok infekcija. Povremeno ga možemo naći na koži zdravih osoba (25), no trajno kolonizira kožu bolesnika s AD-om, izazivajući infekciju, koja dovodi do pogoršanja bolesti (26). Istodobno, progresija kolonizacije u infekciju najčešće je potaknuta pogoršanjem osnovne bolesti. Najteži oblik sekundarne infekcije je herpesvirusna infekcija *eczema herpeticum*, koja se javlja kod oko 3% bolesnika s težom kliničkom slikom AD-a (27). Također, djeca i adolescenti koji boluju od AD-a imaju pojačanu sklonost virusnoj infekciji *mollusca contagiosa* (28). Kod bolesnika koji imaju kožne lezije u području glave i vrata povećana je kolonizacija i alergena senzibilizacija na gljive iz roda *Malassezia* (29). Kao jedna od komplikacija kod teških, generaliziranih oblika bolesti može se razviti eritrodermija, iako je to rijetko (<1% oboljelih).

Komorbiditeti AD-a

Svrbež, poremećaji ciklusa spavanja zbog svrbeža te socijalna stigmatizacija zbog vidljivih promjena kože imaju velik utjecaj na psihosocijalni status bolesnika i njihove obitelji. Adolescenti s AD-om imaju u prosjeku 1,5 puta veći rizik za razvoj poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD, engl. a*ttention deficit hiperactivity disorder*) (30). Kod djece koja imaju teški oblik AD-a povećana je učestalost depresije, tjeskobe, poremećaja u ponašanju i autizma (31). U odraslih koji boluju od AD-a postoji veći rizik za razvoj depresije (32).

Prema prije provedenim multicentričnim studijama, gotovo 30% djece s AD-om kasnije u djetinjstvu razvije astmu, odnosno gotovo 70% alergijsku senzibilizaciju i simptome alergijskog rinitisa (8). Ipak, sustavan pregled 13 kohortnih studija (33) pokazao je da samo jedno od troje djece s AD-om razvije astmu, što pokazuje da je rizik manji nego što se pretpostavljalo. Preliminarni dokazi upućuju na to da oboljeli od AD-a također imaju povećan rizik za nastanak alopecije areate, vitiliga, reumatoidnog artritisa i upalnih bolesti crijeva (34,35), dok je smanjen rizik za pojavu dijabetesa tipa 1 te malignih bolesti poput glioma, meningioma i akutne limfatične leukemije (34,36).

1.1.4. Dijagnostika AD-a

Dijagnoza AD-a postavlja se na temelju kliničke slike, s obzirom na to da ne postoje specifični biokemijski i histološki parametri za njezino određivanje (11).

Dijagnostički kriteriji

Za postavljanje dijagnoze AD-a općeprihvaćeni su dijagnostički kriteriji prema Hanifinu i Rajki, doneseni 1980. Oni obuhvaćaju četiri osnovna i dvadeset tri sporedna kriterija. Za postavljanje dijagnoze potrebno je zadovoljiti tri ili više osnovnih te tri ili više sporednih kriterija (37). Kriteriji su prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Kriteriji za dijagnozu AD-a (Hanifin i Rajka 1980) (37)

I. Osnovni kriteriji (moraju biti prisutna tri ili više)
• Tipične kožne promjene i njihova distribucija Lihenifikacija pregiba i pojačan crtež kože u odraslih Zahvaćenost lica i ekstenzornih površina u dojenčadi i male djece
• Kroničan ili kronično recidivirajući tijek dermatitisa
• Pozitivna osobna ili obiteljska anamneza za atopijske bolesti (astma, alergijski rinitis ili AD)
• Svrbež
II. Sporedni kriteriji (moraju biti prisutna tri ili više)
• Suhoća kože
• Ihtioza
• Hiperlinearnost dlanova i tabana
• Pilarna keratoza
• Rana (tip I) rektivnost u kožnim testovima
• Povišen IgE u serumu
• Početak u ranoj životnoj dobi
• Sklonost kožnim infekcijama (osobito S. aureus i virus herpes simplex; oslabljena celularna imunost)
• Sklonost nespecifičnom dermatitisu šaka i stopala
• Ekcem bradavica dojki
• Heilitis

• Recidivirajući konjuktivitis
• Dennie-Morganova infraorbitalna brazda

Prema nekim izvješćima, osjetljivost dijagnostičkih kriterija Hanifina i Rajke iznosi od 87,9% do 96,0%, a specifičnost od 77,6% do 93,8% (38).

Kako bi se pojednostavnila klasifikacija, 1994. britanska radna skupina revidirala je dijagnostičke kriterije (39). Prema njima, uz svrbež kao osnovni simptom, ostali kriteriji uključuju još tri ili više simptoma: početak bolesti prije navršene druge godine (ako dijete nije mlađe od četiri godine), podatak o prijašnjoj zahvaćenosti kože na pregibima (ili na obrazima kod djece mlađe od 10 godina), zahvaćenost kože na pregibima, podatak o generaliziranoj suhoći kože, druga atopijska bolest u osobnoj anamnezi (ili pozitivna obiteljska anamneza na atopijske bolesti kod djece mlađe od četiri godine) (39).

Prema tzv. Milenijskim kriterijima predloženima 1998., glavni kriterij za postavljanje dijagnoze AD-a bila je prisutnost alergen-specifičnih IgE-protutijela, uz još tri osnovna klinička kriterija (svrbež, tipičan izgled i distribucija promjena, kronični ili kronično-recidivirajući tijek bolesti) (40). S obzirom na to svi oboljeli od AD-a nemaju povišenu razinu ukupnog IgE-a i alergen specifičnih IgE-protutijela, tzv. Milenijski kriteriji 2011. su revidirani (41). Svjetska alergološka organizacija predložila je podjelu na alergijski i nealergijski AD (11).

Američka akademija za dermatologiju u smjernicama donesenima 2014. predložila je da kao glavni dijagnostički kriteriji budu revidirani dijagnostički kriteriji Hanifina i Rajke iz 2003., koji uključuju osnovne, važne i udružene kriterije bolesti (42). Prema tome, osnovni dijagnostički kriteriji su svrbež te ekcem tipične morfologije i distribucije ovisne o dobi, važni kriteriji su rani početak bolesti, pozitivna osobna ili obiteljska anamneza na atopijske bolesti i suhoća kože, a udruženi kriteriji uključuju atipični vaskularni odgovor (npr. bljedilo lica, bijeli dermografizam), *keratosis pilaris*, *pityriasis alba*, hiperlinearnost dlanova, ihtiozu, okularne i periokularne promjene, promjene na drugim regijama (npr. perioralne i periaurikularne lezije), lihenifikaciju i ekskorijacije.
Za postavljanje dijagnoze AD-a trebaju biti zadovoljeni osnovni kriteriji. Važni kriteriji potkrepljuju dijagnozu i zamijećeni su kod većine oboljelih. Udruženi kriteriji pomažu u postavljanju dijagnoze, ali nisu specifični.

Procjena težine AD-a

Postoji velik broj mjernih instrumenata za procjenu težine AD-a, no gotovo se isključivo upotrebljavaju u kliničkim studijama, a rijetko u kliničkoj praksi. Radi njihove standardizacije i validacije osnovana je i međunarodna skupina HOME (engl. *the global harmonising outcome measures for eczema initiative*) (43) koja je kao ključne parametre kvalitete mjerenja izdvojila kliničke simptome bolesti, kvalitetu života bolesnika i njihovo dugoročno praćenje (43). Od 16 prihvatljivih i ispitivanih instrumenata, najbolje su procijenjeni EASI (engl. e*czema area and severity indeks*) i SCORAD (engl. *SCORing atopic dermatitis*). Prema tom procjenjivanju, EASI ima odgovarajuću valjanost, brzinu reagiranja, unutarnju konzistentnost, pouzdanost *intraobservera* i međuoperatora, ali nejasnu interpretabilnost i izvedivost. SCORAD ima odgovarajuću valjanost, brzinu reagiranja, pouzdanost međuoperatora i interpretabilnost te nejasnu pouzdanost *intraobservera* (43).

Uz SCORAD i EASI, najčešće upotrebljavane i validirane skale su POEM (engl. p*atient orientated eczema measure*) (44), SASSAD (engl. s*ix area, six sign atopic dermatitis*) te IGA (eng. i*nvestigator's global assessment*) (45).

SCORAD je najčešće korištena i najbolje validirana skala procjene težine AD-a. Uzima u obzir objektivne i subjektivne pokazatelje te pravilo devetke za procjenu težine bolesti. Ocjenjuje pet kliničkih karakteristika kako bi se utvrdila težina bolesti: eritem, edem/papule, grebanje/ekskorijacije, vlaženje/kraste i lihenifikaciju. Kod djece se primjenjuje modificirano pravilo devetke. Proširenost bolesti ocjenjuje se prema postotku zahvaćenosti kože ekcemom. Nadalje, SCORAD procjenjuje subjektivne simptome svrbeža i nesanice unatrag tri dana, analognom ljestvicom u rasponu od 0 do 10 (0 - svrbeža nema, 10 - maksimalan intenzitet svrbeža) (46). Ova se tri aspekta - opseg bolesti, težina kliničke slike i subjektivni simptomi - zbrajaju. Maksimalan zbroj je 103. SCORAD manji od 25 označava se kao blagi AD, od 25 do 50 kao srednje teški, veći od 50 kao teški.

EASI je razvijen modificiranjem PASI-ja (engl. *psoriasis area and severity index*). Procjenjuje opseg bolesti na četiri mjesta na tijelu (glava, vrat/trup, spolovilo, gornji ekstremiteti, donji ekstremiteti) i mjeri četiri klinička znaka: eritem, induraciju/papule, oticanje/eksorijacije i lihenifikaciju na ljestvici od 0 do 3 (47). Za razliku od SCORAD-a, ne procjenjuje subjektivne simptome (kao što su svrbež i nesanica), iako prema nekim autorima subjektivni simptomi mogu biti najvažniji znak za procjenu težine bolesti (48).

1.1.5. Liječenje

Opće mjere prevencije i liječenja AD-a

Pri liječenju AD-a osobito je važno prepoznavanje i izbjegavanje čimbenika koji dovode do pogoršanja bolesti. Oni mogu biti specifični i nespecifični. U specifične spadaju nutritivni čimbenici (kravlje mlijeko, soja, jaja, orašasti plodovi), inhalacijski čimbenici (pelud, kućna prašina, mačja dlaka) i kontaktni alergeni (mirisi i konzervansi, nikal, kobalt). Među nespecifične čimbenike ubrajaju se vuna, sredstva za pranje, itd. (49).

Također, vrlo je važna higijena, svakodnevna odgovarajuća njega emolijensima, svakodnevno pranje uz dodatak uljne kupke ili sindeta. Odmah nakon kupanja (pravilo 3 minute) treba nanijeti emolijens. Time se sprečava transepidermalni gubitak vode i daljnje isušivanje kože (2).

S obzirom na kronično-recidivirajući tijek AD-a, vrlo je važna edukacija bolesnika radi prevencije recidiva. Ona podrazumijeva detaljne upute o prirodi bolesti, terapiji, mjerama prevencije, itd. (2).

Lokalno liječenje

Lokalni kortikosteroidni pripravci još su najvažnije sredstvo u liječenju AD-a, osobito u akutnoj fazi bolesti. Djeluju protuupalno, vazokonstriktivno, antiproliferativno i imunosupresivno. Lokalni inhibitori kalcineurina - tacrolimus (0,03% i 0,1%) i pimecrolimus (1%) - imaju protuupalni i imunosupresivni učinak inhibiranjem T-limfocita te izazivaju manje nuspojava od kortikosteroidnih pripravaka (50,51). U novije se vrijeme u liječenju AD-a upotrebljava i krisaborol (lokalni inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE-4)) (52).

Sustavno liječenje

U sustavnom liječenju AD-a rabe se antihistaminici, fototerapija (UVA, UVA/UVB, UVB), sustavna kortikosteroidna i imunosupresivna terapija (ciklosporin A, azatioprin, metotreksat) te biološka terapija (protutijela ili fuzijski proteini koji specifično djeluju na stanice i posrednike upalnog odgovora) (50).

U nekim slučajevima psihofarmakološka sredstva koja moduliraju neuronske receptore ili posrednike upalne reakcije izazvane stresom mogu se upotrebljavati u liječenju AD-a. Triciklični antidepresivi desetljećima se primjenjuju u liječenju teških oblika AD-a praćenih

intenzivnim svrbežom. Prema najnovijim studijama (53), lijekovi koji ublažavaju psihički stres poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI, engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*), mogli bi pomoći u liječenju kožnih bolesti koje se povezuju sa stresom (poput AD-a). Odgovarajućih studija još nema dovoljno, no spominju se paroksetin i fluoksetin (54). Olopatadin (selektivni antagonist histaminskih H1-receptora), aprepitant (selektivni antagonist neurokininskog receptora 1 (NKR1)) i bupropion (antidepresiv koji inhibira ponovno preuzimanje noradrenalina i dopamina) pokazali su dobre rezultate u suzbijanju svrbeža te poboljšanju AD-a, ali potrebne su dodatne studije koje bi potvrdile njihovu djelotvornost i sigurnost (55,56). Ponekad se uvode i različite psihološke intervencije (autogeni trening, kognitivno-bihevioralna terapija, metode upravljanja stresom) koje daju dobre rezultate u smanjenju svrbeža (55).

1.2. PSIHIČKI STRES

1.2.1. Povezanost psihičkog stresa i atopijskog dermatitisa

Presjek povijesti istraživanja

Povezanost AD-a s psihičkim čimbenicima i stresom spominje se i opisuje već od samih početaka istraživanja i praćenja osoba koje pate od te bolesti. Početkom prošlog stoljeća AD i astma smatrali su se primarno psihosomatskim bolestima; još 1950. opisuje ih se kao tipične psihosomatske bolesti. Postupno, tijekom 30-ih i 40-ih godina prošlog stoljeća, počinje se probijati stajalište o multifaktorijalnoj etiologiji AD-a, a psihički čimbenici smatraju se samo jednim od čimbenika koji utječu na manifestaciju i pogoršanje bolesti (57). Zatim 70-ih, 80-ih pa čak i 90-ih godina prošlog stoljeća istraživanja o povezanosti AD-a i psihičkog stresa fokusiraju se na karakterne osobine, odnosno „psihološki profil" atopičara (58-63). Također, 70-ih i 80-ih godina u brojnim izvješćima navodi se da je zamijećena povećana anksioznost, depresija, ljutnja i neprijateljstvo kod atopičara, osobito u korelaciji s težinom kliničke slike. U tim su istraživanjima skupine ispitanika, međutim, bile male, upitne kvalitete, nisu omogućavale statistički značajne rezultate, kontrole su bile rijetke i neadekvatne, zbog čega je nejasno jesu li psihopatološki rezultati tih istraživanja bili od patogenetske važnosti ili epifenomen kronične upalne bolesti (64,65).

Potkraj 90-ih i početkom 2000-ih godina istraživanja na različitim područjima (prvenstveno imunologije, psihoneuroimunologije i psihoneuroendokrinologije) dovele su do važnih novih otkrića, oživljavajući rasprave o utjecaju psihičkog stresa na manifestaciju i težinu kliničke slike AD-a (66-77).

Utjecaj psihičkog stresa na neurološke, endokrinološke i imunološke mehanizme kod AD-a

Poznato je da se AD aktivira ili pogoršava pod utjecajem psihičkog stresa. Također, sama bolest može biti stresor (1,15,69,78).

Prikupljeni podatci iz dosadašnjih istraživanja te spoznaje iz područja psihoneuroendokrinologije i psihoneuroimunologije nesumnjivo potvrđuju da su stresni životni događaji snažno povezani s radom imunosnog sustava (71,74,76,79,80). Neuroendokrina osnova stresa dobro je poznata. Fizički i psihički stresori induciraju

neuroendokrini odgovor koji može utjecati na više razina fiziološkog funkcioniranja kože (81,82).

Stres predstavlja unutarnju ili vanjsku silu koja prijeti održavanju homeostaze organizma. Može se proučavati kao slijed događaja koji počinje stimulacijom (stresor) koja potiče reakciju u mozgu (percepcija stresa), koji tada aktivira fiziološke mehanizme u organizmu (odgovor na stres). Stres se može podijeliti u najmanje dvije kategorije: akutni i kronični (78).

Odgovor organizma na stres uključuje dva osnovna neuroendokrina sustava: hipotalamičko-hipofizno-adrenalni sustav (HPA, engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), koji regulira oslobađanje kortikotropina (CRF), adrenokortikotropina (ACTH), b-endorfina i kortizola, te simpatičko-adrenalno-medularni sustav, koji regulira oslobađanje adrenalina, noradrenalina i ostalih katekolamina (81). Stres na organizam djeluje preko humoralnih i neuralnih mehanizama regulacije.

Limbički sustav predstavlja središnji sustav u adaptaciji, neuroendokrinom i emocionalnom odgovoru na stres. Hipotalamus kao dio limbičkog sustava prima informacije s periferije, obrađuje ih i prosljeđuje. Ishodište je vlakana autonomnog živčanog sustava, i HPA osi; lučenjem faktora za oslobađanje kortikotropina (CRF, engl. *corticotropin-releasing factor*) kontrolira lučenje adenokortikotropnog hormona (ACTH, engl. *adenocorticotropic hormone*) iz hipofize. Hipofiza dalje preko ACTH regulira sekreciju kortizola i kortikosterona iz kore nadbubrežne žlijezde (81).

CRF je glavna komponenta HPA osi, koja funkcionira kao ključni regulator odgovora na stres. CRF kontrolira i centralnu i perifernu HPA os (80). Tijekom psihičkog stresa povišene su razine proupalnih citokina (IL-1, IL-4, IL-6, IL-18 i TNF-α) u koži, vjerojatno posredstvom ACTH (83).

Sve strukturalne stanice kože, kao i sve stanice imunosnog sustava koje infiltriraju kožu, (uključujući mastocite, Langerhansove stanice, neutrofile i eozinofile, B i T-limfocite), imaju receptore za stresne medijatore (84). Važno je i to da postoji neuroendokrini sustav kože, periferna HPA os, koja je ekvivalentna središnjoj HPA osi (80,83). Komponente tog sustava opisane se za mnoge strukturalne stanice kože, no posebno su dobro opisane za keratinocite. Periferna HPA os djeluje autoparakrino, modificirajući odgovor kože na stres. Keratinociti su sposobni proizvesti hormone kao što su CRF, ACTH i kortizol, neurotransmitere (npr. adrenalin, noradrenalin, dopamin, histamin, acetilkolin itd.), neurotrofine (npr. neurogeni

faktor rasta, neurotrofni neuroni faktor), kao i neuropeptide koji reagiraju na stres (poput supstancije P) (80,83,85). Periferni CRF može stimulirati stvaranje istih proupalnih medijatora NF-κB, IL-1, IL-6 i TNF-α, koji se otpuštaju pri naseljavanju kože patogenima (86).

Osim sinteze neurotransmitera i neurohormona, keratinociti također izražavaju svoje receptore. Tako epidermis neprestano reagira na različite stresore iz okoline (vlažnost, temperaturu, pH površine kože, mikrobiom kože, ozljede i psihički stres) kako bi održao epidermalnu homeostazu (80,83,85,87).

Glukokortikoidi su krajnji posrednici uključeni u HPA os. Također se sintetiziraju u koži (80,83,85). Povišene razine glukokortikoida i katekolamina potiskuju proizvodnju IL-12 koji je glavni antagonist Th1 humoralnog imunosnog odgovora posredstvom indukcije interferona-gama (IFN-γ) i faktora tumorske nekroze alfa (TNF-α). Inhibirajući proizvodnju IL-12, IFN-γ, IFN-α i TNF-α u Th1 stanicama, omogućuju i direktno stimuliraju djelovanje citokina koji su uključeni u reakcije proizvodnje Th2 (kao što su IL-4, IL-10 i IL-13) (87,88). Stoga kroničan stres može izazvati neravnotežu Th1/Th2 i skretanje prema Th2 odgovoru, s oštećenjem neuroimunosnih homeostatskih mehanizama, favorizirajući pojavu alergijskog upalnog odgovora. Važan čimbenik u moduliranju učinaka HPA osi pod utjecajem psihičkih stresora je proupalni citokin IL-18 (83).

Glukokortikoidi su najvažnija komponenta upalnog odgovora, a djeluju vezanjem na glukokortikoidne receptore (80). Pojedini hormoni stresa aktiviraju mastocite koji na svojoj površini izražavaju različite neuropeptidne ili neurohormonske izoforme receptora, uključujući receptore za CRF. Osim toga, mastociti luče i brojne citokine, serotonin, NGF, supstancije P, TNF-α, triptaze i kimaze, koje su posrednici neurogene upale (81). Mastociti imaju središnju ulogu u neurogenoj upali (89).

Akutna izloženost stresu aktivira HPA os i simpatički živčani sustav, što dovodi do fizioloških odgovora (povišen krvni tlak, povećanje ACTH i kortikosterona u plazmi). Međutim, izlaganje kroničnom psihičkom stresu izaziva promjene u HPA osi, kao što je smanjenje porasta jutarnjeg kortizola te porast bazalne sekrecije kortizola (90). Nadalje, kroničan, kontinuirani psihički stres nije povezan samo s HPA osi, nego utječe i na druge medijatore, kao što su katekolamini, prolaktin, neuropeptidi i faktori rasta živaca (81,91). Istraživanja pokazuju da su učinci kroničnog stresa na kožu složeni i snažno uvjetovani

neuroendokrinim i imunosnim promjenama koje smanjuju sposobnost kože da odgovori na izazove iz okoliša.

Psihički stres i hormoni stresa povećavaju sintezu serotonina, neurotransmitera čiji se receptori nalaze na keratinocitima, melanocitima i dermalnim fibroblastima (92). Lokalni učinci serotonina u koži uključuju proupalne odgovore s promjenama kao što su edem, vazodilatacija i svrbež. Histamin i acetilkolin (ACh) potiču svrbež vezanjem na senzorne receptore povezane s c-vlaknima, neuropeptide, proteaze i citokine (93).

Nadalje, senzorni živčani završetci u koži otpuštaju neuropeptide (poput kalcitonina, peptida i supstancije P), koji imaju različite učinke na lokalne upalne odgovore (77,94). Supstancija P, koja se oslobađa iz osjetljivih živčanih završetaka, povećava osjetilnu percepciju i svrbež (85). Ona također inhibira HPA os i tako modificira odgovor na psihički stres. U prisutnosti supstancije P usporava se odgovor HPA osi. Istraživanja su pokazala da oboljeli od AD-a mogu imati nasljedni poremećaj u funkciji hipotalamusa, tj. kada su izloženi eksperimentalnim stresorima, reagiraju smanjenom proizvodnjom kortizola. To bi moglo pomoći u objašnjenju pogoršanja ekcema u prisutnost stresora (88). Kod bolesnika s AD-om prisutna je disfunkcija HPA osi uz smanjen odgovor kortizola na stres (78). Studije nadalje pokazuju da je kod oboljelih smanjeni odgovor HPA osi rezultat same bolesti, a ne lokalne primjene kortikosteroida (95,96). Neka izvješća upućuju na to da Th2 citokinski profil koji prevladava u AD-u djeluje kao mehanizam negativne povratne sprege i smanjuje odgovor HPA osi (97).

Veza između psihičkog stresa i kroničnih upalnih dermatoza kao što je AD složena je. S jedne strane, studije su pokazale smanjeno lučenje kortizola i ACTH kod oboljelih od AD-a nakon induciranog stresa u odnosu na kontrolnu skupinu (69,98). Bolesnici s AD-om imali su smanjenu reaktivnost HPA osi te niže vrijednosti kortizola i ACTH. S druge strane, AD može biti stresor i izazvati pojačano lučenje glukokortikoida (15,78).

Stres i epidermalna barijera

Osim što utječe na hormonalnu i imunosnu homeostazu, psihički stres narušava funkciju epidermalne barijere pokretanjem neurogene upale. Stres putem senzornih živčanih vlakana stimulira otpuštanje neuropeptida, kao što su NGF (engl. *nerve growth factor*), periferni CRH, supstancija P i CGRP (engl. *calcitonin gene-related peptide*), koji podržavaju upalnu reakciju unutar epidermalne barijere (72,76). Svrbež, bol, vazomotorna nestabilnost i edem kože (koji

nastaju kao posljedica oslobađanja upalnih medijatora) izazivaju potrebu za grebanjem. Ti upalni odgovori precizno su regulirani posredstvom CRH te istodobnom regulacijom protuupalnog proopiomelanokortin peptida (POMC, engl. *proopiomelanocortin*) i kortikosteroida (99).

Homeostaza epidermalne barijere ovisi o lipidima lamelarnih tjelešaca, kao što su ceramidi, slobodne masne kiseline i kolesterol (100). Lipidi lamelarnih tjelešaca su hidrofobne molekule koje sprečavaju transepidermalni gubitak vode (TEWL). Unutar epidermisa su i prirodni ovlaživači (NMF), sastavljeni od hidrofilnih tvari (kao što su urea, laktat i aminokiseline), koji pomažu u zadržavanju vode u njemu i hidrataciji te održavanju pH rožnatog sloja (100). Poremećaj u stvaranju lipidnog matriksa rezultira oštećenom epidermalnom barijerom i povećanim TEWL-om, što je osnovni događaj u patogenezi AD-a. Pretpostavljeni mehanizam negativnih učinaka psihičkog stresa je glukokortikoidima posredovana inhibicija triju navedenih ključnih epidermalnih lipida potrebnih za održanje homeostaze barijere: ceramida, kolesterola i slobodnih masnih kiselina (101). U eksperimentalnih životinja dokazano je da psihički stres inducira povećanje endogenih glukokortikoida, što mijenja homeostazu propusnosti epidermalne barijere, očuvanost rožnatog sloja i epidermalnu antimikrobnu obranu (101).

Izvješća pokazuju da psihički stres može narušiti homeostazu epidermalne barijere povećavajući njezinu permeabilnost, što potiče upalni odgovor (82). Ispitanicima s visokim razinama percipiranog psihičkog stresa znatno se dulje oporavljala koža nego ispitanicima s niskim percipiranim stresom (82). Prema nekim studijama, akutni psihički stres i nedostatak sna mogu odgoditi i smanjiti oporavak epidermalne barijere kože, što može biti povezano s promjenama lučenja citokina (102). Čini se da stresom uzrokovano povećano lučenje kortizola može poremetiti integritet rožnatog sloja, koheziju korneocita i epidermalnu antimikrobnu obranu (100,103).

1.2.2. Metode evaluacije stresa

Unatoč intenzivnim istraživačkim naporima, stvarni utjecaj stresa na bolest, uključujući AD, još nije dovoljno poznat. Ne postoje pouzdane metode kojima bi se procijenio i izmjerio stres. U području psihijatrije, psihologije i medicine općenito osmišljeni su psihometrijski upitnici kao odgovarajući alati za procjenu psihičkog stresa, koji mjere uglavnom promjene ponašanja i kognitivnih funkcija kod ispitanika (104). Istraživači iz biomedicinskih područja znanosti prednost daju biokemijskim markerima (kao što su kortizol, ACTH, katekolamini,

kromogranin A, α-amilaza, ß-endorfin, IL-6, TNF-α, kopeptin i dr.), od kojih se pojedini rabe gotovo isključivo u istraživačke svrhe (105). Nadalje, u nekim studijama stres se uglavnom mjeri korištenjem biljega dobivenih iz biosignala i tako se procjenjuju fiziološke reakcije odgovora na stres u tijelu. Najčešće korišteni biosignali su elektrokardiomiografija (EKG) i provodljivost kože (iz kojih se potom izdvajaju parametri poput pulsa, krvnog tlaka, disanja, promjera zjenice, temperature kože), kojima se određuje stres (105). U istraživanjima utjecaja psihičkog stresa na bolest najčešće se rabe objektivni, biokemijski parametri procjene te subjektivni pokazatelji bolesnikova doživljaja stresa i utjecaja bolesti na kvalitetu života (korištenjem različitih psiholoških upitnika) (104).

Kortizol je najvažniji, najčešće korišten biomarker stresa. Rutinska dijagnostika odnosi se na određivanje kortizola iz plazme, što zahtijeva vađenje krvi. Kod djece i većine odraslih vađenje krvi izaziva nelagodu i stres, a kod djece mlađe od šest godina dokazani je stresor (95). Budući da se uzorci sline mogu prikupiti bez izazivanja stresa, procjena salivarnog kortizola pouzdana je metoda za ispitivanje funkcije HPA osi, osobito u male djece (106).

Kortizol određen iz sline posljednjih godina ima prednost u istraživanjima, posebice u studijama u kojima se ispitivao psihički stres s ponavljanjem mjerenja (107). Glavna prednost sline nad vađenjem krvi je neinvazivan način prikupljanja. Sakupljanje uzoraka jednostavno je i sigurno, može se prikupiti velik broj uzoraka i to ne moraju raditi profesionalno osposobljeni djelatnici (106-112).

1.2.2.1. Objektivni pokazatelji stresa – salivarni kortizol

Tri glavne žlijezde slinovnice su parotidna, submandibularna i sublingvalna, koje zajedno proizvode više od 90% ukupne količine sline. Slinu stvaraju i stotine malih žlijezda slinovnica u cijeloj usnoj šupljini. Žlijezde slinovnice vrlo su propusne i okružene kapilarama, što omogućuje slobodnu razmjenu molekula iz krvi u acinus. To slinu čini zanimljivim izvorom za mjerenje biomarkera (111).

Kortizol iz sline biološki je aktivan oblik slobodnog kortizola, ima deset puta nižu koncentraciju od ukupnog serumskog kortizola i dobro korelira s plazmatskim kortizolom (korelacija kod odraslih iznosi oko 0,75) (107,108). Korelacija između razina kortizola u slini i razina slobodnog kortizola u plazmi ostaje visoka tijekom cirkadijalnog ciklusa i kod različitih dinamičkih ispitivanja (kao što su deksametazonski supresijski test i ACTH stimulacijski test) (107,108,113). Koncentracija kortizola u slini je niska (1 - 10 μg/L) zbog

prisutnosti 11β-hidroksisteroid dehidrogenaze koja enzimski oksidira 30% slobodnog kortizola u kortizon. Tu pojavu treba uzeti u obzir kada se promatraju referentne vrijednosti za kortizol (koje se mogu razlikovati u literaturi). Nadalje, na vrijednosti kortizola mogu utjecati različiti nivoi regulacije HPA osi (hipokampus, hipotalamus, hipofiza, nadbubrežne žlijezde), njihovi modulatori, receptori i vezni proteini. U konačnici, ne mora nužno postojati linearan odnos između ACTH, kortizola u krvi, urinu i slini (108).

Uzimajući u obzir cirkadijalni ritam lučenja kortizola, najmanje fluktuacije očekuju se kasno poslijepodne, a najveće koncentracije ujutro (između 7 i 10 sati). Nakon buđenja, unutar 30 minuta, razina slobodnog kortizola poraste od 50% do 75%. Vrijeme buđenja nema veći utjecaj na jutarnji odgovor kortizola (114). Od 1965. pa do danas kao vrlo osjetljivi pokazatelj funkcije nadbubrežne žlijezde i HPA osi služe ranojutarnje razine kortizola u krvi (između 8 i 9 sati) (96).

Prepoznavanje mehanizama koji potiču odgovor salivarnog kortizola na stres vrlo je zahtjevno. Odgovor salivarnog kortizola na stres ovisi o brojnim čimbenicima: dobi i spolu, endogenim i egzogenim vrijednostima spolnih hormona (npr. menstrualni ciklus, uporaba oralnih kontraceptiva, hormonska nadomjesna terapija, trudnoća, dojenje), nekim lijekovima (psihofarmaci, kortikosteridi), pušenju, energetski bogatoj prehrani, kavi, alkoholu i tjelovježbi (115).

Nagađa se da na odgovor salivarnog kortizola na stres (barem djelomično) utječu i stabilni čimbenici poput karakternih crta. Većina studija pokazuje da ne postoji bliska veza između čimbenika osobnosti i povećanja salivarnog kortizola induciranog stresom. Ipak, pronađena je povezanost između obilježja osobnosti i odgovora salivarnog kortizola na stres nakon ponovljene izloženosti stresu. Također, različiti odgovori kortizola na stres mogu biti povezani s razlikama u sposobnosti nošenja sa stresnim situacijama, socijalnoj sredini i položaju u društvenoj hijerarhiji (115).

Stres potiče akutne subjektivne psihološke reakcije koje se pojavljuju u roku od nekoliko sekundi te odgovor kortizola doseže maksimum između 15 i 20 minuta nakon početka stresora i manje dinamično se mijenja. I dalje ostaje otvoreno pitanje reagira li HPA os hiperaktivno ili hipoaktivno na akutni stres kada je pojedinac kronično pod stresom ili iscrpljen te više nije u stanju nositi se sa stresom iz okoline. Neke studije upućuju na moguću smanjenu reakciju slobodnog kortizola na akutni stres kod ispitanika koji su više izloženi kroničnom stresu, naporno rade i iscrpljeni su. Međutim, rezultati su vrlo heterogeni u izvješćima (116).

Nedosljednost između studija vjerojatno se može, barem djelomično, pripisati metodološkim aspektima (npr. korištenje različitih ljestvica i dijagnostičkih kriterija) te brojnim čimbenicima koji sudjeluju u regulaciji HPA osi. Pretpostavlja se da kroničan stres može najprije dovesti do hiperaktivne funkcije HPA osi, koja postaje hipoaktivna kada je pojedinac toliko iscrpljen da se više ne može nositi se sa stresom iz okoline (115,116).

Također, kod djece koja boluju od AD-a i astme pronađene su smanjene razine salivarnog kortizola kao posljedice psihosocijalnog stresa, što je pripisano poremećaju u funkciji HPA osi (117,118). Suprotno tomu, u drugim su studijama razine kortizola iz sline odraslih bolesnika s AD-om znatno povišene u odnosu na zdrave ispitanike te izraženo koreliraju s težinom kliničke slike (indeksom SCORAD). Pritom nisu zabilježene statistički značajne korelacije između razine kortizola u slini i psihičkog stresa (119).

Istraživanja provedena tijekom posljednjih desetljeća jasno pokazuju da je salivarni kortizol koristan i vrijedan biomarker u istraživanjima stresa (108). Međutim, brojni čimbenici mogu utjecati na odgovor kortizola. Većina njih ne modulira specifično razine salivarnog kortizola, nego razine kortizola općenito (uključujući i razine kortizola u plazmi), pa su potencijalni izvori varijance. No isključivanje iz uzorka određenih izvora varijanci (poput spola) poremetilo bi generabilnost uzorka, preklapanje u modelu, što bi lako moglo dovesti do lažnih rezultata. Treba uzeti u obzir da odgovarajući broj kovarijanci ovisi o veličini uzorka, tj. što je veći uzorak, to se više varijabli može dodati u odgovarajući model (115,120).

Laboratorijske tehnike prikupljanja i obrade uzoraka kortizola iz sline

Određivanje kortizola u slini uključuje vrlo preciznu standardizaciju opreme za rukovanje, protokola uzorkovanja i tehnologije ispitivanja (107). Prikupljanje je jednostavno i neinvazivno, i za bolesnike i za osoblje. Uzorci sline mogu se prikupiti skupljanjem sline u sterilni spremnik ili upotrebom apsorbirajućih materijala (tzv. sustavi *Salivette*). Najčešće se rabe sustavi *Salivette* kod kojih se apsorbirajući umetak (tupfer) kratko (između 30 sekundi i tri minute) stavlja u usta, a zatim se vraća u sterilni spremnik. Barem 30 minuta prije prikupljanja uzorka sudionici se moraju suzdržati od pranja zuba, konzumiranja hrane ili pića (osim vode) te pušenja. U nekim se studijama zagovaralo ispiranje usta 10 minuta prije uzorkovanja. Zahvaljujući stabilnosti kortizola uzorci se mogu pohraniti u hladnjak, na temperaturi od 4 do 8 °C, do sedam dana. U laboratoriju se uzorci centrifugiraju i zamrznu na -20 °C do obrade. Prije analize odmrznu se i ponovno centrifugiraju kako bi se dobili što čišći uzorci. Protokoli centrifugiranja nisu standardizirani (variraju između 800 i 4000 g s trajanjem

od dvije do dvadeset minuta). Kortizol iz sline može biti pohranjen na 5 °C do tri mjeseca ili na -20 °C do -80 °C do 12 mjeseci (107).

Nekoliko tehnika rabi se za mjerenje kortizola, uključujući test RIA (*radioimmunoassay*), zatim ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) te u novije vrijeme LCMS (*liquid chromatography–mass spectrometry*), koji kombinira tekućinsku kromatografiju i masenu spektometriju. Važno je da je LCMS od 10 do 100 puta osjetljiviji u odnosu na test RIA i ima veći stupanj specifičnosti (107).

Utjecaj lokalne kortikosteroidne terapije na razine kortizola

Već se desetljećima lokalna kortikosteroidna terapija rabi za liječenje upalnih bolesti kože, uključujući AD. Pritom primjena sintetskih lokalnih kortikosteroida može modulirati izlučivanje endogenog kortizola, utječući na HPA os, te u konačnici potaknuti smanjenje proizvodnje endogenog kortizola nadbubrežne žlijezde (121). Mnoga prije provedena istraživanja o povezanosti korištenja lokalnih kortikosteroida i disfunkcije HPA osi pokazala su kontradiktorne rezultate. Stres aktivira HPA os i otpuštanje kortizola koji je snažan inhibitor upalne reakcije u cjelini, iako je u nekim istraživanjima kod djece i odraslih s težim oblikom AD-a utvrđen oslabljen odgovor na stres, što sugerira hipofunkciju HPA osi (95,118). Slaba reakcija HPA osi u uvjetima stresa može biti jedno od objašnjenja pogoršanja simptoma AD-a u stresnim situacijama. Smanjena funkcija HPA osi dovodila se i u vezu s lokalnim kortikosteroidima, no novije studije pokazuju da je kod osoba s teškim oblikom bolesti aktivnost AD-a odgovorna za promjene HPA osi (95,96,118).

Utvrđeno je (analizom 50 studija koje su ispitivale utjecaj inhalacijskih steroida na funkciju HPA osi) da kronična primjena inhalacijskih steroida (u klinički preporučenim dozama) ne ugrožava funkcioniranje HPA osi (122). Također, neke su studije pokazale normalizaciju niskih razina serumskog kortizola kod bolesnika s teškim oblikom AD-a nakon hospitalizacije i liječenja lokalnim kortikosteroidima. To praćenje upućuje na to da se niska razina kortizola kod prijema nije mogla pripisati poremećenom ciklusu spavanja, nego supresiji HPA osi (123).

1.2.2.2. Subjektivni pokazatelji stresa – psihološki testovi

Psihički stres utječe na funkciju neuroendokrinog i imunosnog sustava te mijenja funkciju epidermalne barijere kože. Ova zapažanja čine osnovu „psihobiološkog“ modela prema kojem psihički stres ima višestruk utjecaj na AD, a istodobno je i sama bolest stresor (1,15,69,78).

Psihički stres može imati važnu ulogu u patogenezi i tijeku AD-a (93). Postojanje stresa potvrdila su istraživanja u kojima bolesnici vode dnevnik svakodnevnih događaja, koji se poslije uspoređivao s težinom kliničke slike AD-a (124).

Osim u brojnim eksperimentalnim studijama, i u mnogim je kliničkim studijama koje su ispitivale utjecaj psihičkog stresa na AD utvrđena ta snažna povezanost. Istraživanje *Kodama i sur.* provedeno među 1457 bolesnika s AD-om nakon velikog potresa u Hanshinu (u Japanu) pokazalo je da je psihički stres najodgovorniji čimbenik za pogoršanje AD-a. Pogoršanje je utvrđeno kod 38% bolesnika s područja na kojem je potres prouzročio velika oštećenja, 34% bolesnika s područja gdje su oštećenja bila mala te kod 7% bolesnika s područja gdje oštećenja nije bilo (125). Prema nekim studijama, čak do 70% bolesnika s AD-om doživjelo je neku vrstu stresa prije pojave bolesti (126). Također, više od 70% oboljelih navelo je da im se stanje pogoršava zbog stresa (127).

Nepovoljan utjecaj AD-a na psihološko funkcioniranje i kvalitetu života oboljelih

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira kvalitetu života kao percepciju položaja pojedinca u specifičnom kulturološkom, društvenom i okolišnom okruženju, a uključuje objektivne čimbenike te subjektivno vrednovanje fizičkog, materijalnog, socijalnog i emotivnog blagostanja, obuhvaćajući osobni razvoj i svrhovitu aktivnost, promatrano kroz njegov osobni sustav vrijednosti (128). Riječ koja najbolje opisuje kvalitetu života je blagostanje. Kvaliteta života je multidimenzionalan pojam pa ako bolest onemogućuje bilo koju dimenziju funkcioniranja, tada smanjuje kvalitetu života.

Nepovoljan utjecaj AD-a na psihološko funkcioniranje i kvalitetu života bolesnika opisan je u brojnoj literaturi (64,129,130). Utjecaj AD-a na kvalitetu života može se usporediti s utjecajem teških bolesti, poput artritisa, dijabetesa, srčanih i malignih bolesti te depresije (78). Oboljeli od AD-a češće izostaju s posla od osoba koje imaju druge kronične bolesti (poput dijabetesa i hipertenzije). Također, kad je riječ o liječenju AD-a, troškovi su veliki i za bolesnike, i njihove obitelji i društvo u cjelini (78).

Uz promjene kože, dodatan problem oboljelima od AD-a stvara svrbež, čiji intenzitet primarno poistovjećuju s težinom bolesti (ne s intenzitetom promjena kože). Svrbež osobito remeti ciklus spavanja (127). Emocionalni čimbenici mogu uzrokovati, a često i pogoršati svrbež i grebanje, što ozbiljno može narušiti kvalitetu života bolesnika (78). Oboljeli često navode vezu između emocionalnog stresa, svrbeža i grebanja, njih 81% kaže da psihički stres

pogoršava svrbež (131). Svrbež, s nagonom na grebanje, izvor je trajnog psihičkog stresa za bolesnika (93). Od svih kliničkih simptoma AD-a, svrbež se najjače povezuje s anksioznošću (132).

Zbog kronične bolesti osoba se često suočava s nizom poremećaja i teškoća, koji mogu imati znatne varijacije u vrsti i težini, ovisno o njezinu doživljaju bolesti. Percepcija bolesti pokazala se važnom, uzimajući u obzir različite ishode (kao što su tuga, nošenje sa svojom bolesti, funkcionalne smetnje), i to kod niza različitih kroničnih bolesti i stanja. Nadalje, čini se da u slučaju mnogih kroničnih stanja nema povezanosti između vjerovanja osobe o stanju bolesti i stvarne ozbiljnosti stanja, što upućuje na to da je bolesnikova percepcija pod jakim utjecajem značenja koje pripisuje svom stanju, a ne stvarne težine bolesti (127). Percepcija bolesti i način reakcije na stres ovise i o psihičkim karakteristikama - osobnosti bolesnika. Dvije osobe s gotovo potpuno istim simptomima bolesti mogu procijeniti svoju kvalitetu života različito, ovisno o osobnoj i obiteljskoj anamnezi, obitelji, prijateljima, socijalnoj podršci i drugim područjima života koja nisu povezana s njihovom bolešću (133). Rezultati više studija pokazuju da AD utječe na kvalitetu života, osobito na psihološko blagostanje i socijalno funkcioniranje. Studije pokazuju i da težina kliničke slike AD-a korelira sa smanjenjem kvalitete života (78,127,133).

Utjecaj AD-a na kvalitetu života neočekivano je jak. Studije su pokazale da kronične recidivirajuće bolesti poput AD-a utječu na fizički, psihički, psihosocijalni i profesionalni aspekt života (78).

Prema pojedinim studijama, oboljeli od AD-a pokazuju viši stupanj anksioznosti, ljutnje i zabrinutosti te imaju nižu kvalitetu života u odnosu na zdrave ispitanike (64,130). Također, osobe s AD-om pokazuju viši stupanj anksioznosti u odnosu na bolesnike s psorijazom (64). Sustavnim pregledom i metaanalizom dosadašnjih studija otkrivena je izražena povezanost AD-a, depresije i anksioznosti kod odraslih bolesnika. U djece koja imaju AD također je utvrđena pozitivna povezanost s depresijom (134).

Pri određivanju utjecaja psihičkog stresa na nastanak i težinu AD-a te određivanju utjecaja AD-a na kvalitetu života, psihološko funkcioniranje i zdravlje rabe se brojni psihometrijski testovi. Njima se mjeri bolesnikova percepcija tjelesnih, emocionalnih, socijalnih, okolišnih i drugih čimbenika koji mogu imati utjecaj na bolest ili su njezina posljedica, u namjeri da se obuhvate svi važni segmenti života pojedinca koji mogu utjecati na bolest. U dermatologiji najčešće korišten specifičan test kvalitete života jest dermatološki indeks kvalitete života

(DLQI, engl. *dermatology life quality index*) te *Skindex-16*. Za procjenu percepcije stresa najčešće se u istraživanjima upotrebljava perceptivna skala stresa (PSS, engl. *percived stress scale*) (135,136,137).

Psihometrijski testovi koji se primjenjuju u istraživanjima brojni su, a odabir odgovarajućeg mora najbolje prikazati parametre koji se žele istražiti, što uvijek predstavlja izazov.

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZA

Razine salivarnog kortizola koreliraju s težinom kliničke slike AD-a (indeks SCORAD) i razinama stresa određenim psihološkim upitnicima.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Odrediti razine kortizola u slini svih bolesnika s AD-om u odnosu na prisutnost stresa određenog psihološkim upitnicima.

2. Ispitati jesu li razine kortizola u slini više u bolesnika s manifestnom kliničkom slikom AD-a (simptomatski bolesnici) od onih u remisiji koji nemaju kliničkih manifestacija AD-a (asimtomatski bolesnici).

3. Ispitati koreliraju li težina bolesti (indeks SCORAD) i težina stresa (dokazana psihološkim upitnicima) s rastom razina kortizola u slini.

3. MATERIJALI I POSTUPCI

Istraživanje je provedeno u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu.

3.1.Ispitanici

U istraživanju su sudjelovala 84 ispitanika kojima je prethodno (u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice) postavljena dijagnoza AD-a prema kriterijima Hanifina i Rajke (37), o čemu postoji medicinska dokumentacija. Od toga su 42 bolesnika imala klinički manifestni oblik AD-a, a 42 su bila u fazi remisije AD-a (kontrolna skupina). Prospektivnim praćenjem dva mjeseca od prve evaluacije (i nakon provedene terapije), 42 bolesnika s klinički manifestnim oblikom AD-a procijenjena su još jednom.

U istraživanju je sudjelovalo 58 žena (69%) i 26 muškaraca (31%), u dobi od 18 - 50 godina. Žena je bilo više u asimtomatskoj skupini nego simptomatskoj (80% vs. 60%), no razlika nije bila statistički značajna.

3.2.Instrumenti

Uzimanje uzorka sline

Ispitanicima je uzorak sline uzet tzv. metodom *Salivette*: sterilni su tupfer držali u ustima dvije minute, a zatim je tupfer vraćen u pripadajući spremnik. Nakon toga je u Endokrinološkom laboratoriju KBC-a Sestre milosrdnice centrifugiran i pohranjen na -60 °C dok se nije skupio dovoljan broj uzoraka za analizu.

Svim je bolesnicima uzorak sline uzet ujutro (oko 9 sati) kako bi se spriječile dnevne oscilacije kortizola.

Nakon što ih je skupljen dovoljan broj, uzorci su odmrznuti i ponovno centrifugirani te zatim analizirani metodom ELISA (engl. *enzyme linked immunosorbent a*ssay) testom proizvođača EUROIMMUN (*Medizinche Labordiagnostika AG*). Metoda ELISA služi za određivanje i kvalificiranje specifičnih proteina u uzorcima pomoću protutijela označenih enzimima koja se direktno vežu za specifične proteine te dodatkom supstrata za enzim dovode do reakcije koja se detektira i mjeri. U testu ELISA navedenog proizvođača (upotrijebljenom u ovom istraživanju) korištena su zečja poliklonalna protutijela za detekciju kortizola u slini, a specifična inkubacija/reakcija protutijela i kortizola odvijala se na sobnoj temperaturi (od +18

do +25 °C). Slobodni kortizol u plazmi biološki je aktivan i dovoljno male veličine da difundira u slinu, iz koje se onda može mjeriti njegova koncentracija prema cirkadijalnom ritmu. Iako je provedeni test specifičan za detekciju kortizola, postoje križne reakcije s određenim srodnim steroidnim hormonima (u prvom redu prednizolonom (17%), 11-deoksikortizolom (4,6%), prednizonom (1,3%) i kortikosteronom (1,25%), dok u ostalima u manje od 1%). Referentne prosječne koncentracije kortizola mjerene testom navedenog proizvođača kreću se od 0.2 do 4.4 ng/ml, s prosječnom vrijednosti 1.3 ng/ml, pri 95% pouzdanosti.

Svim ispitanicima ujedno je bila ispitana i isključena hiperkortizolemija drugog uzroka vađenjem krvi i analizom metodom ECLIA (engl. *electrochemiluminescence immunoassay analyzer*) (kojom se standardno koristi Endokrinološki laboratorij KBC-a Sestre milosrdnice) za određivanje kortizola u serumu.

Psihološki testovi

Kratki upitnik kvalitete života SZO-a (WHOQOL-BREF, engl. W*orld health organization quality of life brief version*)

Kratki upitnik korišten je za procjenu kvalitete života. Njime se procjenjuju četiri glavna područja (domene) važne za kvalitetu života: fizičko zdravlje, psihičko zdravlje, socijalni odnosi i okruženje.

WHOQOL-BREF kraća je verzija upitnika WHOQOL-100, a upotrebljava se kada je ograničeno vrijeme ispitivanja, čime je smanjeno opterećenje ispitanika. Sadržava 24 čestice iz originalnog upitnika, po jednu iz svake od 24 faceta, koje opisuju kvalitetu života te jednu česticu za kvalitetu života u cjelini i jednu za opće zdravlje. Dakle, upitnik obuhvaća 26 čestica. Rezultat u svakoj od četiri domene izražava se kao prosjek odgovora na čestice koje ih opisuju. Čestica opće kvalitete života i čestica općeg zdravlja razmatraju se zasebno. Odgovori za svaku od njih daju se na ljestvici Likertova tipa od 1 do 5, gdje 1 označava najmanje slaganje, a 5 najveće slaganje s pojedinom česticom. Odgovori su transformirani na skalu od 0 - 100. U upitniku se postavlja vremenski okvir od posljednja dva tjedna, unutar kojeg sudionik procjenjuje kvalitetu života.

Pouzdanost upitnika prilično je visoka, što znači da domene fizičkoga i psihičkog zdravlja te okolina imaju koeficijent pouzdanosti >0,75, dok je domena socijalnih odnosa na granici s umjerenom pouzdanošću i iznosi 0,68. Upitnik je pokazao i dobru diskriminativnu valjanost

za svaku od domena, a najuspješnije je razlikovanje zdravih i oboljelih osoba na domeni fizičkog i zatim psihičkog zdravlja (138).

Kratki upitnik percepcije bolesti (Brief IPQ, engl. *brief illness perception questionnaire*)

Kratki upitnik percepcije bolesti sadržava devet čestica. Osmišljen je radi brze procjene kognitivne i emocionalne percepcije bolesti. Razvijen je formiranjem jednog pitanja koje najbolje sažima čestice iz svake subskale upitnika Brief-IPQ koji originalno sadržava 80 čestica. Osam pitanja kvantitativnog je tipa, pri čemu se pet čestica odnosi na kognitivnu percepciju bolesti: posljedice (očekivani učinci i posljedice bolesti), trajanje (koliko oboljeli smatra da će bolest trajati), osobna kontrola bolesti (u kojoj mjeri vjeruje da će kontrolirati bolest), kontrola terapije (u kojoj mjeri vjeruje da se može oporaviti) i identitet (kako se osoba identificira vezano uz bolest i njezine simptome); jedna na razumijevanje bolesti, a dvije na emocionalne komponente vezane uz bolest: zabrinutost i emocije (strah, ljutnja, potištenost). Test je kratak i razumljiv (136).

Ispitanik na ljestvici od 0 do 10 označava u kojoj mjeri percipira svaku od navedenih stavki. Svaka čestica predstavlja zaseban rezultat. Odgovori se pritom, ovisno o sadržaju, mogu grupirati u kvalitativne kategorije. Za osam čestica kvantitativnog tipa pouzdanost mjerena test-retestom iznosi 0,71 za utjecaj bolesti na život; 0,73 za trajanje bolesti; 0,42 za kontrolu; 0,70 za liječenje; 0,75 za simptome; 0,66 za zabrinutost zbog bolesti; 0,61 za razumijevanje bolesti te 0,72 za utjecaj bolesti na emocionalno stanje (136).

Perceptivna skala stresa (PSS, eng. *percieved stress scale*)

Perceptivna skala stresa mjeri stupanj subjektivnog stresa u osoba s dermatološkim bolestima procjenjujući tri osnovne komponente doživljaja stresa: pomanjkanje kontrole, emocije vezane uz bolest i osjećaj nepredvidivosti života. Sadržava 10 čestica u kojima sudionik odgovara na ljestvici Likertova tipa od pet stupnjeva, od 0 (nikada) do 4 (vrlo često). Ukupan rezultat dobiva se kao zbroj odgovora, gdje veći rezultat upućuje na veću razinu percipiranog stresa. Vremenski se ljestvica odnosi na posljednjih mjesec dana. Pouzdanost upitnika je dobra i kreće se od 0,84 do 0,86 (135).

Dermatološki indeks kvalitete života (DLQI, engl. d*ermatology life quality index*)

Dermatološki indeks kvalitete života rabi se pri procjeni specifične, dermatološke kvalitete života. Sastoji od šest subskala (ukupno 10 čestica) za procjenu ograničavajućeg djelovanja

dermatološke bolesti u svakodnevnom životu bolesnika po pojedinim domenama tijekom proteklog tjedna (simptomi i osjećaji, dnevne aktivnosti, slobodno vrijeme, posao/škola, osobni odnosi, tretman). Za svako pitanje ponuđeno je više odgovora ("vrlo mnogo", "mnogo", "malo", "nimalo", "ne odnosi se na moj slučaj"). Ukupni rezultat zbroj je rezultata za svako pitanje, a viši rezultat upućuje na veći utjecaj dermatološke bolesti na kvalitetu života. Ukupni rezultat kreće se od 0 (odsutnost utjecaja bolesti) do 30 (maksimalan utjecaj); 0-1 (nema utjecaja), 2-5 (malen utjecaj), 6-10 (umjeren utjecaj), 11-20 (velik utjecaj), 21-30 (izrazito velik utjecaj). Pouzdanost upitnika je dobra i iznosi od 0,70 do 0,90 u različitim istraživanjima (137).

Crown-Crispov indeks iskustava (CCEI, engl. *Crown-Crisp experiential indeks*)

Crown-Crispov indeks iskustava namijenjen je za utvrđivanje i mjerenje uobičajenih simptoma i crta osobnosti unutar konvencionalnih kategorija psihoneurotskih bolesti i poremećaja ličnosti. Upotrebljava se u trijažnim pregledima, pri praćenju promjena nastalih određenim terapijskim postupcima ili u istraživačke svrhe.

CCEI sadržava 48 čestica raspoređenih u šest subskala: slobodno lebdeća anksioznost (osjećaj neodređenog straha, jeze, bezrazložne napetosti pa ček i panike) (FFA, eng. *free-floating anxiety*), fobična anksioznost (bolesnik se osjeća preplašeno samo u određenim situacijama, npr. zatvoreni prostori, visina, gužva) (PHO, engl. *phobic anxiety*), opsesivnost (pretjerana pedantnost, točnost, odbojnost prema iznenadnim promjenama) (OBS, engl. *obsessional traits and symptoms*), somatske manifestacije anksioznosti (glavobolja, zadihanost, lupanje srca, nesanica, umor) (SOM, engl. *somatic anxiety*), depresija (potištenost, osjećaj tuge, poteškoća mišljenja/teškoće u razmišljanju, usporenost djelovanja, nedostatak energije) (DEP, engl. *depression*) i histerija („osobe površne i promjenjive osjećajnosti i pretjerano ovisne o drugima") (HYS, engl. *hysterical personality traits*). Uz svaku česticu ispitanik treba označiti odgovor koji se odnosi na njega. Pitanja su pisana jednostavnim jezikom, što omogućuje korištenje indeksa s ispitanicima širokog raspona obrazovanja i intelektualnih sposobnosti. Ukupan rezultat daje mjeru opće emocionalne nestabilnosti ili neuroticizma uz profil od šest rezultata po subskalama. Rasponi koeficijenata pouzdanosti po pojedinim kategorijama su: FFA (0,50 - 0,82), PHO (0,37 - 0,76), OBS (0,44 - 0,76), SOM (0,41 - 0,68), DEP (0,35 - 0,72), HYS (0,55 - 0,84) (139,140).

Procjena težine AD-a: indeks SCORAD

Indeksom SCORAD procjenjuje se težina AD-a. Procjenu radi liječnik. SCORAD uzima u obzir objektivne i subjektivne pokazatelje AD-a te pravilo devetke za procjenu težine bolesti. Ocjenjuje se pet kliničkih karakteristika kako bi se utvrdila težina bolesti: eritem, edem/papule, grebanje/ekskorijacije, vlaženje/kraste i lihenifikacija. Svaka se karakteristika ocjenjuje s 0, 1, 2 ili 3, ovisno o izraženosti. Proširenost bolesti procjenjuje se prema postotku zahvaćenosti kože ekcemom. Uz objektivne pokazatelje, SCORAD određuje i subjektivne simptome svrbeža i nesanice. Intenzitet svrbeža i nesanice procjenjuje se ljestvicom od 0 (bez svrbeža) do 10 (maksimalan svrbež), a odnosi se na posljednja tri dana (46). Dobiveni numerički podaci o sva tri aspekta bolesti – proširenost i izraženost promjena kože te subjektivni simptomi svrbeža i nesanice - unose se u odgovarajuću tablicu i zbrajaju. Maksimalan zbroj je 103. SCORAD manji od 25 označava se kao blagi, od 25 do 50 kao srednje teški, a veći od 50 kao teški AD.

3.3.Opis istraživanja

U ovo istraživanje prospektivnog tipa bile su uključene osobe koje boluju od AD-a i koje dolaze na pregled u Kliniku za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice. Nakon pregleda te preporuke za obradu i liječenje bolesnike se upoznalo s istraživanjem koje se provodi na Klinici i ponuđeno im je sudjelovanje u njemu. Uz usmene upute o metodama i svrsi istraživanja, napomenuto im je da je sudjelovanje dobrovoljno, anonimno i da mogu odustati u bilo kojem trenutku. Nakon usmenih uputa, ispitanici su zamoljeni da pročitaju informirani pristanak i, ako su suglasni, potpišu ga. Nakon toga uzet im je uzorak kortizola iz sline. Bolesnicima s manifestnim AD-om procijenjena je težina bolesti prema indeksu SCORAD, a svi su ispitanici na kraju ispunjavali psihološke upitnike. U bilo kojem trenutku mogli su od liječnika zatražiti objašnjenje ako je bilo nejasnoća pri ispunjavanja upitnika, kao i bilo kakve dodatne informacije. Cijeli postupak trajao je između 15 i 30 minuta. Bolesnici s manifestnim AD-om evaluirani su još jednom, dva mjeseca nakon prve evaluacije (i provedene terapije). Svi su postupci istraživanja ponovljeni, osim Crown-Crispova indeksa iskustava.

3.4.Statističke metode

Kolmogorov-Smirnovljev test i Shapiro-Wilkovljev test korišteni su kako bi se procijenilo slijede li podaci normalnu distribuciju. Za varijable koje nisu imale normalnu distribuciju u

opisu mjera centralne tendencije i varijabiliteta rabljeni su medijan i interkvartilni raspon. U analizi razine stresa, dimenzija kvalitete života, karakteristika osobnosti i percepcije zdravstvenog stanja između simptomatskih i asimptomatskih ispitanika korišten je Mann-Whitneyev test, a snaga efekta, kao mjera veličine razlika između skupina, procijenjena je ~~s~~ pomoću formule $r=Z/\sqrt{N}$. Za one s normalnom distribucijom korišteni su aritmetička sredina i standardna devijacija te t-test za nezavisne uzorke, a snaga efekta izračunata je po formuli $r=\sqrt{(t2/(t2+df))}$. Za usporedbu kategorija kliničke slike težine bolesti upotrijebljeni su analiza varijance sa Student-Newman-Keulsovim post-hoc testom odnosno Kruskal-Wallisov i Mann-Whitneyev test s Bonferronijevom korekcijom za višestruke usporedbe. Za testiranje ponovljivosti procjena psihometrijskih karakteristika i razine kortizola između dva razdoblja korišteni su t-test za zavisne uzorke ili Wilcoxonov test uz izračun snage efekta s pomoću navedenih formula. Za interpretaciju snage efekta korišteni su sljedeći kriteriji: $r < 0,1$ = beznačajna snaga efekta; 0,1 - 0,3 = mala; 0,3 - 0,5 = umjerena; 0,5 - 0,7 = velika i $> 0,7$ = vrlo velika snaga efekta (141). Dodatno je ponovljivost procijenjena intraklasnim korelacijskim koeficijentom (ICC) i 95-postotnim intervalom pouzdanosti (CI). Za interpretaciju ICC-a korišteni su sljedeći kriteriji: $< 0,5$ = loša ponovljivost; 0,5 - 0,75 = umjerena; 0,75 - 0,9 = dobra i $> 0,9$ = izvrsna (142). Načinjene su korelacije (Spearmanove kad podaci nisu imali normalnu distribucije, a Pearsonove kad su imali) i linearna regresija radi analize odnosa između razine stresa i dimenzija psihometrijskih instrumenata. U interpretaciji snage korelacije korišteni su kriteriji kao i prethodno navedeni za snagu efekta. Sve analize načinjene su u komercijalnom softveru IBM SPSS 22 (*IBM Corp, Armonk,* SAD).

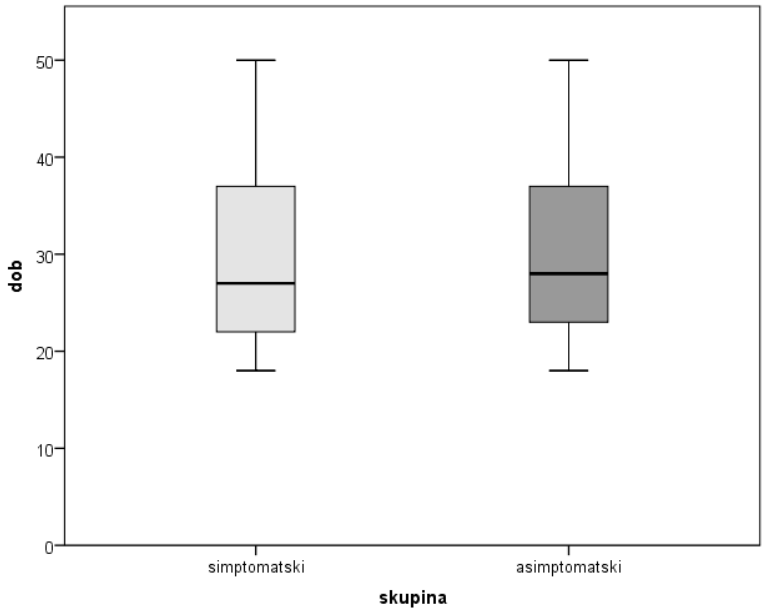
Etička pitanja

Svi ispitanici dobili su informirani pristanak, koji su, nakon što su ga pročitali, potpisali. Istraživanje je odobrilo i Etičko povjerenstvo KBC-a Sestre milosrdnice, koje je pismeno izviješteno da je istraživanje u skladu s principima dobre kliničke prakse Tako je na 26. redovitoj sjednici, 28. prosinca 2016., povjerenstvo dalo suglasnost za provođenje istraživanja (broj: EP-20098/16-4). Etički odbor Stomatološkog fakulteta u Zagrebu na 20. redovitoj sjednici 14. rujna 2017. također je odobrio provođenje istraživanja.

4. REZULTATI

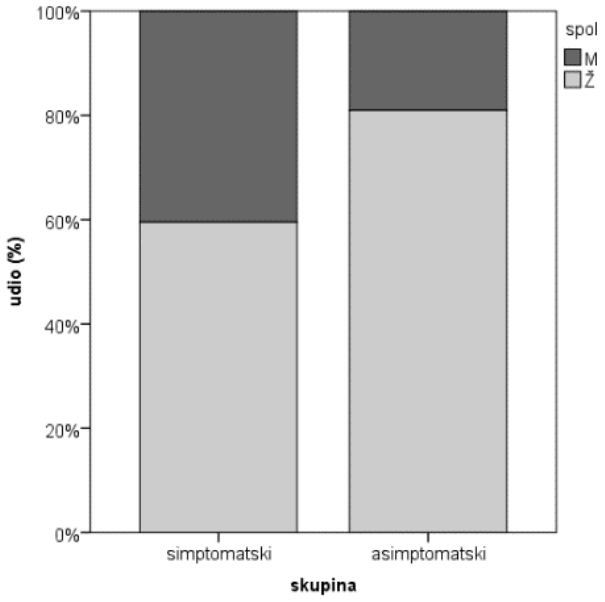
U ovo istraživanje prospektivnog tipa inicijalno je uključeno 103 ispitanika, ali ih je 19 odustalo (nisu došli na drugi pregled). Istraživanje je u konačnici obuhvatilo 84 ispitanika.

Uzorak su činila 84 ispitanika u dobi od 18 do 50 godina, odnosno prosječne dobi 30 godina, (interkvartilni raspon od 23 do 37 godina). Prosječna dob bila je podjednaka u skupini simptomatskih i asimptomatskih ispitanika. Na slici 3. prikazani su deskriptivni podatci vezani uz dob.



Slika 3. Usporedba dobi između simptomatskih i asimptomatskih ispitanika

Među ispitanicima bilo je više žena (69%). Žena je bilo više u asimptomatskoj skupini bolesnika (80% vs. 60%), no razlika nije bila statistički značajna. Na slici 4. prikazani su deskriptivni podatci vezani uz dob.



Slika 4. Spolna razdioba u ispitivanim skupinama

Tablica 2. Karakteristike uzorka u varijablama kortizol u slini, percipirana razina stresa (PSS), indeks SCORAD i percepcija bolesti (Brief IPQ)

	N	Prosjek	SD	Medijan	IQR	Min	Max
Dob	84	30,0	9,0	28	23-37	18	50
Kortizol u slini	84	5,62	4,27	4,65	2,7-7,45	0,1	23
Perceptivna skala stresa (PSS)	84	18,7	6,0	19	15-24	4	29
Težina kliničke slike atopijskog dermatitisa (SCORAD)	42	33,66	17,07	34,2	18,85-45,94	6,95	75,8
Kratki upitnik percepcije bolesti (Brief IPQ)							
Utjecaj bolesti na život (IPQ1)	84	5,6	2,8	5	3-8	0	10
Trajanje bolesti (IPQ2)	84	7,2	2,9	8	5-10	0	10
Kontrola (IPQ3)	84	4,8	2,6	5	3-7	0	10
Liječenje (IPQ4)	84	7,5	2,2	8	6-9	0	10
Simptomi (IPQ5)	84	6,5	2,7	7	4,25-8,75	0	10
Zabrinutost zbog liječenja (IPQ6)	84	6,3	3,1	7	4-9	0	10

Razumijevanje bolesti (IPQ7)	84	6,6	2,9	7	5-9	0	10
Utjecaj bolesti na emocionalno stanje (IPQ8)	84	5,8	3,0	6	3,25-8	0	10

N - veličina uzorka, SD - standardna devijacija, IQR - interkvartilni raspon, Min - minimalna vrijednost, Max - maksimalna vrijednost

Tablica 3. Karakteristike uzorka u varijablama kvalitete života (DLQI, WHOQOL-BREF) i obilježjima osobnosti (Crown-Crispov indeks iskustva)

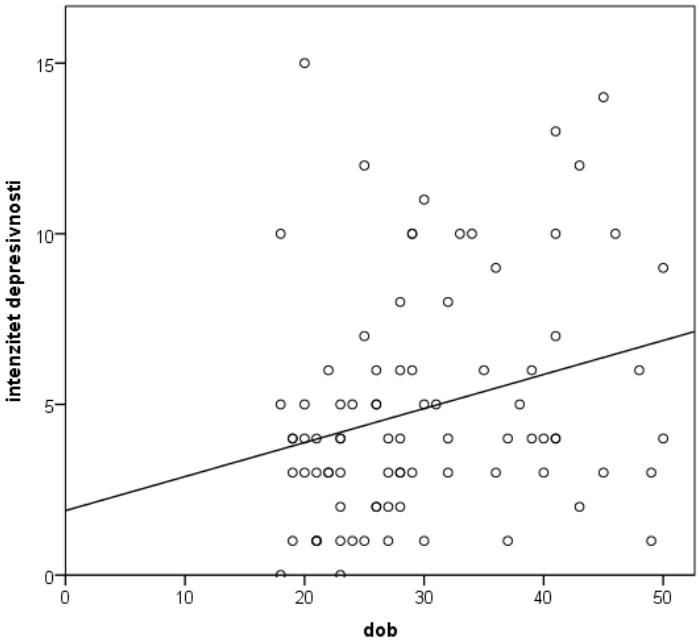
	N	Prosjek	SD	Medijan	IQR	Min	Max
Dermatološki indeks kvalitete života (DLQI)	84	7,4	6,5	5	2,25-12	0	24
Kratki upitnik života (WHOQOL-BREF)							
Fizičko zdravlje	84	72,62	14,29	71,43	64,23-82,14	39,29	100
Psihičko zdravlje	84	69,68	16,28	70,83	59,38-83,33	33,33	95,83
Socijalni odnosi	84	76,54	17,22	75	66,67-91,67	33,33	100
Okolina	84	72,54	13,94	71,88	62,5-84,38	40,63	100
Crown-Crispov indeks iskustva							
Slobodno lebdeća anksioznost (FFA)	84	5,6	3,8	5,5	2,25-8,75	0	14
Fobična anksioznost (PHO)	84	5,2	2,9	5	3-6,75	0	14
Ppsesivnost (OBS)	84	6,7	3,2	7	4-9	1	14
Somatske manifestacije anksioznosti (SOM)	84	4,9	3,1	4	2,25-7	0	14
Depresija (DEP)	84	4,9	3,4	4	3-6	0	15
Histerija (HYS)	84	5,4	2,5	5	3,25-7	1	13

N - veličina uzorka, SD - standardna devijacija, IQR - interkvartilni raspon, Min - minimalna vrijednost, Max - maksimalna vrijednost

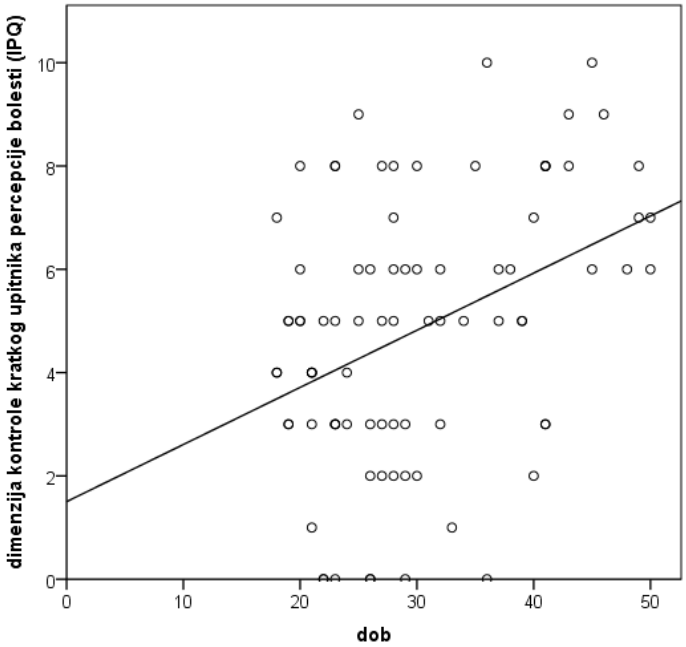
Karakteristike uzroka prikazane su u tablici 2. i tablici 3.

Prosjek vrijednosti indeksa SCORAD u skupini simptomatskih ispitanika bio je 33,66, odnosno većina je bolesnika imala srednje teški AD. Najveći zabilježeni indeks SCORAD iznosio je 75,8, a najmanji 6,95. Ukupno je devet bolesnika imalo SCORAD veći od 50 (teški AD-a), od kojih četiri u oba mjerenja (pri prvoj evaluaciji i nakon dva mjeseca).

O dobi nisu bile ovisne razine kortizola iz sline, razine percipiranog stresa (PSS), razine kvalitete života (DLQI, WHOQOL-BREF) i SCORAD indeks. O dobi je bila ovisna dimenzija depresije (DEP) mjerena Crown-Crispovim indeksom te dimenzija kontrole bolesti utvrđena kratkim upitnikom percepcije bolesti (Brief IPQ3) (r=0,349 i 0,283; p≤0,009). Korelacija je bila linearna, pozitivna i mala do umjerena. S dobi rastao je intenzitet depresije (DEP) te percepcije kontrole bolesti (Brief IPQ3), u jednoj godini 0,1 skalarni bod. Na slici 5. prikazan je odnos dobi i dimenzije depresije (DEP). Slika 6. prikazuje odnos dobi i dimenzije percepcije kontrole (Brief IPQ3).

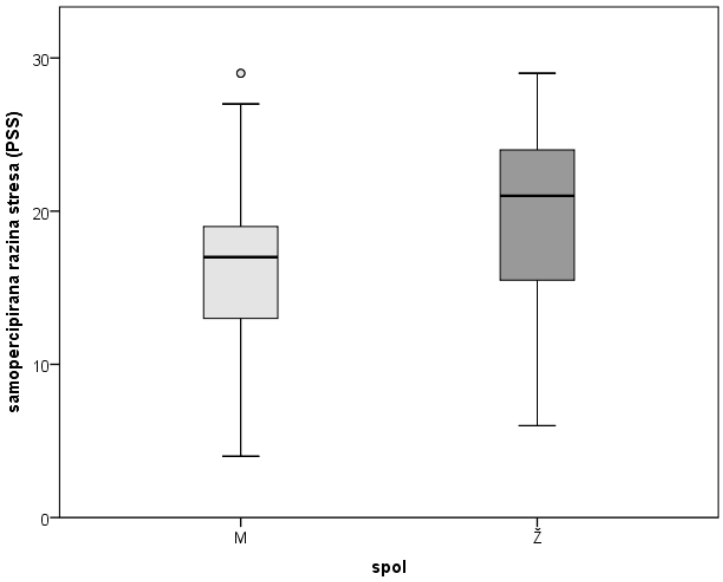


Slika 5. Odnos dobi i dimenzije depresije (Crown-Crisp)

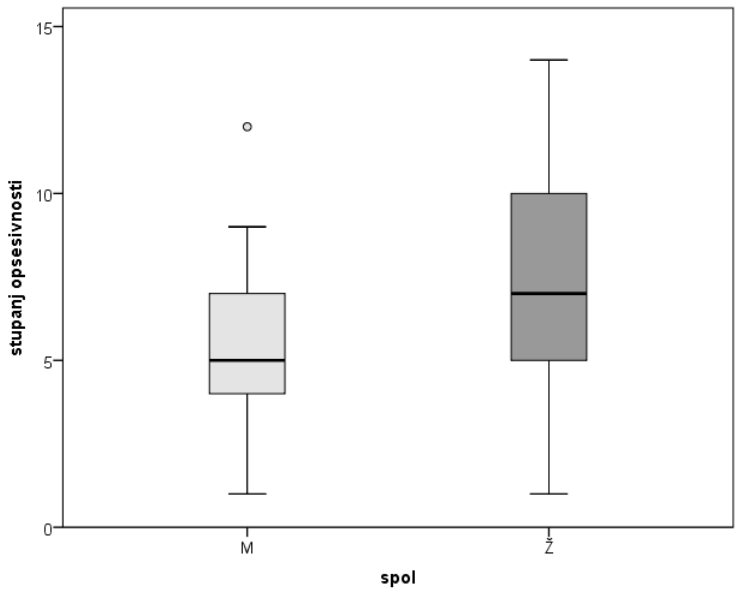


Slika 6. Odnos dobi i dimenzije percepcije kontrole (Brief IPQ3)

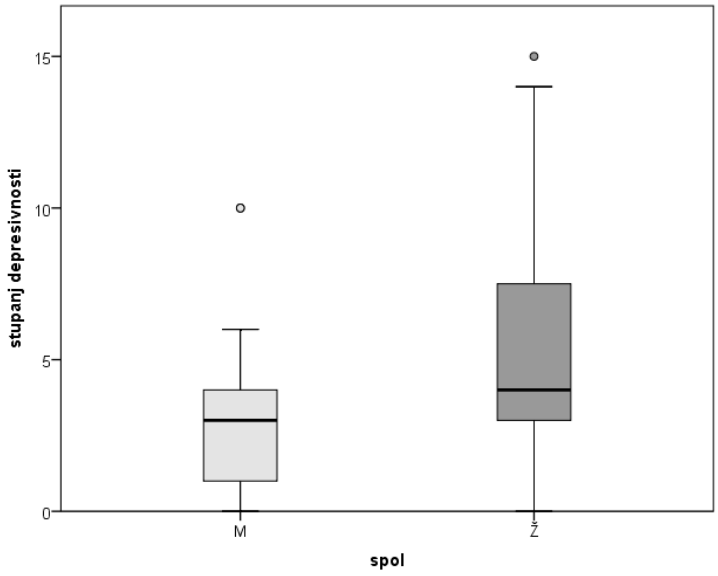
Spol je značajan prediktor percipiranog stresa (PSS), opsesivnosti (OBS) i depresije (DEP) (Crown-Crisp), uz malu do umjerenu snagu efekta ($p \leq 0{,}032$; $r=0{,}233$ - $0{,}327$). Navedeni parametri znatno su viši kod žena nego kod muškaraca. Na slici 7. prikazan je odnos spola i percipiranog stresa (PSS). Na slici 8. odnos spola i opsesivnosti, a na slici 9. odnos spola i depresije.



Slika 7. Odnos spola i razine percipiranog stresa (PSS)

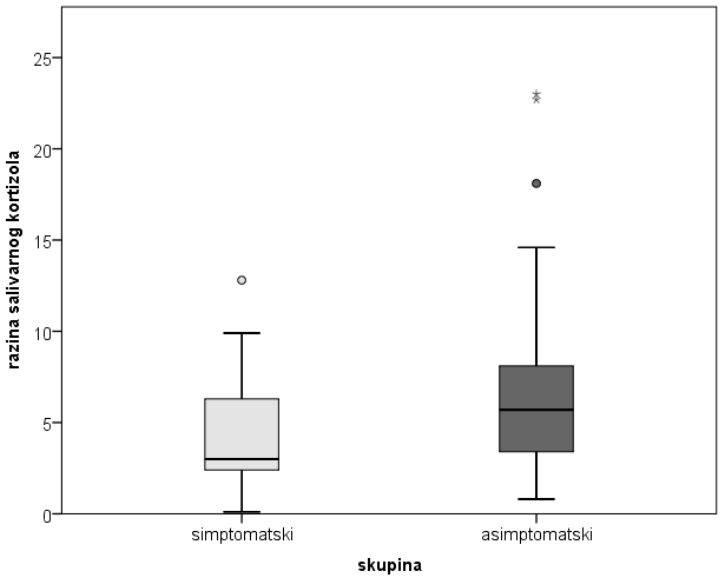


Slika 8. Odnos spola i stupnja opsesivnosti (OBS)



Slika 9. Odnos spola i stupnja depresije (DEP)

Simptomatski ispitanici s AD-om imali su znatno nižu razinu salivarnog kortizola od asimptomatskih, uz nisku snagu efekta (p=0,011; r=0,276), što je prikazano na slici 10. i u tablici 4. To upućuje na to da kortizol iz sline nema veliku snagu razlikovati bolesnike s klinički manifestnim AD-om od onih u remisiji.



Slika 10. Odnos razina kortizola u slini između simptomatskih i asimptomatskih ispitanika s AD-om

Simptomatski ispitanici imali su više razine pojedinih dimenzija kratkog upitnika percepcije bolesti (Brief IPQ); veliku snagu efekta u dimenziji percepcije simptoma bolesti (IPQ5) ($p<0,001$; $r=0,521$), umjerenu u trajanju bolesti i zabrinutosti zbog liječenja (IPQ2 i IPQ6) ($p<0,001$; $r=0,403$ - $0,460$), a malu umjerenu u utjecaju bolesti na život, razumijevanju bolesti te utjecaju bolesti na emocionalno stanje (IPQ1, IPQ7 i IPQ8) ($p\leq0,041$; $r=0,223$ - $0,316$). Dimenzije kontrole bolesti i percepcije liječenja (IPQ3 i IPQ4) nisu se znatno razlikovale.

U tablici 4. prikazan je odnos kortizola iz sline, percepcije razine stresa (PSS) i percepcije bolesti (Brief IPQ) između simptomatskih (kod prve evaluacije) i asimptomatskih ispitanika.

Tablica 4. Usporedba kortizola iz sline, percepcije razine stresa (PSS) i percepcije bolesti (Brief IPQ) između simptomatskih (kod prve evaluacije) i asimptomatskih ispitanika

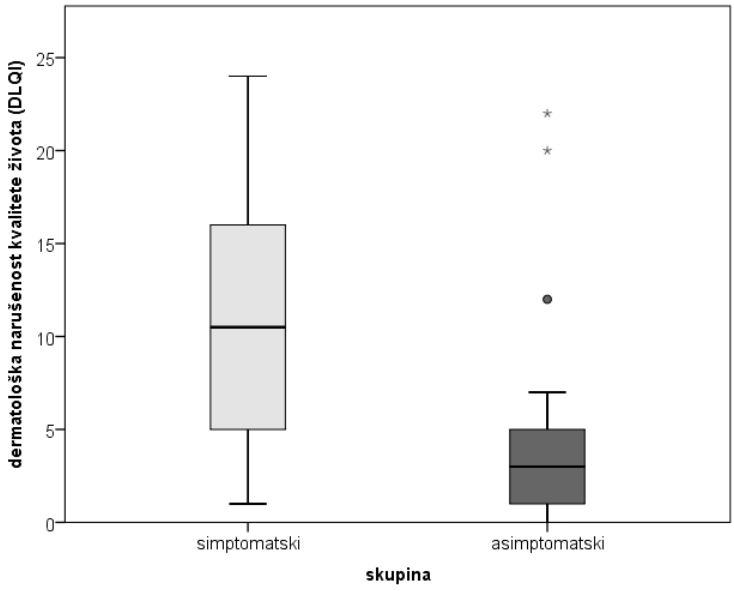
	Skupina	Prosjek	SD	Medijan	IQR	p	r
Salivarni kortizol	simptomatski	4,41	2,81	3,0	2,4-6,4		
	asimptomatski	6,84	5,10	5,7	3,3-8,2	0,011	0,276
Percipirani stres	simptomatski	18,0	6,4	17,0	13,75-22,5		
(PSS)	asimptomatski	19,5	5,6	20,0	15-24	0,257	0,124
Utjecaj bolesti	simptomatski	6,4	2,7	7,0	5-8		
na život (IPQ1)	asimptomatski	4,7	2,8	4,5	3-7	0,004	0,316
Trajanje bolesti	simptomatski	8,6	1,8	9,0	7,75-10		
(IPQ2)	asimptomatski	5,8	3,1	6,0	4-8	<0,001	0,460
Kontrola	simptomatski	4,6	2,8	5,0	2-7		
(IPQ3)	asimptomatski	5,1	2,4	5,0	3-7	0,376	0,097
Liječenje	simptomatski	7,2	2,2	7,0	5-9		
(IPQ4)	asimptomatski	7,7	2,3	8,0	7-9	0,150	0,157
Simptomi	simptomatski	7,9	2,2	8,0	7-10		
(IPQ5)	asimptomatski	5,2	2,5	5,0	3-7	<0,001	0,521
Zabrinutost zbog	simptomatski	7,5	2,8	8,0	6-10		
liječenja (IPQ6)	asimptomatski	5,1	2,9	5,0	3-7	<0,001	0,403
Razumijevanje	simptomatski	7,2	2,7	8,0	5-10		
bolesti (IPQ7)	asimptomatski	6,0	2,9	6,0	4-8	0,041	0,223
Utjecaj bolesti na	simptomatski	6,6	2,8	7,0	5-9		
emocije (IPQ8)	asimptomatski	5,0	2,9	5,5	2-7	0,009	0,287

Tablica 5. Usporedba dimenzija kvalitete života (DLQI, WHOQOL-BREF) i obilježja osobnosti (Crown-Crispov indeks) između simptomatskih (pri prvoj evaluaciji) i asimptomatskih ispitanika

	Skupina	Prosjek	SD	Medijan	IQR	p	r
Dermatološka	simptomatski	10,8	6,4	10,5	5-16,25		
kvaliteta života	asimptomatski	4,0	4,6	3,0	1-5	<0,001	0,565
Fizičko zdravlje	simptomatski	72,45	14,47	75,0	66,1-82,1		
(WHOQOL)	asimptomatski	72,79	14,28	71,4	63,4-82,1	0,907	0,013
Psihičko zdravlje	simptomatski	70,63	16,20	75,0	61,5-80,2		
(WHOQOL)	asimptomatski	68,73	16,49	70,8	58,3-83,3	0,575	0,061
Socijalni odnosi	simptomatski	79,46	17,47	83,3	66,7-93,8		
(WHOQOL)	asimptomatski	73,61	16,66	75,0	58,3-85,4	0,108	0,176
Okolina	simptomatski	73,68	13,51	75,0	65,6-84,4		
(WHOQOL)	asimptomatski	71,40	14,43	68,8	61,7-85,2	0,473	0,078
Slobodno lebdeća	simptomatski	5,0	3,7	5,0	1-7		
anksioznost (FFA)	asimptomatski	6,2	3,8	6,0	3-9	0,128	0,166
Fobična anksioznost	simptomatski	5,1	3,0	5,0	3-7		
(PHO)	asimptomatski	5,4	2,9	5,0	6-6,3	0,668	0,047
Opsesivnost (OBS)	simptomatski	6,3	3,3	6,0	4-9		
	asimptomatski	7,1	3,0	7,0	5-9	0,263	0,122
Somatske	simptomatski	4,7	3,2	4,0	2-7		
manifestacije (SOM)	asimptomatski	5,0	3,2	4,0	2,8-7	0,646	0,050
Depresija (DEP)	simptomatski	4,5	3,2	4,0	2,8-6		
	asimptomatski	5,3	3,6	5,0	3-6,8	0,236	0,129
Histerija (HYS)	simptomatski	5,4	2,8	5,0	3-7		
	asimptomatski	5,3	2,2	5,0	4-7	0,750	0,035

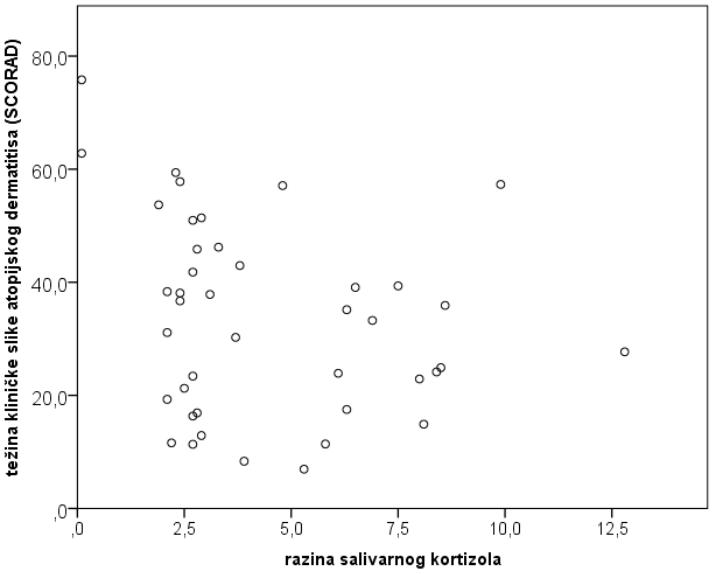
Iz tablice 5. vidljivo je da se dimenzije kratkog upitnika kvalitete života (WHOQOL-BREF) i obilježja osobnosti (procijenjena Crown-Crispovim indeksom) nisu znatno razlikovali kod simptomatskih i asimptomatskih ispitanika.

Ipak, simptomatski ispitanici imali su više narušenu dermatološku kvalitetu života (DLQI), uz veliku snagu efekta (p<0,001; r=0,565). Odnos prikazuju tablica 5. i slika 11.



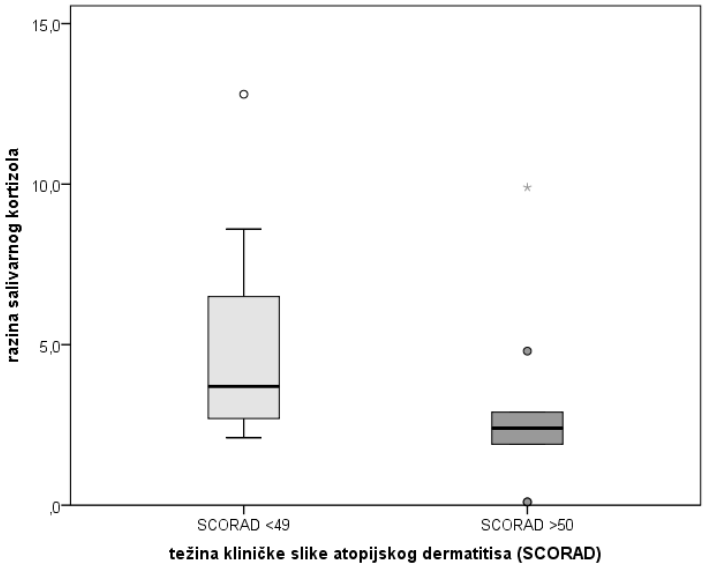
Slika 11. Odnos dermatološke kvalitete života (DLQI) između simptomatskih i asimptomatskih ispitanika

Kod simptomatskih ispitanika razina kortizola u slini nije bila linearno ovisna o težini kliničke slike procijenjene indeksom SCORAD. Odnos pokazuju slika 12. i tablica 6.



Slika 12. Odnos razine kortizola u slini i indeksa SCORAD

Međutim, kod ispitanika (N=9) s teškom kliničkom slikom AD-a (SCORAD >50) razina kortizola u slini bila je znatno niža nego kod onih s umjerenom i blažom kliničkom slikom (SCORAD <50), uz umjerenu snagu efekta (p=0,042; r=0,313), što pokazuje slika 13.



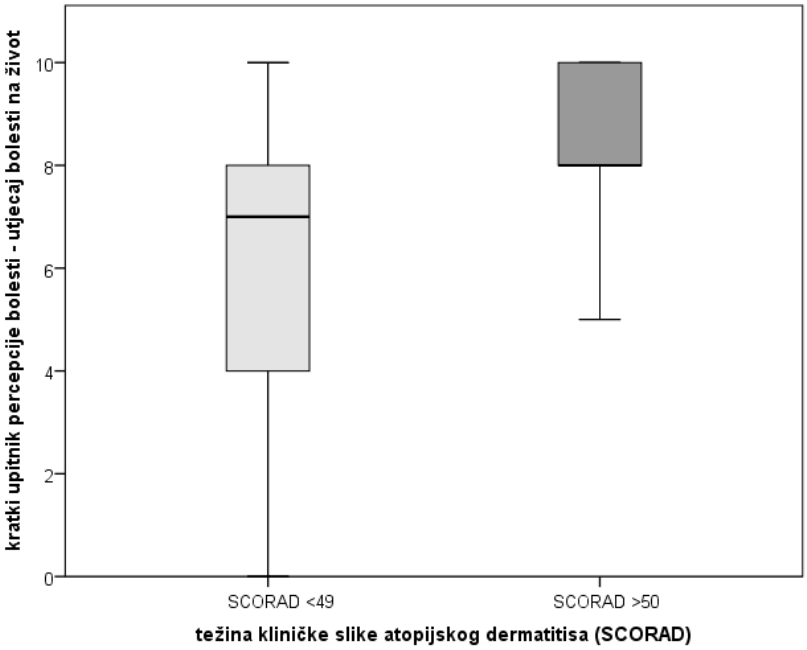
Slika 13. Odnos kortizola u slini i ispitanika sa SCORAD-om >50 i ispitanika sa SCORAD-om <50

Tablica 6. Povezanost razine kortizola u slini, percepcije stresa (PSS), indeksa SCORAD, dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) i dimenzija kvalitete života (WHOQOL-BREF) u ispitanika s AD-om

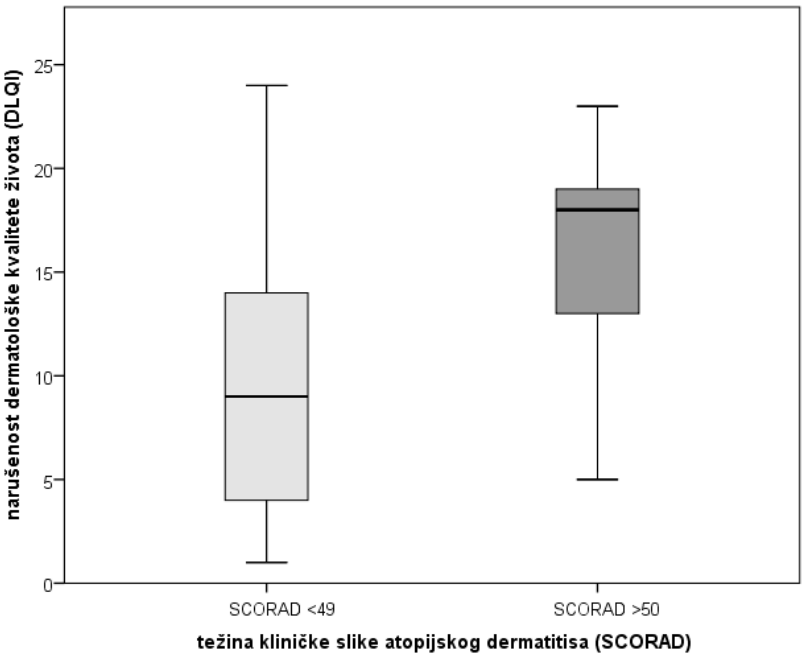
		Kortizol	SCORAD	PSS	DLQI	Fizičko zdravlje	Psihičko zdravlje	Socijalni odnosi	Okolina
Salivarni kortizol	r	1,000	-0,242	0,009	-0,342*	0,124	-0,109	-0,048	0,110
	p	.	0,123	0,954	0,027	0,435	0,492	0,762	0,490
Težina kliničke slike	r	-0,242	1,000	-0,192	0,551**	-0,138	0,182	0,231	0,052
SCORAD	p	0,123	.	0,222	<0,001	0,385	0,249	0,140	0,741
Percipirana	r	0,009	-0,192	1,000	0,224	-0,535**	-0,635**	-0,335*	-0,510**
razina stresa (PSS)	p	0,954	0,222	.	0,154	<0,001	<0,001	0,030	0,001
Dermatološki indeks	r	-0,342*	0,551**	0,224	1,000	-0,558**	-0,244	-0,064	-0,316*
kvalitete života (DLQI)	p	0,027	<0,001	0,154	.	<0,001	0,120	0,688	0,041
Fizičko zdravlje	r	0,124	-0,138	-0,535**	-0,558**	1,000	0,529**	0,173	0,671**
(WHOQOL)	p	0,435	0,385	<0,001	<0,001	.	<0,001	0,274	<0,001
Psihičko zdravlje	r	-0,109	0,182	-0,635**	-0,244	0,529**	1,000	0,605**	0,705**

(WHOQOL)	p	0,492	0,249	<0,001	0,120	<0,001	.	<0,001	<0,001
Socijalni odnosi	r	-0,048	0,231	-0,335*	-0,064	0,173	0,605**	1,000	0,428**
(WHOQOL)	p	0,762	0,140	0,030	0,688	0,274	<0,001	.	0,005
Okolina	r	0,110	0,052	-0,510**	-0,316*	0,671**	0,705**	0,428**	1,000
(WHOQOL)	p	0,490	0,741	0,001	0,041	<0,001	<0,001	0,005	.

Kod osoba s teškim AD-om (SCORAD >50) znatno su povećani dimenzija utjecaja bolesti na život određena kratkim upitnikom percepcije bolesti (IPQ1) te stupanj narušenosti dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) uz umjerenu snagu efekta ($p \leq 0{,}034$; $r=0{,}327$ - $0{,}362$), što pokazuju slika 14. i slika 15.

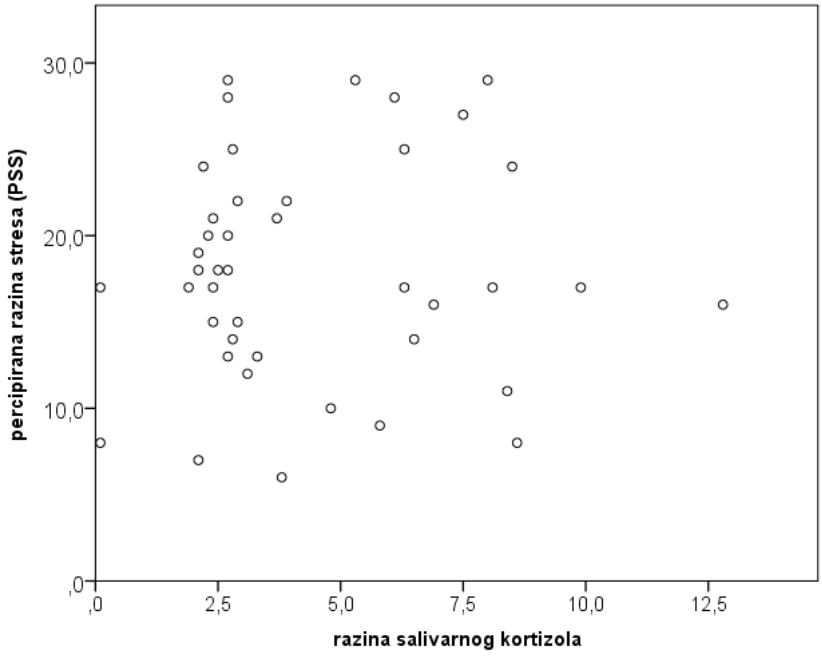


Slika 14. Usporedba indeksa SCORAD i IPQ1

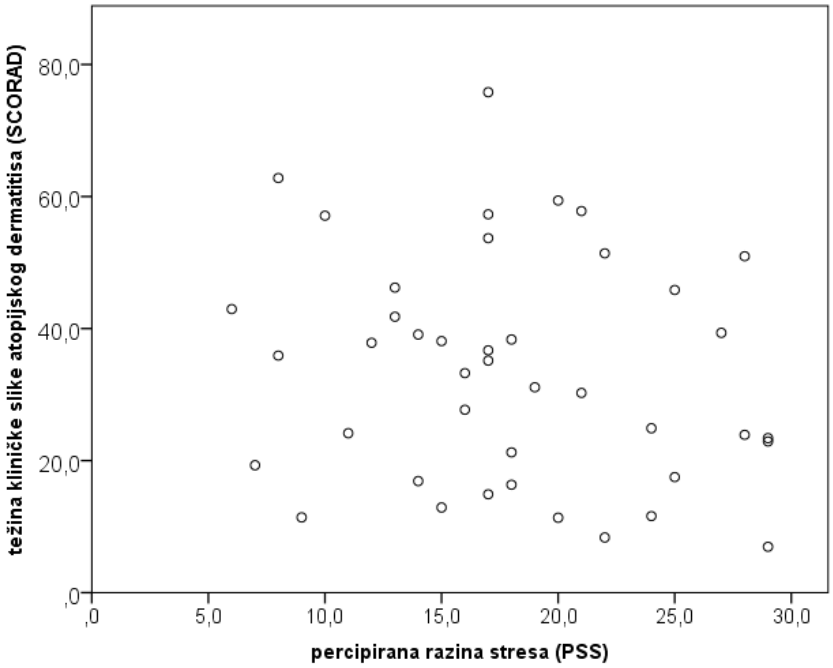


Slika 15. Usporedba indeksa SCORAD i DLQI-ja

Kod simptomatskih ispitanika razina kortizola u slini nije bila linearno ovisna o percipiranoj razini stresa (PSS), što pokazuju slika 16. i tablica 6. Također, percipirana razina stresa (PSS) nije ovisila o indeksu SCORAD, što pokazuje slika 17.



Slika 16. Ovisnost razine kortizola iz sline i PSS-a

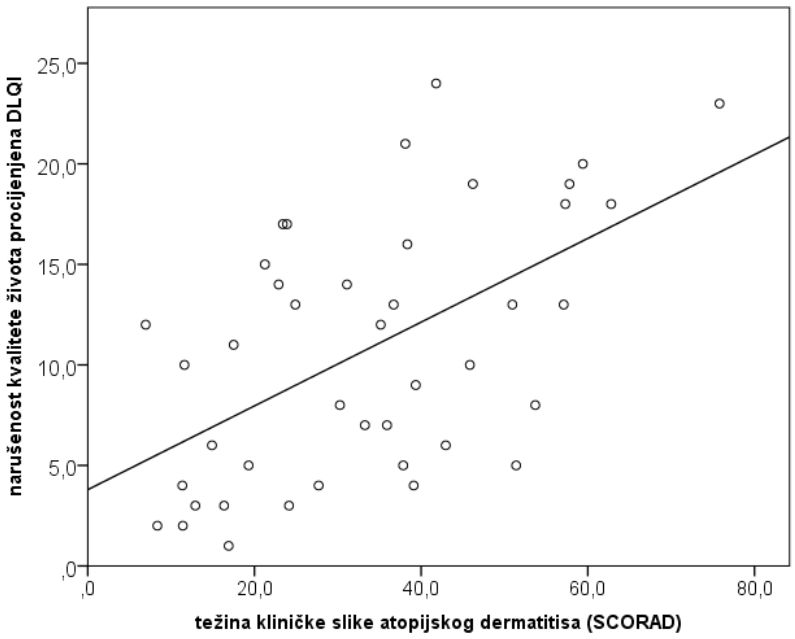


Slika 17. Ovisnost PSS-a o indeksu SCORAD

Kod simptomatskih ispitanika razina kortizola u slini nije bila ovisna o dimenzijama procijenjenima indeksom kvalitete života (WHOQOL-BREF), percepciji bolesti procijenjenoj upitnikom percepcije bolesti (Brief IPQ) ni karakteristikama osobnosti procijenjenima Crown-Crispovim indeksom iskustva.

Kod simptomatskih bolesnika razina kortizola iz sline bila je ovisna o dermatološkom indeksu kvalitete života (DLQI) (Spearman, r=-0,342; p=0,027), što prikazuje tablica 6. Korelacija je linearna, negativna i slaba. S porastom razine kortizola smanjuje se narušenost dermatološke kvalitete života, no korelacija je slaba.

Zabilježeni indeks SCORAD najjače je korelirao s dermatološkim indeksom kvalitete života (DLQI) (r=0,551; p<0,001), a korelacija je pozitivna, linearna i velika. Iz regresijske jednadžbe vidljivo je da se s porastom indeksa SCORAD za jedan skalarni bod povećava narušenost dermatološke kvalitete života (DLQI) za 0,2 skalarna boda (DLQI=3,8+0,2 * SCORAD; R2=0,308; prilagođeni R2=0,291; p<0,001), što pokazuje slika 18. Težina kliničke slike objašnjava 30% varijabiliteta dermatološke kvalitete života.



Slika 18. Ovisnost DLQI-ja o indeksu SCORAD

Dermatološki indeks kvalitete života (DLQI), osim ovisnosti o indeksu SCORAD, bio je pod utjecajem i karakteristika osobnosti – slobodno lebdeće anksioznosti (FFA), opsesivnosti (OBS), somatizacije (SOM) i depresije (DEP), a Spearmanove korelacije su linearne, umjerene i pozitivne (r=0,332 - 0,437; p≤0,032). Spol i dob nisu imali znatnu ulogu. U linearnoj regresiji, uz percepciju kontrole bolesti (IPQ3), anksioznost (FFA) i opsesivnost (OBS), značajni su prediktori dermatološke kvalitete života (DLQI), a ostala obilježja osobnosti nisu bila, što pokazuje tablica 7.

Samostalan doprinos indeksa SCORAD opisivanju varijabiliteta indeksa dermatološke kvalitete života (DLQI) bio je 42%, anksioznosti 6%, a opsesivnosti 5%. Cijeli model objašnjava 56% varijabiliteta. Iz regresijske jednadžbe vidljivo je da je s porastom indeksa SCORAD za jedan skalarni bod narušenost dermatološke kvalitete života (DLQI) porasla za 0,3, s povećanjem stupnja anksioznosti za jedan bod DLQI je rastao za 0,7, a s porastom

stupnja opsesivnosti za 0,5 skalarnih bodova. Narušenost DLQI-ja najviše raste s povećanjem anksioznosti.

Tablica 7. Indeks SCORAD i obilježja osobnosti kao odrednice dermatološke kvalitete života

	Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	p	Korelacije		
	B	SE	Beta		nultog reda	parcijalna	semiparc.
Konstanta	-4,147	2,2					
SCORAD	0,2	0,0	0,7	<0,001	0,555	0,721	0,646
FFA	0,7	0,3	0,4	0,024	0,411	0,365	0,243
OBS	0,5	0,3	0,3	0,046	0,351	0,326	0,214
SOM	0,1	0,3	0,0	0,891	0,310	0,023	0,014
DEP	-0,1	0,4	-0,0	0,855	0,366	-0,031	-0,019

R=0,785; R2=0,615; prilagođeni R2=0,562; p<0,001.

Indeks SCORAD korelirao je i s dimenzijama utjecaja bolesti na život, kontrole bolesti i simptoma bolesti procijenjenima kratkim upitnikom percepcije bolesti (IPQ1, IPQ3 i IPQ5) (r=0,350 - 0,398; p≤0,023), a korelacija je bila pozitivna, linearna i slaba. Indeks SCORAD nije bio ovisan o obilježjima osobnosti.

U cijelom uzorku ispitanika, i simptomatskih i asimptomatskih, razina kortizola u slini nije korelirala s percipiranom razinom stresa (PSS), kao ni s ijednom dimenzijom kvalitete života (IPQ, DLQI, WHOQOL BREF) te obilježjima osobnosti (Crown-Crisp).

Percipirana razina stresa (PSS) korelirala je s utjecajem bolesti na emocionalno stanje mjereno kratkim upitnikom percepcije bolesti (IPQ8) (r=0,397; p<0,001), dimenzijama kvalitete života procijenjenima upitnikom WHOQOL BREF - fizičkim zdravljem, psihičkim zdravljem, socijalnim odnosima i okolinom (r=-0,398 - (-0,483); p<0,001) te obilježjima osobnosti – slobodno lebdećom anksioznosti (FFA), fobičnom anksioznosti (PHO), opsesivnosti (OBS), somatskom manifestacijom anksioznosti (SOM) i depresijom (DEP) (r=0,271 - 0,633; p≤0,013). Korelacije su bile od slabih do velikih. Najveće su bile s anksioznosti i depresijom (DEP) (r=0,633 i 0,605; p<0,001). Kako su se pojačavale anksioznost i depresija, tako je rastao stupanj procijenjenog stresa (PSS).

Razina salivarnog kortizola, stupanj težine AD-a (SCORAD) i dermatološka kvaliteta života (DLQI) imaju lošu do umjerenu ponovljivost (ICC=0,125 - 0,669), a procjene značajno odudaraju uz umjerenu snagu efekta (p≤0,046; r=0,306 - 0,398), što je prikazano u tablicama od 8. do 11. Percepcija stresa (PSS) ima umjerenu ponovljivost (ICC=0,727) i nema znatnih razlika u procjeni, što pokazuju tablice od 8. do 10. Dimenzije kvalitete života procijenjene upitnikom WHOQOL BREF imaju umjerenu do dobru ponovljivost (ICC=0,680 - 0,882) bez znatnih razlika u procjeni, što je prikazano u tablici 9. i tablici 11.

Tablica 8. Ponovljivost procjena u simptomatskoj skupini

	Prosjek	SD	Medijan	IQR	p	r
Kortizol 1	4,41	2,81	3,00	2,40-6,35		
Kortizol 2	6,58	3,72	5,65	3,65-9,03	0,002	0,332
PSS 1	18,0	6,4	17,0	13,8-22,5		
PSS 2	17,4	6,7	18,0	12,8-22,0	0,394*	0,133
IPQ1 1	6,4	2,7	7,0	5,0-8,0		
IPQ1 2	6,5	2,9	7,0	5,0-9,0	0,392	0,093
IPQ2 1	8,6	1,8	9,0	7,8-10,0		
IPQ2 2	7,5	2,4	8,0	5,0-10,0	0,004	0,314
IPQ3 1	4,6	2,8	5,0	2,0-7,0		
IPQ3 2	4,8	2,9	5,0	3,0-7,0	0,711	0,040
IPQ4 1	7,2	2,2	7,0	5,0-9,0		
IPQ4 2	7,3	2,2	7,0	5,8-9,0	0,852	0,020
IPQ5 1	7,9	2,2	8,0	7,0-10,0		
IPQ5 2	6,8	2,7	7,0	5,0-9,0	0,002	0,340
IPQ6 1	7,5	2,8	8,0	6,0-10,0		
IPQ6 2	6,4	3,0	7,0	4,0-9,0	0,004	0,316
IPQ7 1	7,2	2,7	8,0	5,0-10,0		
IPQ7 2	7,5	2,7	8,0	6,8-10,0	0,264	0,122
IPQ8 1	6,7	2,8	7,0	5,0-9,0		
IPQ8 2	5,8	3,0	7,0	3,0-8,0	0,019	0,255

*t - test za zavisne uzorke

Ponovljivost dimenzija percepcija bolesti (IPQ Brief) u rasponu je od loše do dobre, a u pojedinim dimenzijama zabilježene su i znatne razlike u procjenama. Najlošija je ponovljivost, uz znatno odudaranje, u procjeni dimenzije - trajanje bolesti (IPQ2), a najbolje podudaranje u dimenziji - razumijevanje bolesti (IPQ7).

Tablica 9. Ponovljivost procjena u simptomatskoj skupini

	Prosjek	SD	Medijan	IQR	p	r
DLQI 1	10,8	6,4	10,5	5-16,3		
DLQI 2	9,2	6,6	9	3-14,3	0,046*	0,306
SCORAD 1	33,66	17,07	34,20	18,85-45,94		
SCORAD 1	20,20	22,39	16,78	0,00-37,59	<0,001	0,398
Fizičko zdravlje 1	72,45	14,47	75,00	66,07-82,14		
Fizičko zdravlje 2	73,27	15,07	76,79	60,71-83,04	0,536	0,068
Psihičko zdravlje 1	70,64	16,20	75,00	61,46-80,21		
Psihičko zdravlje 2	72,32	16,01	70,83	61,46-84,38	0,217	0,135
Socijalni odnosi 1	79,46	17,47	83,33	66,67-93,75		
Socijalni odnosi 2	82,14	15,79	83,33	75,00-93,75	0,081	0,190
Okolina 1	73,68	13,51	75,00	65,63-84,38		
Okolina 2	74,03	11,80	71,88	65,63-81,25	0,802*	0,039

*t - test za zavisne uzorke

Tablica 10. Ponovljivost procjena u simptomatskoj skupini

	ICC	95% CI	p
Kortizol 1			
Kortizol 2	0,125	-0,126-0,381	0,169
PSS 1			
PSS 2	0,727	0,546-0,843	<0,001
IPQ1 1			
IPQ1 2	0,696	0,499-0,825	<0,001
IPQ2 1			
IPQ2 2	0,454	0,164-0,669	<0,001
IPQ3 1			
IPQ3 2	0,490	0,220-0,690	<0,001
IPQ4 1			
IPQ4 2	0,660	0,447-0,802	<0,001
IPQ5 1			
IPQ5 2	0,602	0,308-0,779	<0,001
IPQ6 1			
IPQ6 2	0,667	0,398-0,810	<0,001
IPQ7 1			
IPQ7 2	0,817	0,687-0,897	<0,001
IPQ8 1			
IPQ8 2	0,743	0,551-0,857	<0,001

ICC - intraklasni korelacijski koeficijent, 95% CI – 95% interval pouzdanosti

Tablica 11. Ponovljivost procjena u simptomatskoj skupini

	ICC	95% CI	p
DLQI 1			
DLQI 2	0,669	0,458-0,808	<0,001
SCORAD 1			
SCORAD 2	0,395	0,063-0,638	0,001
Fizičko zdravlje 1			
Fizičko zdravlje 2	0,680	0,475-0,814	<0,001
Psihičko zdravlje 1			
Psihičko zdravlje 2	0,882	0,791-0,934	<0,001
Socijalni odnosi 1			
Socijalni odnosi 2	0,807	0,668-0,892	<0,001
Okolina 1			
Okolina 2	0,751	0,581-0,858	<0,001

5. RASPRAVA

U ovom istraživanju ispitivali smo utjecaj psihičkog stresa na AD. Razine psihičkog stresa procijenjene su razinama kortizola iz sline te psihološkim upitnicima percepcije stresa i bolesti (PSS, Brief IPQ), kvalitete života (DLQI, WHOQOL BREF) i karakteristika osobnosti (Crown-Crisp). Dijagnoza AD-a postavljena je prema kriterijima po Hanifinu i Rajki. Cilj nam je bio odgovoriti na tri pitanja – koreliraju li razine psihičkog stresa procijenjene salivarnim kortizolom s razinama psihičkog stresa procijenjenima psihološkim upitnicima, postoji li razlika u razinama psihičkog stresa između bolesnika s klinički manifestnim AD-om (simptomatski) i bolesnika bez kliničkih manifestacija AD-a (asimptomatski) te korelira li kod simptomatskih ispitanika razina psihičkog stresa s težinom kliničke slike (procijenjene indeksom SCORAD).

Prema našim saznanjima, ovo je prva studija koja uspoređuje razine stresa (procijenjene salivarnim kortizolom i psihološkim upitnicima) između bolesnika s kliničkim manifestacijama AD-a (simptomatski) i bolesnika u remisiji AD-a (asimptomatski). U dosadašnjim studijama uspoređivale su se skupine bolesnika s AD-om i skupine zdravih ispitanika.

Istraživanje je provedeno na uzorku od 84 ispitanika u dobi od 18 do 50 godina: 42 simptomatska (koji su prospektivno praćeni i procijenjeni dva mjeseca nakon prve evaluacije) i 42 asimptomatska. U obje skupine ispitanika prosječna dob bila je 30 godina. Namjera nam je bila ispitati utjecaj stresa na AD u odraslih zbog više razloga: većina dosadašnjih studija obuhvaćala je djecu, što je razumljivo s obzirom na to da je AD ponajprije bolest dječje dobi. Međutim, novije epidemiološke studije pokazuju da je prevalencija AD-a odraslih veća nego što se prije pretpostavljalo (oko 10%) te da pokazuje tendenciju rastu (5,7). Nadalje, budući da još ne postoji pouzdana metoda kojom bi se kvantitativno izmjerio stres, mjerenje stresa predstavlja velik izazov, osobito kod djece. S obzirom na to da je jedan od osnovnih ciljeva našeg istraživanja bio što preciznije izmjeriti stres, procjena stresa (proširenim) psihološkim testovima bila nam je od iznimne važnosti, što bi kod djece predstavljalo problem. I gornja dobna granica bila je limitirana (do 50 godina) zbog mogućih većih oscilacija kortizola u starijoj životnoj dobi te hormonalnih promjena kod žena (menopauze), koje i inače predstavljaju jednu od najznačajnijih varijabli u mjerenju salivarnog kortizola (115,143).

Među ispitanicima bilo je više žena (69%). Žena je bilo više u asimptomatskoj skupini bolesnika (80% vs. 60%), no razlika nije bila statistički značajna. Ovakva distribucija po

spolu u našoj ispitivanoj skupini je razumljiva, pozivajući se na epidemiološke podatke u kojima se navodi da je AD češći kod žena, posebice u odrasloj dobi (OR=1.52) (144).

U simptomatskih ispitanika težina AD-a određena indeksom SCORAD prosječno je iznosila 33,66, odnosno većina naših ispitanika imala je srednje teški AD. Najveći zabilježeni indeks SCORAD bio je 75,8, a najmanji 6,95. Ukupno devet ispitanika imalo je teški AD (SCORAD veći od 50), od kojih četiri bolesnika u oba mjerenja (pri prvoj evaluaciji i nakon dva mjeseca).

S psihološkog aspekta, stresni događaj može potaknuti nastanak AD-a ili izazvati njegovo pogoršanje. Također, AD kod bolesnika može biti uzrok stresa, ponajprije zbog same prirode bolesti, koja može biti teška uz stalne, nepredvidive izmjene razdoblja remisije i egzacerbacije te dodatno psihološko opterećenje, poput stigmatizacije, društvene izolacije i ignoriranja okoline/diskriminacije koji prati sve kronične bolesti kože (32,78,129,145-147). Utjecaj stresa na pojedinca i pojavu/pogoršanje bolesti može biti različit, a snaga efekta stresora ovisi o osobnoj percepciji, subjektivnoj procjeni i težini stresnog događaja. Međutim, stvarni učinak stresa na AD nedovoljno je poznat, ponajprije zbog nedostatka preciznih metoda kojima bi se objektivno izmjerio stres (104,105,119,148,149). Vrlo važnu ulogu u regulaciji stresa na AD imaju HPA os i autonomni živčani sustav. Sustav regulacije je kompleksan i ovisi o brojnim čimbenicima. Područje istraživanja utjecaja raznih čimbenika na kožu, uključujući stres, vrlo je dinamično i stalno se prikupljaju nove važne znanstvene spoznaje o načinu i mehanizmima njihova djelovanja (11,13,23,24,80).

Kortizol, kao krajnji produkt mehanizma HPA osi, već se desetljećima rabi za procjenu stanja HPA osi, a ujedno predstavlja najvažniji i najčešće korišten biomarker stresa, čije se vrijednosti povećavaju i zbog akutnog i zbog kroničnog stresa. Standardno se kortizol procjenjuje iz plazme, što u istraživanjima, zbog vađenja krvi, može predstavljati problem. Kortizol iz sline pokazao se vrijednim biomarkerom u procjeni stresa (107,108,113), osobito zbog neinvazivnog karaktera uzorkovanja bez stresa za bolesnika, jednostavnosti, sigurnosti i mogućnosti prikupljanja velikog broja uzoraka (106,108,109,112). Dosadašnji rezultati studija upućuju na prednosti određivanja salivarnog kortizola ne samo kao važnog biomarkera u procjeni stresa kod oboljelih od AD-a, nego i kao korisnog dijagnostičkog sredstva u planiranju učinkovitijeg liječenja tih bolesnika (107,108,119). Zbog povezanosti AD-a s psihičkim stresom, procjena biomarkera stresa mogla bi predstavljati proaktivni oblik kontrole bolesti i skrbi za bolesnike s AD-om.

Prema rezultatima prijašnjih istraživanja, kod bolesti kože čija se aktivnost povezuje sa stresom (poput oralnog *lichen planusa*, AD-a) pronađene su povišene vrijednosti kortizola u slini, koje su korelirale s težinom bolesti (119,150,151,152). To je pokazalo i istraživanje *Mizawa i sur.* u kojem su mjerene vrijednosti salivarnog kortizola u bolesnika s AD-om (30 bolesnika) i zdravih ispitanika (42 zdrava ispitanika), uz procjenu težine bolesti indeksom SCORAD. Kao dodatni instrument procjene korišten je test kvalitete života bolesnika (Skindex-16). Prema njihovim rezultatima, u bolesnika s AD-om uočena je znatno viša vrijednost kortizola u slini u usporedbi sa zdravim ispitanicima ($p<0,01$) (119). Također, vrijednosti kortizola u slini značajno su korelirale s težinom bolesti određenom indeksom SCORAD ($r>0,42$, $P<0,05$), no nije dokazana značajna korelacija između vrijednosti kortizola u slini i kvalitete života određene testom Skindex-16. Ta studija pokazala je znatno više vrijednosti kortizola u slini bolesnika s AD-om i njihov porast s težinom kliničke slike (indeks SCORAD) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Navedeno upućuje na to da u bolesnika s AD-om postoji kroničan stres koji raste s težinom kliničke slike. Ipak, razine kortizola nisu statistički značajno korelirale s procijenjenom kvalitetom života. Rezultati studije također su pokazali da se kortizol u slini može iskoristiti kao biomarker evaluacije kroničnog stresa koji izaziva sama bolest (AD) (119).

U našoj studiji nađene su povišene vrijednosti salivarnog kortizola (u odnosu na referentne vrijednosti) u obje skupine ispitanika – i simptomatskih i asimptomatskih, što se može objasniti time da i asimptomatska skupina ispitanika, iako u trenutku procjene nije imala kliničke manifestacije bolesti, ipak predstavlja bolesnike s AD-om. Međutim, uspoređujući vrijednosti salivarnog kortizola simptomatskih u odnosu na asimptomatske ispitanike, dobili smo rezultate koji nisu potvrdili rezultate prijašnjih studija i našu hipotezu, tj. simptomatski ispitanici imali su znatno niže vrijednosti salivarnog kortizola od asimptomatskih, uz nisku snagu efekta ($p=0,011$; $r=0,276$). Niska snaga efekta pokazuje da salivarni kortizol nema veliku snagu razlikovati bolesnike s manifestnim AD-om od onih u remisiji. Iako nisu potvrdili našu hipotezu - da s aktivnosti AD-a rastu i vrijednosti salivarnog kortizola, dobiveni rezultati mogu naći uporište u rezultatima dosadašnjih istraživanja.

Tako je npr. spol (uz vrijeme uzorkovanja) jedna od najvažnijih izvora varijance u lučenju salivanog kortizola. Većina studija pokazuje više vrijednosti u muškaraca nego u žena nakon provokacije stresom (115,153). Ipak, rezultati među studijama nisu konzistentni. Najnovija studija *Rajcani i sur.* utvrdila je znatno niže vrijednosti jutarnjeg salivarnog kortizola (nakon buđenja) u muškaraca s atopijskim bolestima u odnosu na žene, no ne i tijekom ostatka dana

(154). Pojedine studije pokazuju da je u žena bazalna razina salivarnog kortizola viša u odnosu na muškarce (143). Nadalje, kod žena lučenje salivarnog kortizola ovisi i o fazi menstrualnog ciklusa, uzimanju kontracepcije, trudnoći i dojenju (115). Među našim ispitanicima bilo je više žena (69%). Žena je bilo više i u asimptomatskoj skupini (80% vs. 60%), no razlika nije bila statistički značajna.

Studije nadalje pokazuju da izlaganje kroničnom psihičkom stresu (što može predstavljati težak oblik kronične bolesti poput AD-a) dovodi do promjena u HPA osi i smanjenja porasta jutarnjeg kortizola (90). Neke studije upućuju na to da je u stanjima kroničnog stresa i iscrpljenosti te pri teškom radu reakcija kortizola na akutni stres smanjena. Također, sama priroda AD-a, koja je upalna i kronična, osobito u teškom AD-u, može dovesti do smanjenja funkcije, „iscrpljenosti“ HPA osi. Izvještaji studija vrlo su heterogeni. (95,96,115,116,119,155). Tako su u studijama *Buske-Kirschbaum i sur*. ispitivane skupine djece s AD-om i astmom imale smanjene razine kortizola u slini nakon induciranog psihosocijalnog stresa, što je pripisano poremećaju u funkciji HPA osi (117,118). Rezultati studije koja je obuhvatila 202 adolescenta (od 12 do 19 godina) s atopijskim bolestima (AD, astma, alergijski rinitis, alergija na hranu) sugerirali su oslabljeni HPA odgovor na stres (155). Također, lokalna kortikosteroidna terapija povezivala se sa supresijom HPA osi (121), što nije potvrđeno u studijama. Tako je istraživanje koje su proveli *Heack i sur*. među 53 bolesnika s umjerenim do teškim AD-om pokazalo normalizaciju niskih bazalnih vrijednosti serumskog kortizola nakon liječenja snažnim lokalnim kortikosteroidima. Rezultati su pokazali da liječenje snažnim lokalnim kortikosteroidima ne suzbija funkciju HPA osi. Niske vrijednosti kortizola u bolesnika s teškim AD-om protumačene su kao posljedica napredovanja bolesti (96). Slična zapažanja navedena su i u studiji *Fukude i sur.*, u kojoj se promatrala i povezanost poremećenog ciklusa spavanja te niskih bazalnih vrijednosti kortizola. Među 88% bolesnika s teškim AD-om koji su imali poremećaj spavanja nakon liječenja snažnim lokalnim kortikosteroidima normalizirala se vrijednost kortizola (unatoč i dalje prisutnom poremećenom ciklusu spavanja). Niske vrijednosti kortizola pripisane su, kao i u prethodnoj studiji, samoj bolesti (AD-u) (123).

Rezultati naše studije potvrdili su ta istraživanja. Kod naših ispitanika s teškom kliničkom slikom AD-a (SCORAD >50) (N=9) salivarni kortizol bio je znatno niži nego kod onih s umjerenom i blažom kliničkom slikom (SCORAD <50), uz umjerenu snagu efekta (p=0,042; r=0,313). Očekivano, u ispitanika s teškim AD-om znatno je povećan stupanj narušenosti dermatološke kvalitete života (DLQI), kao i opće kvalitete života u dimenziji utjecaja bolesti

na život (IPQ1) (uz umjerenu snagu efekta, p≤0,034; r=0,327 - 0,362), no ne i ostalih psiholoških parametara.

Nadalje, naše je istraživanje pokazalo da u simptomatskih ispitanika vrijednosti salivarnog kortizola nisu ovisne o percipiranom stresu (PSS), niti je razina percipiranog stresa (PSS) ovisna o težini kliničke slike (SCORAD). Također, razina stresa (PSS) nije se znatno razlikovala kod simptomatskih i asimptomatskih ispitanika.

Ipak, spol se pokazao kao značajan prediktor percipiranog stresa (PSS) te karakteristike osobnosti poput opsesivnosti (OBS) i depresije (DEP) [uz malu do umjerenu snagu efekta (p≤0,032; r=0,233 - 0,327)]. Vrijednosti su znatno više kod žena nego kod muškaraca. Spol bi se trebalo smatrati moderatorom bolesti prema kojem bi, kao i prema dobi, bilo potrebno primijeniti različite strategije suočavanja sa stresom (156,157,158). Također, pojedini biokemijski parametri mogu biti povezani s ishodom psihološke terapije kod oboljelih od AD-a. Tako se npr. niska vrijednost IgE-a (nealergijski tip AD-a) spominje kao prediktor povoljnog ishoda psihološke terapije u liječenju AD-a (157). Prema podacima iz literature, imunosna reakcija na psihički stres pojavljuje se samo u bolesnika s alergijskim tipom AD-a. Alergijski tip AD-a češći je kod žena (38).

Nadalje, naša studija pokazuje da o dobi nisu ovisne razine kortizola iz sline, razine percipiranog stresa (PSS), dimenzije kvalitete života (DLQI, WHOQOL-BREF) i težina AD-a (SCORAD). Malu do umjerenu ovisnost o dobi pokazuje dimenzija depresije (DEP) i dimenzija percepcije kontrole nad bolesti (IPQ3) (r=0,349 i 0,283; p≤0,009). S dobi raste rizik za razvoj depresije (DEP) i percepcije gubitka kontrole nad bolesti (IPQ3); u jednoj godini 0,1 skalarni bod.

U dimenzijama percepcije svoje bolesti (AD-a) simptomatski ispitanici pokazali su statistički značajnu i snažnu korelaciju s dimenzijom percepcije simptoma svoje bolesti (IPQ5) (p<0,001; r=0,521). Statistički značajnu, no umjerenu korelaciju pokazali su u dimenzijama trajanja bolesti i zabrinutosti zbog liječenja (IPQ2 i IPQ6) (p<0,001; r=0,403 - 0,460), a malu umjerenu u utjecaju bolesti na život, razumijevanju bolesti te utjecaju bolesti na emocionalno stanje (IPQ1, IPQ7 i IPQ8) (p≤0,041; r=0,223 - 0,316), dok se dimenzije kontrole bolesti i percepcije liječenja (IPQ3 i IPQ4) nisu znatno razlikovale - pa se može protumačiti da oboljeli različito percipiraju svoju bolest. Prema dosadašnjim saznanjima, ta percepcija pod većim je utjecajem značenja koje oboljela osoba pripisuje svojoj bolesti nego objektivnoj težini bolesti (127). Percepcija bolesti i način reakcije na stres ovise i o psihičkim obilježjima

- crtama karaktera bolesnika. Dvije osobe s gotovo potpuno istim simptomima bolesti mogu imati vrlo različite ocjene kvalitete života, ovisno o osobnoj i obiteljskoj anamnezi, obitelji, prijateljima, socijalnoj podršci i drugim područjima života koja nisu povezana s njihovom bolešću (133).

Također, kod simptomatskih ispitanika razina salivarnog kortizola u našoj studiji nije pokazala ovisnost o razinama percipiranog stresa (PSS), težini AD-a (SCORAD), dimenzijama procijenjenima indeksom kvalitete života (WHOQOL-BREF), percepciji bolesti procijenjenoj upitnikom percepcije bolesti (Brief IPQ) ni obilježjima osobnosti procijenjenima Crown-Crispovim indeksom iskustva.

Kod simptomatskih bolesnika razina kortizola iz sline ovisna je o dermatološkom indeksu kvalitete života (DLQI) (Spearman, r=-0,342; p=0,027). Korelacija je linearna, negativna i slaba. To znači da se s porastom razine kortizola smanjuje narušenost dermatološke kvalitete života, što je obrnuto od očekivanog, no korelacija je slaba. S obzirom na to da u našoj studiji razina salivarnog kortizola kod simptomatskih ispitanika nije bila linearno ovisna o težini AD-a (SCORAD) te da su bolesnici s teškim AD-om imali izrazito niske vrijednosti salivarnog kortizola, moguće je da je inverzija u rezultatima (jednim dijelom) posljedica toga.

Tomu u prilog ide podatak da su simptomatski ispitanici u našoj studiji imali (očekivano) više narušenu dermatološku kvalitetu života (DLQI) od asimptomatskih, uz statistički značajnu, veliku snagu efekta (p<0,001; r=0,565). Težina kliničke slike simptomatskih AD-a (SCORAD) najjače korelira s dermatološkim indeksom kvalitete života (DLQI) (r=0,551; p<0,001), a korelacija je statistički značajna, pozitivna, linearna i velika. Iz regresijske jednadžbe vidljivo je da se s porastom indeksa SCORAD za jedan skalarni bod povećava narušenost dermatološke kvalitete života (DLQI) za 0,2 skalarna boda (DLQI=3,8+0,2 * SCORAD; R2=0,308; prilagođeni R2=0,291; p<0,001). Težina kliničke slike objašnjava 30% varijabiliteta dermatološke kvalitete života. Samostalan doprinos indeksa SCORAD opisivanju varijabiliteta indeksa dermatološke kvalitete života (DLQI) je 42%, anksioznosti 6%, a opsesivnosti 5%. Cijeli model objašnjava 56% varijabiliteta. Regresijska jednadžba pokazala je da s porastom indeksa SCORAD za jedan skalarni bod narušenost dermatološke kvalitete života (DLQI) raste za 0,3, s porastom stupnja anksioznosti za jedan bod DLQI raste za 0,7, a s porastom stupnja opsesivnosti za 0,5 skalarnih bodova. Narušenost DLQI-ja najviše je rasla s povećanjem anksioznosti.

Mnoge studije pokazuju narušenost kvalitete života bolesnika s AD-om (64,78,127,129,159).

Kvaliteta života oboljelih od AD-a povezana je s nižom ukupnom ocjenom zdravlja i zadovoljstva životom, oslabljenom dermatološkom kvalitetom života te onom povezanom s psihičkim zdravljem. U usporedbi s drugim kroničnim bolestima (poput dijabetesa, srčanih bolesti, povišenog krvnog tlaka), umjereni i teški AD povezani su sa znatno nižom kvalitetom života (159). Studije su pokazale da kronične recidivirajuće bolesti poput AD-a utječu na fizičke, psihološke, psihosocijalne i profesionalne aspekte života (78). Nadalje, oboljeli od AD-a pokazuju viši stupanj anksioznosti i depresije (32,134,160,161).

U našoj studiji dermatološki indeks kvalitete života (DLQI), osim ovisnosti o indeksu SCORAD, pokazao je da je pod utjecajem obilježja osobnosti – slobodno lebdeće anksioznosti (FFA), opsesivnosti (OBS), somatizacije (SOM) i depresije (DEP), a Spearmanove korelacije su linearne, umjerene i pozitivne ($r=0,332$ - $0,437$; $p\leq0,032$). Spol i dob nisu imali značajniju ulogu. U linearnoj regresiji, uz percepciju kontrole bolesti (IPQ3), anksioznost i opsesivnost značajni su prediktori dermatološke kvalitete života (DLQI), a ostale obilježja osobnosti nisu.

Prema najnovijim podacima, bolesnici s AD-om pokazuju visoku stopu prevalencije (40%) anksioznosti i depresije u odnosu na ostalu populaciju (17,5%) (160). U prije provedenim studijama utvrđena je određena povezanost anksioznosti, depresije i AD-a, no ona nije bila statistički značajna. Nedavno objavljena studija *Silveberga i sur*. pokazala je da gotovo svi pacijenti s umjerenim do teškim AD-om imaju simptome anksioznosti i depresije, što bi trebalo uzeti u obzir pri procjeni stanja oboljelih od AD-a (160). Povećan rizik za razvoj depresije, anksioznosti i suicidalnih misli kod odraslih bolesnika s AD-om pokazala je i nedavno objavljena kohortna studija provedena u Danskoj, koja je obuhvatila 9656 odraslih ispitanika, od kojih su 1044 (13,8%) imala AD (161). I druga novija istraživanja pokazala su da je kod bolesnika s AD-om znatno povećan rizik od suicidalnih misli i pokušaja samoubojstva (32,162).

AD je dokazani stresor. Također, akutni psihički stres može izazvati i pogoršati AD. Stres narušava homeostazu propusnosti epidermalne barijere te modificira neurogenu i humoralnu imunost putem središnje i periferne HPA osi i autonomnog živčanog sustava. Povišene razine glukokortikoida i kateholamina inhibiraju lučenje IL-12 i dovode do skretanja u Th2 upalni odgovor, što je glavna imunosna karakteristika AD-a. Psihički stres i hormoni stresa povećavaju sintezu serotonina, neurotransmitera čiji se receptori nalaze na keratinocitima, melanocitima i dermalnim fibroblastima. Lokalni učinci serotonina u koži uključuju

proupalne reakcije, kao što su edem, vazodilatacija i svrbež. Senzorna živčana vlakna oslobađaju supstanciju P, CGRP i faktor rasta živaca (NGF) koji dovode do osjećaja boli i svrbeža. Mastociti kao središnje stanice humoralne imunosti, aktivirane s nekoliko medijatora stresnih hormona, eksprimiraju različite neuropeptidne ili neurohormonske izoforme receptora, uključujući CRF, koji i parakrino izlučuju (163). Mastociti sintetiziraju i luče više od 50 biološki aktivnih molekula, uključujući supstanciju P, serotonin, TNF-α, NGF, triptaze i kimaze te histamin, koje su posrednici neurogene upale (81). Uz upalu, izazivaju svrbež i potrebu za grebanjem. Bolesnici s AD-om, osobito u uvjetima stresa, često osjećaju intenzivan svrbež: refleksom grebanja pogoršavaju postojeći dermatitis i svrbež. To pridonosi samoobnavljajućem ciklusu svrbeža i grebanja, uvodi bolesnika u stanje anksioznosti i smanjuje kvalitetu života (78,81,131).

Oboljeli od AD-a intenzitet svrbeža (a ne promjene kože) primarno poistovjećuju s težinom svoje bolesti. Nadalje, svrbež remeti ciklus spavanja (127). Bolesnici s AD-om često ističu blizak odnos između psihičkog stresa, svrbeža i grebanja, a 81% pacijenata navodi da psihički stres pogoršava svrbež (131). S druge strane, osjećaj svrbeža izvor je trajnog psihičkog stresa za bolesnika (93). Od svih kliničkih simptoma AD-a, svrbež se najjače povezuje s anksioznošću (132).

Centralna i periferna HPA os koja postoji u brojnim organima, uključujući i kožu, ima glavnu ulogu u lučenju kortizola (53). Keratinociti također produciraju i pohranjuju homologe svih glavnih komponenata HPA osi, pri čemu koža djeluje kao endokrini organ (99). Osim što se odvija sinteza kortizola *de novo*, u koži je dokazan i enzim hidroksisteroid dehidrogenaza tip 1 (11ß-HSD1) koji pretvara inaktivni kortizon u aktivni kortizol, prisutan je i u endoplazmatskom retikulumu keratinocita (53).

Prema nedavno objavljenoj studiji *Choea i sur.*, tijekom psihičkog stresa rastu vrijednosti kortizola i 11β-HSD1 u rožnatom sloju kože i stanicama oralne sluznice. S porastom vrijednosti kortizola pod psihičkim stresom raslo je i oštećenje funkcije epidermalne barijere. Dokazano povišenje 11β-HSD1 mogao bi biti novi mehanizam pogoršanja funkcije barijere pod psihičkim stresom. Zapažanje negativne korelacije između ekspresije 11β-HSD1 proteina i funkcije barijere osoba pod stresom upućuje na to da u koži 11β-HSD1 djeluje kao ključna molekula za regulaciju vrijednosti kortizola te da povišenje kortizola pogoršava funkciju kožne barijere (53) Prema tome, u keratinocitima, ekspresija 11β-HSD1 snažno korelira s ekspresijom 11β-HSD1 u epitelnim stanicama oralne sluznice i razinama kortizola u rožnatom

sloju. To bi se moglo povezati sa spomenutim studijama o oralnom *lichen planusu* (i AD-u), u kojima su razine salivarnog kortizola rasle s pogoršanjem bolesti (119,150,151,152). Iako je epitel oralne sluznice udaljen od kože, promjene 11β-HSD1 povezane s psihičkim stresom bile su usko vezane s promjenama funkcije kožne barijere i kortizola u rožnatom sloju (53).

Takve spoznaje uvijek otvaraju mogućnosti novih terapijskih strategija. Tako su istražena moguća poboljšanja funkcija epidermalne barijere smanjenjem psihičkog stresa, koristeći selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) u bolesnika s anksioznošću. Pritom je nakon liječenja antidepresivima (SSRI) opaženo smanjenje 11ß-HSD1 i poboljšanje funkcije barijere. Ti rezultati sugeriraju da povišeni 11ß-HSD1 pod utjecajem psihičkog stresa povisuje vrijednosti kortizola u koži i posljedično oštećuju funkciju barijere kože. Lijekovi koji ublažavaju psihički stres, primjerice SSRI, mogu pomoći u liječenju kožnih bolesti koje pogoršava psihički stres (53).

Imajući u vidu navedene mehanizme, postoje pokušaji da se djelujući na ono što smo do sada smatrali posljedicom AD-a, poput svrbeža, anksioznosti i depresije, utječe na ishod liječenja osnovne bolesti. Smanjenje depresivnih i/ili anksioznih emocija inhibicijom psihičkog stresa može biti potencijalna metoda za liječenje AD-a (53,54). Prijašnje studije pokazale su da je paroksetin, selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI), učinkovit u liječenju AD-u sličnih lezija kod NC/Nga miševa i kroničnog svrbeža. (164,165,166). Novija istraživanja pokazala su da lijek iz iste skupine (SSRI), fluoksetin, koji se primarno upotrebljava u liječenju depresije, ima i protuupalne i izravne imunosupresivne učinke kao što su supresija aktivacije T-limfocita, izlučivanje citokina te proliferacija i indukcija apoptoze *in vitro* i *in vivo* (54,167,168,169). Iako pokazuju obećavajuće rezultate, nedostaju randomizirane kontrolirane studije koje bi potvrdile njihovo djelovanje i sigurnost u bolesnika s AD-om (54,56).

U koži bolesnika s AD-om (i na promijenjenoj i na nepromijenjenoj koži) nalazi se povećan broj senzornih živčanih vlakana, supstancije P, CGRP i mastocita. Razine supstancije P ostaju u plazmi bolesnika povišene i nakon regresije AD-a (55,170). Olopatadin je selektivni antagonist H1 receptora. Randomizirana studija koja je obuhvatila bolesnike s AD-om koji su uz lokalnu terapiju uzimali i peroralni olopatadin pokazala je značajno poboljšanje indeksa SCORAD, smanjenje svrbeža i razine SP-a u plazmi nakon četiri tjedna terapije (56,170).

Aprepitant je selektivni antagonist neurokininskog receptora (NKR1) visokog afiniteta koji prelazi krvno-moždanu barijeru i izvorno je razvijen i odobren za prevenciju povraćanja

uzrokovanog kemoterapijom. Aprepitant smanjuje osjećaj svrbeža antagonizirajući učinak supstancije P na receptore neurokinina-1 u perifernoj koži, živčanim završetcima i mozgu (56). Nakon liječenja aprepitantom u bolesnika s kroničnim svrbežom koji je posljedica različitih dermatoloških stanja, uključujući AD, opaženo je brzo i izraženo slabljenje svrbeža. U prospektivnom, otvorenom istraživanju T-staničnog limfoma kože (Sezary sindrom), čiji je glavni simptom svrbež (koji nije kontroliran konvencionalnim liječenjem), kod četiri od pet pacijenata smanjio se intenzitet svrbeža više od 50% (171). Bupropion je antidepresiv čiji se mehanizam djelovanja događa putem inhibicije ponovnog unosa noradrenalina i dopamina. Za sada su samo sporadični izvještaji pokazali da se pacijentima s AD-om može poboljšati stanje nakon liječenja oralnim bupropionom. Izvještaji upućuju na ulogu bupropiona u snižavanju razina serumskog TNF-α, IFN-γ i IL-l (172).

Oboljeli od AD-a imaju veći rizik za razvoj različitih drugih poremećaja psihičkog zdravlja, kao što su ADHD, poremećaji ponašanja i autizam (30,31). Kronična i vidljiva priroda AD-a pridonosi stresu i može negativno utjecati na samopoštovanje (147). Svrbež i poremećaj spavanja dodatni su čimbenici opterećenja. Svi to izrazito smanjuju kvalitetu života bolesnika s AD-om (78).

Oboljeli od AD-a, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, imaju povišenu srčanu frekvenciju u mirovanju, koja ostaje povišena u slučaju svrbeža, grebanja i psihičkog stresa uzrokovanog histaminom (55,173). Integrativni trening tijela i uma (IBMT) uključuje aspekte pozornosti i meditacije te utječe na fiziološke promjene, uključujući potrošnju kisika, otkucaje srca, provodljivost kože i brzinu disanja. Tijekom IBMT-a uočeni su niži otkucaji srca i reakcija na provodljivost kože, povećana amplituda dišnog sustava i visoka frekvencija promjenjivosti brzine otkucaja srca, u usporedbi s drugim metodama opuštanja (173).

Izvješća pokazuju da i neke druge metode, poput autogenog treninga, kognitivno-bihevioralne terapije i metoda upravljanja stresom, mogu biti od pomoći (55).

Zaključno, AD je česta, kronična upalna bolest kože, čija prevalencija pokazuje rast u odrasloj dobi. Kompleksne je neuroimunopatogeneze povezane s psihičkim stresom koji je dokazano provokativni čimbenik i posljedica AD-a. Kronična, recidivirajuća i iscrpljujuća priroda AD-a koja znatno smanjuje kvalitetu života oboljelih, dodatno opterećena svrbežom, poremećajima spavanja, posljedičnom anksioznošću i depresijom koji prate ove bolesnike, zahtijeva multidisciplinaran pristup i nove strategije liječenja. Naše je istraživanje, prema dostupnim nam podatcima, prvo u kojem su se uspoređivali parametri stresa između bolesnika s

kliničkim manifestacijama AD-a i bolesnika u remisiji AD-a, što bi moglo biti korisno u daljnjem rasvjetljavanju kompleksne prirode AD-a, s krajnjim ciljem pronalaženja što boljih terapijskih rješenja za bolesnike s AD-om.

6. ZAKLJUČCI

1. Prema našim saznanjima, ovo je prva studija u kojoj se uspoređuju razine stresa (procijenjene s pomoću salivarnog kortizola i psiholoških upitnika) među bolesnicima s kliničkim manifestacijama AD-a (simptomatski) i bolesnicima u remisiji AD-a (asimptomatski). U dosadašnjim studijama uspoređivale su se skupine bolesnika s AD-om i skupine zdravih ispitanika.

2. Razina kortizola u slini nije korelirala s indeksom SCORAD, percipiranom razinom stresa (PSS), ni s bilo kojom drugom dimenzijom percepcije bolesti i kvalitete života (Brief-IPQ, DLQI, WHOQOL BREF) te obilježjima osobnosti (Crown-Crisp).

3. U obje skupine ispitanika vrijednosti salivarnog kortizola bile su povišene.

4. Simptomatski ispitanici imali su znatno nižu razinu kortizola u slini od asimptomatskih, no ona nije bila statistički značajna, uz nisku snagu efekta, što znači da salivarni kortizol nema mogućnost razlikovati bolesnike s klinički manifesnim AD-om, od onih u fazi remisije.

5. U skupini ispitanika s teškim AD-om (SCORAD > 50) razina kortizola u slini bila je znatno niža nego kod skupine bolesnika s umjerenim i blagim AD-om (SCORAD < 50), uz umjerenu snagu efekta.

6. Utvrđena je statistički značajna razlika, pozitivna i velika korelacija, između težine kliničke slike (SCORAD) i dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI). Slabu korelaciju SCORAD je pokazao s percepcijom utjecaja bolesti na život, kontrole i simptoma bolesti (IPQ1, IPQ2, IPQ5) . SCORAD nije pokazao ovisnost o obilježjima osobnosti.

7. Otkrivena je umjerena korelacija između dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) i obilježja osobnosti. Anksioznost (FFA) i opsesivnost (OBS) značajni su prediktori dermatološke kvalitete života (DLQI), a ostala obilježja osobnosti nisu.

8. Percipirana razina stresa (PSS) ne ovisi o težini kliničke slike (SCORAD). PSS pokazuje statistički značajnu korelaciju s dimenzijama kvalitete fizičkog i psihičkog zdravlja (WHOQOL), utjecajem bolesti na emocionalno stanje (IPQ8) te obilježjima osobnosti. Najveća je korelacija s anksioznosti i depresijom. Kako se pojačavaju anksioznost i depresija, tako raste i stupanj procijenjenog stresa (PSS).

9. O dobi nisu ovisne razine kortizola iz sline, razine percipiranog stresa (PSS), razine kvalitete života (DLQI, WHOQOL-BREF) i SCORAD indeks. S dobi raste intenzitet depresije (DEP) i percepcije kontrole bolesti (IPQ3), u jednoj godini 0,1 skalarni bod.

10. Spol je značajan prediktor percipiranog stresa (PSS), opsesivnosti (OBS) i depresije (DEP). Navedeni parametri znatno su viši kod žena nego kod muškaraca.

7. LITERATURA

1. Bieber T. Atopic dermatitis. Ann Dermatol. 2010;22(2):125-37.
2. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. Clin Exp Dermatol. 2012;37(1):7–12.
3. Schafer T, Kramer U, Vieluf D, Abeck D, Behrendt H, Ring J. The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type. Br J Dermatol. 2000;143:992-8.
4. Shamssain M. Trends in the prevalence and severity of asthma, rhinitis and atopic eczema in 6- to 7- and 13- to 14-yr-old children from the north-east of England. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18:149–53.
5. Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. Dermatol Clin. 2017;35(3):283-289.
6. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. Allergy 2014;69:3–16.
7. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis DJ. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. JAMA Dermatol. 2014;150(6):593-600.
8. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(5):925-31.
9. Peters AS, Kellberger J, Vogelberg C, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G et al. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2010;10:6(3):590-5.
10. Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema:population-based cross-sectional study in Germany. Allergy 2011;66:206–13.
11. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016:12;387:1109-22.
12. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmborg JV, Skadhauge LR, Steffensen I et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. Allergy Asthma Proc. 2007;28(5):535-9.
13. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I et al. High-density genotyping study identifies four new suspectibility loci for atopic dermatitis. Nat Genet. 2013;45:808-12.
14. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. N Engl J Med. 2011; 365:1315–27.

15. Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2008;358(14)1483-94.
16. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 2009;129(8):1892-908.
17. Samochocki Z. Wpływ zaburzeń bariery naskórkowej na rozwój i przebieg atopowego zapalenia skóry. Alergia. 2010;4:19–24.
18. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol Rev. 2011;242(1):233-46.
19. Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 2015;45(3):566-74.
20. Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(3):99-108.
21. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):280-91.
22. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Gliński W, Sokolowska-Wojdylo M, Lugowska-Umer H et al. Atopowe zapalenie skóry – współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-leczniczego. Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Postep Dermatol Alergol. 2010;27:365–83.
23. Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. Allergy. 2018;73(1):29-36.
24. Leung DYM. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. Allergol Int. 2013;62:151–61.
25. Oh J, Conlan S, Polley EC, Segre JA, Kong HH. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. Genome Med. 2012;4:77.
26. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA et al. NISC Comparative Sequence Program. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res. 2012;22:850–9.
27. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R. et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:260–9.

28. Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus infection. Lancet Infect Dis. 2013;13:877–88.
29. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis aff ecting the head and neck of adults. J Am Acad Dermatol. 2009;60: 125–36.
30. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-defi cit/hyperactivity disorder? A systematic review. Allergy 2010;65: 1506-24.
31. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):428-33.
32. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. J Invest Dermatol. 2015;135: 984–91.
33. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. J Allergy Clin Immunol 2007; 120:565–69.
34. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, Rodríguez E et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type-1 diabetes. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(1):130-6.
35. Mohan GC, Silverberg JI. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2015;151: 522–28.
36. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. Allergy. 2014;69:37–45.
37. Hanifin JM, Rajka G. Diagnositic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1980;92:44–7.
38. Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. Br J Dermatol. 2008;158(4):754-65.
39. Williams HC1, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. Br J Dermatol. 1994;131(3):406-16.
40. Bos JD, Van Leent EJ, Sillevis Smitt JH. The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. Exp Dermatol. 1998;7(4):132-8.

41. Schram ME, Leeflang MM, Den Ottolander JP, Spuls PI, Bos JD. Validation and refinement of the Millennium Criteria for atopic dermatitis. J Dermatol. 2011;38(9):850-8.
42. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". J Am Acad Dermatol. 2004;50(3):391-404.
43. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S et al. HOME initiative collaborators. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):800-7.
44. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(6):1389-98.
45. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. PLoS One [Internet]. 2011 Apr 13;6(4):e17520. doi: 10.1371/journal.pone.0017520. Dostupno na https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3107338/
46. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1997;195(1):10-9.
47. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001;10(1):11-8.
48. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. Br J Dermatol. 2004;150(1):96-102.
49. Kiess W, Werfel T, Spergel JM. Atopic dermatitis in childhood and adolescence. Leipzig: Karger Medical and Scientific Publishers; 2011.
50. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657-82.

51. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116-32.
52. Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, Fowler J Jr, Hebert AA, Spellman M. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2017;77(4):641-9.
53. Choe SJ, Kim D, Kim EJ, Ahn JS, Choi EJ, Son ED et al. Psychological stress deteriorates skin barrier function by activating 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 1 and the HPA axis. Sci Rep. 2018; 8: 6334.
54. Li Y, Chen L, Du Y, Huang D, Han H, Dong Z. Fluoxetine ameliorates atopic dermatitis-like skin lesions in BALB/c mice through reducing psychological stress and inflammatory response. Front Pharmacol. 2016;7:318.
55. Suárez AL, Feramisco JD, Koo J, Steinhoff M. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates.Acta Derm Venereol. 2012;92(1):7-15.
56. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis. Semin Cutan Med Surg. 2011;30(2):71-86.
57. Stokes JH. The personality factor in psychoneurogenous reaction of the skin. Arch Dermatol Syphilol. 1940;42:780-801.
58. Jordan JM, Whitlock FA. Emotions and the skin: the conditioning of scratch responses in cases of atopic dermatitis. Br J Dermatolol. 1972;86:574-85.
59. Jordan JM, Whitlock FA. Atopic dermatitis, anxiety and conditioned scratch responses. J Psychosom Res. 1974;18:297-99.
60. Kepecs JG, Rabin A, Robin M. Atopic dermatitis, a clinical psychiatric study. Psychosom Med. 1951;13:1-9.
61. Ullman KC, Moore RW, Reidy M. Atopic eczema: a clinical psychiatric study. J Asthma Res 1977;14:91-9.
62. White A, Horne DJ, De L, Varigos GA. Psychological profile of the atopic eczema patients. Australas J Dermatol. 1990;31:13-16.
63. Richter R. Allergie. In: Meyer AE et al. Jores Praktische Psychosomatik-Einfuhrung in die Psychosomatiche und Psychotherapeutische Medizin. Huber: Bern 1996;423-34.
64. Ginsburg IH, Prystowski JH, Kornfeld DS, Wolland H. Role of emotional factors in adults with atopic dermatitis. Int J Dermatol. 1993;32:656-60.

65. Liezmann C, Klapp B, Peters EMJ. Stress, atopy and allergy. Dermatoendocrinol. 2011; 3:37-40.
66. Luger TA, Lotti T. Neuropeptides: role in inflammatory skin disease. J Eur Acad Dermatol Venerol. 1998;10:207-11.
67. Niemeir V, Kupfer J, Al-Abesie S, Schill WB, Gieler U. [From neuropeptides and cytokines to psychotherapy. Skin diseases between psychoneuroimmunology research and psychosomatic treatment]. Forsch Komplementarmed 1999;2:14-8.
68. Stander S, Steinhoff M. Pathophychology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. Exp Dermatol. 2002;11:12-24.
69. Buske-Kirschbaum A, Gierens A, Holling H, Hellhammer DH. Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. J Neuroimmunology. 2002;129:161-7.
70. Branchi I, Francia N, Alleva E. Epigenetic control of neurobehavioural plasticity: the role of neurotrophins. Behav Pharmacol. 2004;15:353-62.
71. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. Physiological reviews. 2006;86:1309-79.
72. Peters EM, Raap U, Welker P, Tanaka A, Matsuda H, Pavlovic-Masnicosa S et al. Neurotrophins act as neuroendocrine regulators of skin homeostasis in health and disease. Horm Metab Res. 2007;39:110-24.
73. Calabrese F. Monteni R, Racagni G, Riva MA. Neurolonal plasticity: a link between stress and mood disorders. Psychoneuroendocrinology. 2009;34:208-16.
74. Pavlovic S, Daniltchenko M, Tobin DJ, Hagen E, Hunt SP, Klapp BF et al. Further exploring the brain-skin connection: stress worsenes dermatitis via supstance P-dependent neurogenic inflammation in mice. J Invest Dermatol. 2008; 128:484-6.
75. Broide DH. Immunomodulation of allergic disease. Annu Rev Med. 2009;60:279-91.
76. Peters EM, Liezmann C, Spatz K, Daniltchenko M, Joachim R, Gimenez-Rivera A, et al. Nerve growth factor partially recovers inflameted skin from stress-induced worsening in allergic inflammation. J Invest Dermatol. 2011;131(3):735-43.
77. Pavlovic S, Liezmann C, Blois SM. Supstance P is a key mediator of stress-induced protection from allergic sensation via modified antigen presentation. J Immunol. 2011; 186:848-55.
78. Senra MS, Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. British Journal of Dermatology. 2014;170(1):38–43.

79. Kiecolt-Glaser JK1, Glaser R. Psychoneuroimmunology and cancer: fact or fiction? Eur J Cancer. 1999;35(11):1603-7.
80. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Association between stress and HPA axis in the atopic dermatitis. Int J Mol Sci. 2017;18(10):2131
81. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EM, Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. J Invest Dermatol. 2006;126:1697–704.
82. Garg A, Chren MM, Sands LP, Matsui MS, Marenus KD, Feingold KR et. al. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. Arch Dermatol. 2001;137:53–9.
83. Kim JE, Cho BK, Cho DH, Park HJ. Expression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in common skin diseases: evidence of its association with stress-related disease activity. Acta Derm Venereol. 2013;93:387–93.
84. Peters EM. Stressed skin?-- a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14:233–52.
85. Slominski AT, Zmijewski MA, Skobowiat C, Zbytek B, Slominski RM, Steketee JD. Sensing the environment: Regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. Adv Anat Embryol Cell Biol. 2012; 212:v–115.
86. Maarouf M, Maarouf CL, Yosipovitch G, Shi VY. The impact of stress on epidermal barrier function: an evidence-based review. Br J Dermatol. 2019 [Epub ahead of print]
87. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. Ann NY Acad Sci. 2004; 1024:138-46.
88. Tausk F, Elenkov I, Moynihan J. Psychoneuroimmunology. Dermatol Ther. 2008; 21:22–31.
89. Baldwin AL. Mast cell activation by stress. Methods Mol Biol. 2006;315:349–60.
90. Stephens MA, Wand G. Stress and the HPA axis: Role of glucocorticoids in alcohol dependence. Alcohol Res. 2012;34:468–83.
91. Fukada M, Kaidoh T, Ito A, Yano T, Hayashibara C, Watanabe T. "Green odor" inhalation reduces the skin-barrier disruption induced by chronic restraint stress in rats: Physiological and histological examinations. Chem. Senses. 2007;32:633–9.
92. Slominski A, Pisarchik A, Zbytek B, Tobin DJ, Kauser S, Wortsman J. Functional activity of serotoninergic and melatoninergic systems expressed in the skin. J Cell Physiol. 2003;196(1):144-53.

93. Arndt J, Smith N, Tausk F. Stress and atopic dermatitis.. Curr Allergy Asthma Rep. 2008;8(4):312-7.
94. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2002; 147:71–9.
95. Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y et al. Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis. Pediatr. Dermatol. 2013;30(1):17–22.
96. Haeck IM, Timmer-de Mik L, Lentjes EG, Buskens E, Hijnen DJ, Guikers C et al. Low basal serum cortisol in patients with severe atopic dermatitis: potent topical corticosteroids wrongfully accused. BJD. 2007;156:979-85.
97. Harbuz MS, Stephanou A, Knight RA, Chover-Gonzalez AJ, Lightman SL. Action of interleukin-2 and interleukin-4 on CRF mRNA in the hypothalamus and POMC mRNA in the anterior pituitary. Brain Behav Immun 1992;6:214–222.
98. Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Hollig H, Morschhauser E, Hellhammer DH. Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4245–51.
99. Slominski A. A nervous breakdown in the skin: stress and the epidermal barrier. J Clin Invest. 2007;117(11):3166–9.
100. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1337-43.
101. Choi EH, Brown BE, Crumrine D, Chang S, Man MQ, Elias PM et al. Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity. J Invest Dermatol 2005;124:587–95.
102. Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD. Stress-induced changes in skinbarrier function in healthy women. J Invest Dermatol. 2001;117:309–17.
103. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2009;9(4):265-72.
104. Arza A, Garzón-Rey JM, Lázaro J, Gil E, Lopez-Anton R, de la Camara C et al. Measuring acute stress response through physiological signals: towards a quantitative assessment of stress. Med Biol Eng Comput. 2019; 57(1):271-287.

105. Goyal A, Singh S, Vir D, Pershad D. Automation of stress recognition using subjective or objective measures. Psychol Stud. 2016;61(4):348–64.
106. Kirshbaum C, Hellhammner DH. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. Neuropsychobiology. 1989;22:150-69.
107. Inder WJ, Dimeski G, Russel A. Measurment of salivary cortisol in 2012-laboratory techniques and clinical invastigations. Clin Endocrinol. 2012;77:645-51.
108. Hallhammer DH, Wurst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. Psychoneuroendocrinology. 2009;34:163-71.
109. Bozovic D, Racic M, Ivkovic N. Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. Med Arch. 2013;67(5):374-7.
110. Jung C, Greco S, Nguyen HH, Ho JT, Lewis JG, Torpy DJ, Inder WJ. Plasma, salivary and urinary cortisol levels following physiological and stress doses of hydrocortisone in normal volunteers. BMC Endocr Disord. 2014;14:91.
111. Thijs JL, Van Seggelen W, Bruijnzeel-Koomen C et al. New developments in biomarkers for atopic dermatiits. J Clin Med 2015;4:479-87.
112. Blair J, Adaway J, Keevil B, Ross R. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017; 24(3):161-168.
113. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. Physiol. Behav. 2007;90:43-53.
114. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S et. al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. Life Sci. 1997;61(26):2539-49.
115. Kudielka BM, Hellhammer DH, Wurs S. Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responces to challenge. Psychoneuroendocrinology. 2009;34:2-18.
116. Kudielka BM, Bellingrath S, Hellhamer DH. Cortisol in burnout and vital exhaustion: an overview. G Ital Med Lav Ergon (Appl. Psychol. Work Rehabil. Med.) 2006a;28:34-42.
117. Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Krieger S, Weis S, Rauh W, Hellhammer D. Blunted cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general feature of atopic disease? 2003;65(5):806-10.
118. Buske-Kirschbaum A, Jobst S, Wustmans A, Kirschbaum C, Rauh W, Hellh DH. Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. Psychosom Med. 1997;59(4):419-26.

119. Mizawa M, Yamaguchi M, Ueda C, Makino T, Shimizu T. Stress evaluation in adult patients with atopic dermatitis using salivary cortisol. T. Biomed Res Int [Internet]. 2013; doi: 10.1155/2013/138027.
120. Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. Psychosom Med. 2004;66:411-21.
121. Katz HI. Topical corticosteroids. Dermatol Clin. 1995;13:805-15.
122. Chrousos GP, Harris AG. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppresion and inhaled corticosterid therapy. Review of the literature. Neuroimmunomodulation 1998;5:288-308.
123. Fukuda H, Suzuki T, Saotome A, Sode E, Mukai H. Efficacy of inpatient treatment for atopic dermatitis evaluated by changes in serum corisol levels. J Dermatol. 2013;40:43-7.
124. King RM, Wilson GV. Use of dietary technique to invastigate psychosomatic relations in atopic dermatitis. J Psychosom Res. 1991;35:697-706.
125. Kodama A, Horikawa T, Suzuki T, Ajiki W, Takashima T, Harada S et al. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great hanshin earthquake. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(1):173-6.
126. Wittkower E, Russell B. Emotional factors in skin disease. London: Cassell; 1953.
127. Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. Illness perception in individuals with atopic dermatitis. Psychol Health Med. 2007;12(4):433-44.
128. Anon.The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med. 1995;41(10):1403-9.
129. Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. J Psychosom Res. 2004;57(2):195-200.
130. Linnet J, Jemec GB. An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1999;140(2):268-72.
131. Wahlgren CF. Pathophysiology of itching in urticaria and atopic dermatitis. Allergy. 1992;47:65–75.
132. Oh SH, Bae BG, Park CO, Noh JY, Park IH, Wu WH, et al. Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 2010;90:582–8.
133. Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. Ann Nutr Metab. 2015;66(1):34-40.

134. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen J. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. JAAD. 2018;79(3):448-56.
135. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. Journal of Health and Social Behaviour. 1983;24:386-96.
136. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The brief illness perception questionnaire. J Psychosom Res. 2006;60(6):631-7.
137. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6.
138. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. WHOQOL Group. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. 2004;13(2):299-310.
139. Crown S, Duncan KP, Howell RW. Futher evaluation of the Middlesex Hospital Questionnaire (MHQ). Brit J Psychiat. 1970;116:33-7.
140. Rooney JFF, Beaumont G, Murphy JE, Donald JF. Patient self-rating scales in the assessment of psychotropic drugs. The Middlesex Hospital Questionnaire. Prod. 5th World Congr. Psychiat. Mexico, 1971.
141. Cohen J. A power primer. Psychol Bull. 1992;112:155-9., Rosenthal JA. Qualitative descriptors of strength of association and effect size. J Soc Serv Res. 1996;21:37-59.
142. Portney LG, Watkins MP. Foundations of clinical research: applications to practice. Prentice Hall; New Jersey: 2000.
143. Larsson CA, Gullberg B, Råstam L, Lindblad U. Salivary cortisol differs with age and sex and shows inverse associations with WHR in Swedish women: a cross-sectional study. BMC Endocr Disord. 2009;9:16. doi: 10.1186/1472-6823-9-16.
144. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A,Lusawa A, Kowalik PS et al. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. Epidemiology studies based on the ECAP study. Postepy Dermatol Alergol. 2015;32(1):1–10.
145. Dalgard FJ, Bewley A, Evers AW, Gieler U, Lien L, Sampogna F et al. Stigmatisation and body image impairment in dermatological patients: protocol for an observational multicentre study in 16 European countries. BMJ Open. 2018; doi:10.1136/bmjopen.
146. Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. Pediatrics. 2004;114(3):607-11.

147. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. Dermatol Ther. 2006;19(2):104-7.
148. Lugović-Mihić L, Ljubešić L, Mihić J, Vuković-Cvetković V, Troskot N, Šitum M. Psychoneuroimmunologic aspects of skin diseases. Acta Clin Croat 2013;52:337-345.
149. Meštrović-Štefekov J, Novak-Bilić G, Kuna M, Pap N, Lugović-Mihić L. Psychological stress in patients with atopic dermatitis. Acta Dermatovenerol Croat. 2018;26(4):297-303.
150. Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. Indian J Dent Res. 2009;20(3):288-92.
151. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a Pilot Study. Journal of Periodontology. 2011;82(2):287–292.
152. Koray M, Dülger O, Ak G, et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. Oral Diseases. 2003;9(6):298–301.
153. Steptoe A, Cropley M, Griffith J, Kirschbaum C. Job strain and anger expression predict early morning elevations in salivary cortisol. Psychosom Med 2000;62(2):286–92.
154. Rajcani J, Solarikova P, Buzgoova K, Brezina I, Jezova D. Patients with atopy exhibit reduced cortisol awakening response but not cortisol concentrations during the rest of the day. Immunol Res. 2019; doi: 10.1007/s12026-019-09076-w. [Epub ahead of print]
155. Wamboldt MZ, Laudenslager M, Wamboldt FS, Kelsay K, Hewitt J. Adolescents with atopic disorders have an attenuated cortisol response to laboratory stress. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:509-14.
156. Hammerfald K, Eberle C, Grau M, Kinsperger A, Zimmermann A, Ehlert U et al. Persistent effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects--a randomized controlled trial. Psychoneuroendocrinology. 2006;31(3):333-9.
157. Schut C, Felsch A, Zick C, Hinsch KD, Gieler U, Kupfer J. Role of illness representations and coping in patients with atopic dermatitis: a cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(11):1566-71.
158. Eschenbeck H., Kohlmann CW, Lohaus A. Gender differences in coping strategies in children and adolescents. Journal of Individual Differences. Am Psychol. 2007;28(1), 18-26.

159. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):340-347.
160. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. Br J Dermatol. 2019:doi: 10.1111/bjd.17683. [Epub ahead of print]
161. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. Allergy. 2018; https://doi.org/10.1111/all.13231
162. Sandhu JK, Wu KK, Bui TL, Armstrong AW. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2018: doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4566. [Epub ahead of print]
163. Theoharides TC, Conti P. Mast cells: the Jekyll and Hyde of tumor growth. Trends Immunol. 2004;25:235–41.
164. Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA, Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. J Pain Symptom Manage. 2003;26(6):1105-12.
165. Jiang J, Kuhara T, Ueki R, Zheng Y, Suto H, Ikeda S, Ogawa H. Inhibitory effects of paroxetine on the development of atopic dermatitis-like lesions in NC/Nga mice. J Dermatol Sci. 2007;47(3):244-7.
166. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, Weishaupt C, Heuft G, Luger TA, Schneider G. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. Acta Derm Venereol. 2009;89(1):45-51.
167. Han H, Dai C, Donga Z. Single fluoxetine treatment before but not after stress prevents stress-induced hippocampal long-term depression and spatial memory retrieval impairment in rats. Sci Rep. Published online 2015 Jul 28. doi: 10.1038/srep12667
168. Janssen DG1, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. Hum Psychopharmacol. 2010;25(3):201-15.

169. Gobin V, Van Steendam KV, Denysbc D, Deforcea D. Selective serotonin reuptake inhibitors as a novel class of immunosuppressants. International Immunopharmacology. 2014;20(1)148-56.
170. Hosokawa C, Takeuchi S, Furue M. Severity scores, itch scores and plasma substance P levels in atopic dermatitis treated with standard topical therapy with oral olopatadine hydrochloride. J Dermatol. 2009;36:185–90.
171. Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerdt S, Utikal J. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol. 2011;164:665–7.
172. Gonzalez E, Sanguino RM, Franco MA. Bupropion in atopic dermatitis. Pharmacopsychiatry. 2006;39:229.
173. Tang YY, Ma Y, Fan Y, Feng H, Wang J, Feng S, et al. Central and autonomic nervous system interaction is altered by short-term meditation. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:8865–70.

.

8. ŽIVOTOPIS

Jelena Meštrović Štefekov rođena je 11. siječnja 1971 godine u Zadru, gdje je završila osnovnu i srednju školu. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 1998 godine.

2001 godine započinje specijalizaciju u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice, a 2005 godine polaže specijalistički ispit. Tijekom specijalizacije završila je poslijediplomski stručni studij „Dermatologija i venerologija“, a 2011 godine upisala je doktorski studij na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu te stekla uvjete za prijavu doktorske disertacije.

Članica je Hrvatskog dermatovenerološkog društva i Europske akademije za dermatologiju i venerologiju. Sudjelovala je na brojnim stručnim i znanstvenim skupovima i kongresima. Objavila je nekoliko radova u indeksiranim časopisima u Hrvatskoj i inozemstvu.

Od 2005-2013 godine bila je djelatnica Poliklinike „Lesić“, a od 2013 godine je voditeljica dermatolologije u Poliklinici „Šlaj Anić“.

.

POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

Radovi objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u međunarodnim indeksiranim publikacijama (SCI, SSCI, Index Medicus, Excerpta Medica, Biological ili Chemical Abstracts)

1. Cvitanović H, Šitum M, Meštrović Štefekov J, Lugović-Mihić L. Stress and coping in patients with clinial manifestation of Human Papilloma virus. Acta Dermatovenerol Croat. 2017;25:32-84.
2. Nola I, Kostović K, Kotrulja L Lugović L, Meštrović-Štefekov J, Sjerobabski-Masnec I. Ultraviolet radiation and the skin immune respone. Acta Clin Croat. 2003; 42(2):119-24.
3. Meštrović-Štefekov J, Novak-Bilić G, Kuna M, Pap N, Lugović-Mihić L. Psychological stress in patients with atopic dermatitis. Acta Dermatovenerol Croat. 2018;26(4):297-303.
4. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić Duktaj S, Lugović-Mihić L. Irritant and allergic contact dematitis-skin lesion caracteristics. Acta Clin Croat. 2018;57(4):713-719.
5. Soldo-Belić A, Šitum M, Meštrović-Štefekov J. Lichen sclerosus et atrophicus – Case report. Acta Clin Croat. 2004;43(2);229-230.

Sažetci na kongresima i drugim skupovima

1. Meštrović-Štefekov J, Pap L, Lugović-Mihić L, Novak Bilić G, Kuna M. The role of psychological stress in atopic dermatitis. 6th Congress of Croatian Dermatovenerologists with Internatonal Participation; 2018 October 4-7; Pula, poster
2. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Stavić-Duktaj S, Meštrović-Štefekov J, Lugović-Mihić L. The role of CD44 in contact dermatitis. 6th Congress of Croatian Dermatovenerologists with Internatonal Participation; 2018 October 4-7; Pula, poster
3. Meštrović-Štefekov J, Jajić-Benčić I, Soldo-Belić A, Lugović L. Incidence of resistant bacterial infections in long-term treatment of chronic venous ulcers. Second Congress of Croatian Dermatovenereologists. Abstract book, Opatija 2002, P39, str 132

4. Mestrovic-Štefekov J, Situm M, Marinović B, Novak-Bilic G, Kotrulja L, Nola I: Therapeutic difficulties in diagnosis of pemphigus foliaceus. International congress - topical procedures, innonovations, and mistreatments in dermatovenerology, Plitvice, May 29-31, 2003. Abstract book P13
5. Meštrović-Štefekov J, Šitum M, Zarubica J, Kotrulja L. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica; clinical and histological resamblances ans differences. Case report. 14th Ljudevit Jurak International Symposium on comparative pathology, Zagreb, June 6-7, 2003., Book of abstracts
6. Kotrulja L, Nola I, Lugović L, Meštrović-Štefekov J. Lupus erythematosus subacutus:case report Second Congress of Croatian Dermatovenereologists. Abstract book, Opatija 2002, P55, str 132
7. Šitum M, Kostović K, Kotrulja L, Nola I, Soldo-Belić A, Oremović L, Troskot M, Ožanić.-Bulić S, Lugović L, Meštrović-Štefekov J, Levanat S. Gorlin-Goltz syndroma - a therapeutic problem. Second Congres of Croatian Dermatovenereologists. Abstract book, Opatija 2002, P51, str 130
8. Soldo-Belić A, Oremović L, Meštrović-Štefekov J, Lugović L, Zrinščak I. Efficacy, safety and side-effects of topical clindamycin solution in the treatment of acne. Abstracts of the 11 th Congress of the EADV, Prague. JEADV (2002) 16 (Suppl. 1), 115-341, P1-23
9. Sjerobabski-Masnec I, Kotrulja L, Šitum M, Oremović L, Nola I, Meštrović-Štrefekov J. Mistreatment in therapy acne with corticosteroids – a case report. JEADV (2003) 17 (SUPPL.3) 165-426, P1-26
10. Šitum M, Marinović B, Meštrović-Štefekov J, Poduje S, Nola I. Case report of pemphigus foliaceus with both intercellular IgG and IgA antibodies. 20th World congress of dermatology. Paris, France, July 1-5, 2002. Poster abstracts. Ann Dermatol Venerol 1001;.
11. Kotrulja L, Šitum M, Poduje S, Meštrović-Štefekov J, Lugović L. Telemedicine in dermatovenereology. 1. Croatian congress on telemedicine with international participation. May 16-18, 2002.
12. Novak-Bilić G, Šitum M, Soldo-Belić A, Meštrović-Štefekov J, Kotrulja L, Lugović L. Vasculitis with mutilation: part of leprosy clinical findings? International congress - topical procedures, innonovations, and mistreatments in dermatovenerology, Plitvice, May 29-31, 2003. Abstract book P14

13. Sjerobabski-Masnec I, Oremović L, Kotrulja L, Nola I, Meštrović-Štefekov J. Mistreatment in acne therapy – a case report. International congress - topical procedures, innonovations, and mistreatments in dermatovenerology, Plitvice, May 29-31, 2003. Abstract book O31
14. Kotrulja L, Šitum M, Nola I, Meštrović-Štefekov J, Grce M. Gigantski kondilomi Buschke-Lowenstein – prikaz slučaja. Simpozij s međunarodnim sudjelovanjem - najčešće bolesti vanjskog spolovila, Zagreb 14-15 studenog 2003.
15. Nola I, Kostović I, Kotrulja L, Sjerobabski-Masnec I, Lugović L, Meštrović-Štefekov J. Oral manifestations of autoimummune diseases. 14th Ljudevit Jurak International Symposium on comparative pathology, Zagreb, June 6-7, 2003., Book of abstracts, str. 40.
16. Soldo-Belic A, Mestrovic-Stefekov J, Lugović L, Rajačić N. Different clinical expression of dermatitis artefacta. Ist Croatian congress of psyhodermatology with international participation, Cavtat/Dubrovnik, September, 23-26, 2004.

9. PRILOZI

Stres

		Nikada	Gotovo nikada	Ponekad	Prilično često	Vrlo često
STR_01	Koliko često ste se u posljednih mjesec dana osjećali uznemireno zbog nečega neočekivanoga što se dogodilo?	0	1	2	3	4
STR_02	Koliko često ste u posljednjih mjesec dana osjećali da ne uspijevate kontrolirati važne stvari u svom životu?	0	1	2	3	4
STR_03	Koliko često ste se u posljednjih mjesec dana osjećali nervozno i "pod stresom"?	0	1	2	3	4
STR_04	Koliko često ste u posljednih mjesec dana osjećali da ste sposobni nositi se sa svojim osobnim problemima?	0	1	2	3	4
STR_05	Koliko često ste u posljednih mjesec dana osjećali da se stvari odvijaju u Vašu korist?	0	1	2	3	4
STR_06	Koliko ste često u posljednih mjesec dana primijetili da se ne uspijevate nositi sa svim zadacima koji su pred Vama? toliko da ih ne možete savladavati?	0	1	2	3	4
STR_07	Koliko često ste u posljednih mjesec dana osjećali da uspijevate kontrolirati neugodne smetnje u svom životu?	0	1	2	3	4
STR_08	Koliko često ste se u posljednjih mjesec dana osjećali da uspješno vladate situacijom?	0	1	2	3	4
STR_09	Koliko često ste se u posljednjih mjesec dana razljutili zbog stvari koje niste mogli kontrolirati?	0	1	2	3	4
STR_10	Koliko često ste u posljednih mjesec dana osjećali da se problemi nagomilavaju?	0	1	2	3	4

DERMATOLOŠKI INDEKS KVALITETE ŽIVOTA

DLQI

Matični broj bolesnika (Bolnički): Datum: Rezultat: ☐

Ime: Dijagnoza:

Adresa:

Cilj ovog upitnika je odrediti koliko je problem s Vašom kože utjecao na Vaš život TIJEKOM PROTEKLOG TJEDNA. Molimo Vas da označite po jedan kvadratić za svako pitanje.

1.	Tijekom proteklog tjedna, koliko Vas je koža **svrbjela**, **bila osjetljiva**, **boljela** ili **peckala**?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	
2.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri ste se zbog stanja Vaše kože osjećali **neugodno** ili **upadljivo?**	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	
3.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vas je stanje Vaše kože ometalo pri odlaženju u **kupovinu** ili u održavanju Vašeg **doma** ili **vrta?**	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Ne odnosi se na moj slučaj ☐
4.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri je stanje Vaše kože utjecalo na **odabir odjeće** koju ste nosili?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Ne odnosi se na moj slučaj ☐
5.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri je stanje Vaše kože utjecalo na Vaše **društvene** ili **slobodne** aktivnosti?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Ne odnosi se na moj slučaj ☐
6.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vam je stanje Vaše kože otežalo bavljenje **sportom**?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Ne odnosi se na moj slučaj ☐
7.	Tijekom proteklog tjedna, je li Vas stanje Vaše kože **sprječavalo** u **radu** ili **učenju**?	Da Ne	☐ ☐	Ne odnosi se na moj slučaj ☐
	Ako je odgovor "Ne", u kojoj mjeri Vam je tijekom proteklog tjedna stanje Vaše kože bilo problem pri **obavljanju posla** ili pri **učenju**?	Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐	
8.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vam je Vaša koža stvarala probleme u odnosu s **partnerom** ili s nekim od Vaših **bliskih prijatelja** ili **rođaka**?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Ne odnosi se na moj slučaj ☐
9.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vam je stanje Vaše kože uzrokovalo neke **seksualne poteškoće**?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Ne odnosi se na moj slučaj ☐
10.	Tijekom proteklog tjedna, koliki problem Vam je predstavljalo **liječenje** Vaše kože, primjerice tako da Vam je stvaralo nered u kući ili Vam oduzimalo vrijeme?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	☐ ☐ ☐ ☐	Ne odnosi se na moj slučaj ☐

Molimo Vas da provjerite da li ste odgovorili na SVAKO pitanje. Hvala Vam.

8.2. Kratki upitnik percepcije bolesti – Brief - IPQ(80)

1. U kojoj mjeri vaša bolest utječe na vaš život?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Uopće ne utječe izrazito utječe

2. Po vašem mišljenju, koliko će dugo vaša bolest trajati?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Vrlo kratko vrijeme zauvijek

3. Što mislite, koliku kontrolu imate nad svojom bolesti?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

upoće nemam kontrolu imam potpunu kontrolu

4. Što mislite, koliko vam liječenje može pomoći?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

uopće mi ne može pomoći u potpunosti mi može pomoći

5. U kojoj mjeri osjećate simptome vaše bolesti?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nemam nikakvih simptoma imam mnogo simptoma

6. Koliko ste zabrinuti zbog svoje bolesti?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Uopće nisam zabrinut/a jako sam zabrinut/a

7. Koliko dobro razumijete svoju bolest?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

uopće ju ne razumijem jako dobro razumijem

8. Koliko vaša bolest utječe na vaše emocionalno stanje?

(npr. jeste li ljuti, prestrašeni, uzrujani, potišteni?)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

nimalo ne utječe izrazito utječe

41

		Vrlo slabo	Slabo	Ni slabo ni dobro	Dobro	Vrlo dobro
15 (F9.1)	Koliko se možete kretati uokolo?	1	2	3	4	5

Slijedeća se pitanja odnose na to koliko ste bili ZADOVOLJNI različitim dijelovima Vašeg života u protekla dva tjedna.

		Vrlo nezadovo-ljan	Prilično nezadovo-ljan	Ni zadovo-ljan ni ne-zadovoljan	Prilično zadovoljan	Vrlo zadovoljan
16 (F3.3)	Koliko ste zadovoljni svojim spavanjem?	1	2	3	4	5
17 (F10.3)	Koliko ste zadovoljni svojim sposobnostima obavljanja svakidašnjih aktivnosti?	1	2	3	4	5
18 (F12.4)	Koliko ste zadovoljni svojim radnim sposobnostima?	1	2	3	4	5
19 (F6.3)	Koliko ste zadovoljni sobom?	1	2	3	4	5
20 (F13.3)	Koliko ste zadovoljni svojim odnosima s bliskim osobama?	1	2	3	4	5
21 (F15.3)	Koliko ste zadovoljni svojim seksualnim životom?	1	2	3	4	5
22 (F14.4)	Koliko ste zadovoljni podrškom što Vam je daju Vaši prijatelji?	1	2	3	4	5
23 (F17.3)	Koliko ste zadovoljni uvjetima svog stambenog prostora?	1	2	3	4	5
24 (F19.3)	Koliko ste zadovoljni dostupnošću medicinskih usluga?	1	2	3	4	5
25 (F23.3)	Koliko ste zadovoljni svojim prijevoznim sredstvima?	1	2	3	4	5

Slijedeće se pitanje odnosi na to KAKO STE ČESTO osjećali ili doživljavali neke stvari u protekla dva tjedna.

		Nikada	Katkada	Uobičajeno	Prilično često	Uvijek
26 (F8.1)	Koliko često doživljavate negativne osjećaje kao što su loše raspoloženje, očaj, tjeskoba, potištenost?	1	2	3	4	5

1. Osjećate li se često uznemireni a da za to nema nekog jasnog razloga?	*Da___ Ne___*
2. Imate li neopravdan strah od zatvorenih prostora kao što su trgovine, liftovi i sl.?	*Često___ Ponekad___ Nikad___*
3. Kažu li Vam ikad da ste pretjerano savjesni?	*Ne___ Da___*
4. Patite li od vrtoglavice ili poteškoća s disanjem?	*Nikad___ Često___ Ponekad___*
5. Možete li misliti tako brzo kao i prije?	*Da___ Ne___*
6. Da li se Vaša uvjerenja lako mijenjaju pod tuđim utjecajem?	*Da___ Ne___*
7. Osjećate li se ponekad kao da ćete pasti u nesvijest?	*Često___ Povremeno___ Nikad___*
8. Pribojavate li se katkad da ćete oboljeti od neke neizlječive bolesti?	*Nikad___ Ponekad___ Često___*
9. Smatrate li da je "čistoća pola zdravlja"?	*Da___ Ne___*
10. Osjećate li često mučninu ili imate probavne smetnje?	*Da___ Ne___*
11. Osjećate li da je život prenaporan?	*Katkada___ Često___ Nikad___*
12. Jeste li se ikad u životu zabavljali glumeći?	*Da___ Ne___*
13. Osjećate li se nemirno i zabrinuto?	*Često___ Ponekad___ Nikad___*
14. Osjećate li se opuštenije kada ste kod kuće?	*U svakom slučaju___ Ponekad___ Ne osobito___*
15. Jeste li primijetili da Vam se glupe ili nerazumne misli neprestano vrte po glavi?	*Često___ Ponekad___ Nikad___*
16. Osjećate li ponekad trnce ili slično peckanje po tijelu, rukama ili nogama?	*Rijetko___ Često___ Nikad___*
17. Kajete li se mnogo zbog svojih postupaka?	*Da___ Ne___*
18. Jeste li općenito pretjerano osjećajna osoba?	*Da___ Ne___*
19. Osjećate li se ponekad doista panično?	*Ne___ Da___*
20. Osjećate li se nelagodno dok se vozite autobusom ili tramvajem (javnim prijevozom) čak i kada nema gužve?	*Jako___ Neznatno___ Ne uopće___*
21. Jeste li najsretniji dok radite?	*Da___ Ne___*
22. Je li Vaš apetit oslabio u posljednje vrijeme?	*Ne___ Da___*
23. Da li se ujutro prerano budite?	*Da___ Ne___*
24. Volite li biti u centru pažnje?	*Ne___ Da___*

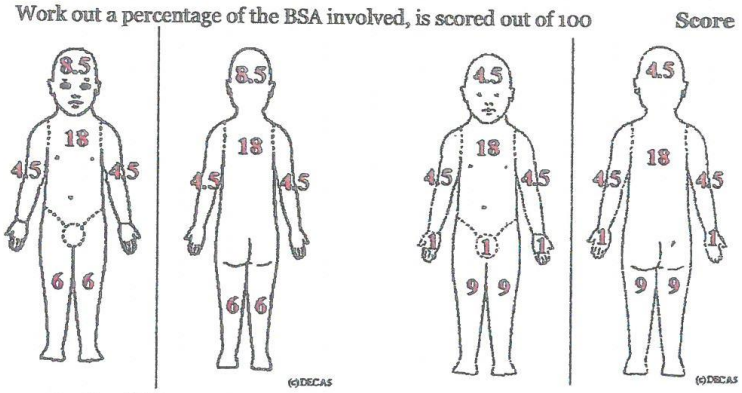
MidCentral Health

[Patient ID Label]

Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (SCORAD)

A. Extent

Work out a percentage of the BSA involved, is scored out of 100 Score



Use for children under 2 years

For older children

B. Intensity

Criteria	Absent	Mild (1)	Moderate (2)	Severe (3)
Erythema (Redness)	☐	☐	☐	☐
Papulation / Oedema (Swelling)	☐	☐	☐	☐
Oozing / Crusting	☐	☐	☐	☐
Excoriation (Scratched)	☐	☐	☐	☐
Lichenification (leathery)	☐	☐	☐	☐
Dryness (ichthyosis)	☐	☐	☐	☐

Score

C. Subjective symptoms

Scored on a visual analogue scale from 0 – 10 where 0 is no symptoms and 10 is worst symptoms ever had, average for past three nights

Sleep loss 0 ———————————— 10

Irritability 0 ———————————— 10

Score

Total SCORAD score A/5 + 7B/2 + C Score out of 103 Total Score

Mild eczema score < 25 Moderate eczema score >25 <50 Severe eczema score >50

Print and send with Referral Form

Document No: MDHB-5990 Page 1 of 1 Version: 1

Printed 20/05/2012 11:16:00 a.m.