



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

Tehnici moderne de diagnostic dermatologic în acnee

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF.UNIV.DR. SĂLĂVĂSTRU CARMEN MARIA

Student-doctorand:

SPIRIDON (căs. CREȚU) ȘTEFANA

2024

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

*Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910 Cont:
RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2 +40.21 318.0719; +40.21 318.0721;
+40.21 318.0722
www.umfed.ro*

Cuprins

Introducere.....	10
I. Partea generală.....	12
Capitolul 1. Diagnosticul și stadializarea în acnee.....	12
1.1.Principalele procese fiziopatologice în acnee.....	12
1.1.1.Foliculul pilosebaceu de tip sebaceu-aspecte morfologice și fiziologice.....	12
1.1.2. Hiperkeratinizarea infundibulară și comedogeneza.....	14
1.1.3.Sebumul în acnee.....	17
1.1.4.Inflamația în acnee.....	18
1.1.5.Microbiota în acnee.....	21
1.2.Principii de diagnostic și tratament.....	22
1.2.1.Elemente de diagnostic clinic și tratament.....	22
1.2.2.Evaluarea calității vieții în acnee.....	25
1.3. Metode de stadializare.....	26
1.3.1. Metode de stadializare calitative și standarde fotografice disponibile.....	27
1.3.3.Metode de stadializare cantitative.....	29
Capitolul 2. Tehnici moderne de diagnostic.....	31
2.1. Teledermatologia în acnee.....	31
2.2. Analiza multispectrală și multimodală în sistem Visia-CR.....	32
2.3. Dermatoscopia.....	36
2.4. Microscopia confocală de reflectanță in vivo.....	36
II. Contribuții personale.....	41
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	41
4.Metodologia generala a cercetării.....	43
5.Contribuții personale privind evaluarea caracteristicilor acneei la personalul medical în perioada activității grevate de restricții epidemiologice anti-COVID-19 in Romania.....	45
5.1 Introducere.....	45
5.1.1 Ipoteza de lucru.....	46
5.1.2 Obiective specifice.....	46
5.2 Pacienți și metodă.....	46
5.3. Rezultate.....	48
5.4. Discuții.....	55

5.5.Concluzii.....	58
6.Contribuții personale privind adaptarea culturală pentru limba română și validarea instrumentului de evaluarea calității vieții la pacienții cu acnee, Cardiff Acne Disability Index (CADI) și validarea unui material educațional pentru pacienții cu acnee.....	59
6.1. Interviu pentru evaluarea înțelegerii de către pacienți a sensului întrebărilor din chestionarul: Indexul Cardiff pentru stabilirea gradului de dizabilitate provocata de acnee, adaptat pentru limba română după versiunea originala a acestuia din limba engleza (Cardiff Acne Disability Index).....	59
6.1. 1.Introducere.....	59
6.1.1.1. Ipoteza de lucru.....	60
6.1.1.2 Obiective specifice.....	61
6.1.2. Pacienți și metode.....	61
6.1.3. Rezultate.....	62
6.1.4. Discuții.....	62
6.2 Validarea unui set de informații de bază pentru pacienții cu acnee și validarea adaptării culturale pentru limba română a instrumentului de evaluarea calității vieții la pacienții cu acnee, Cardiff Acne Disability Index (CADI).....	63
6.2.1.Introducere.....	63
6.2.1.1.Ipoteza de lucru.....	63
6.2.1.2. Obiective specifice.....	64
6.2.2.Pacienți și metodă.....	64
6.2.3. Rezultate.....	66
6.2.3.1. Validarea CADI pentru limba și cultura română.....	66
6.2.3.2. Validarea și impactul materialului educațional.....	69
6.2.4. Discuții.....	72
6.2.5. Concluzii.....	75
7.Contribuții personale privind adaptarea culturală a instrumentului de măsură pentru evaluarea impactului afecțiunii asupra familiei, adaptat pentru limba română după versiunea originală a acestuia din limba engleză, Family Reported Outcome Measure (FROM-16).....	75
7.1. Introducere.....	75
7.1.1 Ipoteza de lucru.....	76
7.1.2 Obiective specifice.....	78

7.3. Rezultate.....	79
7.4. Discuții.....	81
8. Contribuții personale privind utilizarea microscopiei confocale de reflectanță in vivo în acnee-review sistematic.....	81
8.1. Introducere.....	81
8.1.1 Ipoteza de lucru.....	82
8.1.2 Obiective specifice.....	83
8.2. Material și metodă.....	83
8.3. Rezultate.....	85
8.4. Discuții.....	94
8.5. Concluzii.....	97
9. Contribuții personale privind utilizarea microscopiei confocale de reflectanță in vivo pentru evaluarea tegumentului facial în contextul utilizării măștii de protecție la personalul medical.....	97
9.1. Introducere.....	97
9.1.1 Ipoteza de lucru.....	99
9.1.2 Obiective specifice.....	101
9.2. Pacienți și metode.....	101
9.3. Rezultate.....	107
9.4. Discuții.....	112
9.5. Concluzii.....	116
10. Concluzii și contribuții personale.....	117
Referințe bibliografice.....	124
Anexe.....	154

Lista lucrărilor științifice publicate

1. Articole științifice, din tema tezei de doctorat, publicate in extenso în reviste de specialitate, cotate în sistemul ISI:

1. **Cretu S**, Dascalu M, Georgescu SR, CM. S. Personal protective equipment use and face acne in health care providers during the COVID-19 pandemic in Romania: A new occupational acne type? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(1):e18-e20. **(FI=9.2)** <https://doi.org/10.1111/jdv.17679> (Capitolul 5-paginile 47-61)
2. **Cretu S**, Dascalu M, Salavastru CM. Acne care in health care providers during the COVID-19 pandemic: A national survey. Dermatol Ther. 2022;35(10):e15753. **(FI=3.8)** <https://doi.org/10.1111/dth.15753> (Capitolul 5- paginile 47-61)
3. **Cretu S**, Dascalu M, Salavastru CM. Validation of the Cardiff acne disability index and the impact of educational materials in a Romanian cultural adaptation context. J Cosmet Dermatol. 2023;22(5):1595-601. **(FI=2.3)** <https://doi.org/10.1111/jocd.15609> (Capitolul 6- paginile 62-77)
4. **Cretu S**, Papachatzopoulou E, Dascalu M, Salavastru CM. The role of in vivo reflectance confocal microscopy for the management of acne: A systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(12):2428-39. **(FI=9.2)** <https://doi.org/10.1111/jdv.19327> (Capitolul 8-paginile 84-99)

2. Lucrări realizate, din tema tezei de doctorat, care au fost prezentate la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale și internaționale

1. **Cretu S**, Salavastru CM. Cultural and linguistic adaptation for the Romanian language version of the Cardiff acne disability index: a pilot study on the web-based experience of cognitive debriefing. Iproceedings; 2021.
2. **Cretu S**, Salavastru C M. Cognitive debriefing for the cultural and linguistic adaptation for the Romanian language of the Family Reported Outcome Measure, an online pilot study.

31st European Academy of Dermatology and Venereology Congress; 7-10.09; Milan, Italy2022.

3. **Cretu S**, M Dascalu, Salavastru CM. Acne awareness among healthcare providers and medical students-a post-hoc analysis. 32nd Annual Meeting of the European Academy of Dermatology and Venerology; Berlin2023.

4. **Cretu S**, Salavastru C M. Partial responder characteristics from a web-based validation of educational materials for acne patients and of the Romanian cultural adaptation of the Cardiff Acne Disability Index(CADI). Ediția a 11a a Congresului Universității de Medicină și Farmacie ”Carol Davila”; 26-28.10.; București2023.

5. **Cretu S**, Salavastru C M. Comparative analysis of ultraviolet-induced red fluorescence of facial follicles in healthcare providers in the context of medical face mask usage during the COVID-19 pandemic in Romania-a cross-sectional study. Ediția a 11a a Congresului Universității de Medicină și Farmacie ”Carol Davila”; 26-28.10.2024; București2023.

1. Problema fundamentală

Una dintre cele mai frecvente afecțiuni, acneea este o boală inflamatorie, cronică și complexă [1,2]cu impact important asupra calității vieții,[1,3–5] Identificarea schemei de tratament cu rezultate optime pentru pacienți individuali poate fi uneori dificilă.[1,6–9] Am ales a studia tehnici moderne de diagnostic în acnee, inclusiv în situația uneia dintre cele mai mari pandemii din istoria contemporană, a pandemiei de COVID-19, deoarece aceasta boală, acneea, are încă multe necunoscute și provocări.

Scopul acestei lucrări a fost creșterea eficacității în tratamentul anti-acneic. Astfel, pentru îndeplinirea acestuia, am identificat necesitatea mai multor instrumente și o serie de oportunități de îmbunătățire a unora deja existente, succesul terapeutic în acnee fiind multifactorial dependent. [1,8,10–12] Atât stabilirea diagnosticului de acnee, cât și a gradului de severitate, sau evaluarea succesului terapeutic au la bază examinarea clinică și evaluarea calității vieții pacienților cu acnee. [1,8,10–12] Pentru cea din urmă, fiind de preferat folosirea de instrumente de măsură specifice acestei afecțiuni.[13–15] Educarea pacienților este un demers important, inclusiv pentru a satisface nevoia de informare a acestora, din surse validate.[1,11,16,17]Deoarece examenul clinic oferă informații limitate și uneori subiective, referitoare la starea pacientului cu acnee sau a efectelor tratamentului, au existat încercări de completare a acestuia folosind alte tehnici obiective[18], printre care analiza multispectrală,[19,20] dermatoscopia[21] sau microscopia confocală de reflectanță *in vivo*. [21–25] În plus, pandemia de COVID-19 a adus noi provocări, inclusiv în ceea ce privește gestionarea acneei[16,26–29], iar telemedicina, a oferit posibilitatea de evaluare a pacienților,[30,31] a monitorizării terapeutice atunci când vizitele fizice au fost limitate.[28]

1.2. Ipoteza de lucru:

Prin folosirea tehnicilor moderne de diagnostic prezentate mai sus, îngrijirea pacienților cu acnee poate fi optimizată, iar șansele succesului terapeutic, maximizate. Demersurile din cadrul acestei cercetări doctorale au vizat multiple aspecte ale problematicei complexe reprezentată de creșterea succesului terapeutic la pacienții cu acnee.

1.3.Obiectivele pe care le-am urmărit în vederea îndeplinirii acestui scop sunt prezentate în continuare.

Obiectivul nr.1: Evaluarea prezenței acneei, a caracteristicilor acesteia, în general și ale acneei mecanice în particular, a mijloacelor terapeutice utilizate în rândul unei populații

alcătuite din medici și alte categorii de lucrători în domeniul medical, în România în perioada de început a pandemiei de COVID-19.

Obiectivul nr.2: Evaluarea nivelului curent al cunoștințelor despre acnee, în rândul a două populații cu nivel ridicat de cunoștințe și de instruire, anume medici și studenți la medicină. Am pornit de la ideea că aceste populații pot fi considerate etalon pentru un nivel ridicat de instruire în problematica acneei, iar populația generală, poate mai puțin educată în această privință, va căuta răspunsuri la întrebările sale legate de acnee în rândul membrilor acestor populații.

Obiectivul nr.3: Adaptarea și validarea unui instrument de măsură al calității vieții dedicat pacienților cu acnee specific acestei afecțiuni, cât și a unui instrument de măsură pentru evaluarea calității vieții membrilor familiei apropiate pacienților suferinzi de acnee, dezvoltat din perspectiva subiectului afectat..

Obiectivul nr.4: Elaborarea unui material educațional destinat instruirii pacienților cu acnee.

1.4 Metodologia generală de cercetare:

Tipurile de studii cuprinse în această teza de doctorat sunt reprezentate de o serie de studii prospective, de tip cross-sectional și un studiu de tip review sistematic. Toate studiile desfășurate, care au implicat subiecți umani, au respectat principiile Declarației de la Helsinki [32], au beneficiat de aviz favorabil din partea Comisiei de Etică a Cercetării Științifice din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București și au fost derulate în conformitate cu protocolul de studiu. Colectarea datelor s-a efectuat folosind softul Microsoft Excel, ediția 2021, automat, pentru studiile chestionar, derulate online și manual pentru cele desfășurate fizic. Analiza statistică a datelor a fost efectuată folosind softurile SPSS versiunea 28 și R4.3.0, RStudio 2023.03.1 (Posit Software, PBC, USA). Pentru analiza statistică a datelor am folosit elemente de statistică descriptivă precum, frecvențe și procente, alături de elemente de statistică inferențială precum teste parametrice și respectiv non-parametrice, în cadrul aceluiași grup de subiecți (engl. „within-subjects”) sau între grupuri diferite de subiecți (engl. „between-subjects”). Pentru variabilele continue, distribuite normal, am calculat media și abaterea standard, în timp ce pentru variabilele continue care nu au avut o distribuție normală am calculat mediana și intervale interquartile.

2.Contribuții privind evaluarea caracteristicilor acneei la personalul medical în perioada activității grevate de restricții epidemiologice anti-COVID-19 în Romania

Folosirea măștii de protecție de către angajații din sistemul medical a fost unul dintre efectele imediate ale declarării pandemiei de COVID-19 la nivel global. [33–35] O afecțiune cronică, acneea, poate fi atât indusă cât și agravată de factori mecanici (ex. folosirea măștii de protecție).[13,36,37] Pentru a evalua situația acneei instalată în asociere cu utilizarea măștii de protecție la personalul sanitar din România, am derulat un studiu cross-secțional,bazat pe un chestionar autoadministrat ce a implicat o populație țintă alcătuită din lucrători în domeniul sănătății, care și-au desfășurat activitatea în perioada pandemiei de COVID-19.

Datele din acest capitol au fost publicate în articolele intitulate: „ **Personal protective equipment use and face acne in health care providers during the COVID-19 pandemic in Romania: a new occupational acne type?**”[38], „**Acne care in health care providers during the COVID-19 pandemic: A national survey.**”[39] și au fost prezentate, parțial ca poster la cea de a 32-a întâlnire a Academiei Europene de Dermatologie și Venerologie, de la Berlin, Germania, în lucrarea cu titlul : „**Acne awareness among healthcare providers and medical students-a post-hoc analysis**”. [40]

Studiul s-a derulat în perioada cuprinsă între 17 decembrie 2020 și 17 februarie 2021, chestionarul folosit a înregistrat 134 de răspunsuri, dintre care 116 (86.6%) au provenit de la persoane de sex feminin, iar 107 (79.9%) de la medici. Mediana de vârstă în acest lot de studiu a fost de 29 ani. Numărul celor care au raportat acnee a fost mai mare pentru perioada ce a urmat stării de urgență, iar 65.7% de persoane au raportat agravarea acneei în perioada de 7-9 luni ce a urmat stării de urgență, până la momentul răspunsului la chestionar. Cel mai des întâlnite acuze individuale în rândul participanților au fost: comedoane deschise, raportate de către 80(59.7%) de persoane, papule eritematoase, de către, 73(54.5%), iritație raportată de către 60 (44.8%), roșeață raportată de 56 (41.8%), noduli raportați de 39 (29.1%), prurit, raportat de 37 (27.6%), și scuame, raportate de 36 (26.9%). Luând în considerare ariile afectate de prezența leziunilor de acnee, cel mai intens afectată a fost zona de bărbie (70.1%), urmat de obraji (41.8%), nas (34.3%), gât (34.3%), zona periorală (19.4%) și cea retroauriculară (13.4%). Cea mai frecventă asociere de regiuni am observat că se baza pe proximitate, obraji, nas și bărbie (15.7%), or obraji, bărbie și gât (14.2%). Analizând, folosind interogări încrucișate, răspunsurile raportate privind debutul acneei și utilizarea curentă a unui tratament, am observat

că 67 (50%) dintre persoane au raportat prezența acneei la momentul răspunsului la chestionar, dintre aceștia, 38(56.7%) au declarat că utilizează un tratament specific. Într-o analiza longitudinală pentru cele două perioade de timp investigate (perioada stării de urgență și perioada de 7-9 luni care a urmat) am evaluat această problematică. Am rulat teste chi pătrat (χ^2) pentru a determina asocierea dintre diferite tipuri de impact emoțional (de exemplu, cauzat de pandemia în sine, de folosirea echipamentului individual de protecție, cu accent pe folosirea măștii de protecție și cel al leziunilor de acnee) și apariția efectivă a leziunilor de acnee, atât în timpul perioadei de stare de urgență, cât și după aceasta Conform cu așteptările, am observat o asociere puternică între impactul emoțional al leziunilor de acnee și prezența efectivă a leziunilor, iar acest efect a devenit mai intens în perioada de după starea de urgență. Pe măsură ce pandemia a continuat, impactul emoțional al pandemiei în sine și cel al utilizării măștilor de protecție a fost în mai mică măsură asociat cu acneea în sine, sugerând că indivizii s-au obișnuit cu acest context pandemic. Cu toate acestea, impactul emoțional al leziunilor de acnee a rămas unul ridicat. Analizând, prin interogări încrucișate, impactul emoțional al leziunilor de acnee asupra utilizării curente a medicației anti-acneice am observat că acele persoane care au raportat un impact emoțional mai mare al leziunilor de acnee raportează în mai mare măsură utilizarea unui tratament anti-acneic ($\chi^2 (4) = 21.876, p < .001$). Cele mai des utilizate produse anti-acneice cu administrare topică au fost cele bazate pe acid salicilic, raportate de 27 (61.36%) dintre participanți, urmate de cele ce conțin retinoizi, raportate de 18 (40.91%), peroxid de benzoil, raportate de 9(20.45%) persoane, acid azelaic, raportate de 8 (18.18%) persoane și antibiotice topice raportate de 4(9.09%) persoane. Cel mai adesea, retinoizii au fost asociați cu acidul salicilic, 8(18.18%) dintre persoane. Următoarele asocieri, în ordinea frecvenței, au fost: cea dintre retinoizi și peroxidul de benzoil, la egalitate cu cea dintre acid salicilic și peroxid de benzoil, raportate fiecare de către 6 (13.64%) dintre participanți, urmate de asocierea dintre acidul azelaic și acidul salicilic, raportată de către 4 (9.09%) dintre participanți. În ceea ce privește deschiderea pentru utilizarea telemedicinii, participanții la acest studiu au manifestat un grad redus de acceptabilitate, 19 (14.2%) dintre persoane au raportat utilizarea anterioară a telemedicinii, iar 11 (10.9%), au raportat că au apelat la acest serviciu pentru tratamentul acneei.

3. Contribuții personale privind adaptarea culturală pentru limba română și validarea instrumentului de evaluarea calității vieții la pacienții cu acnee, Cardiff Acne Disability Index (CADI) și validarea unui material educațional pentru pacienții cu acnee

3.1. Evaluarea calității vieții pacienților cu acnee folosind instrumente specifice-Validarea CADI

Am efectuat în prima etapă, un studiu prospectiv, calitativ, de dezbateri cognitive, ce a inclus vorbitori nativi de limbă română pentru adaptarea culturală a CADI, pentru limba română. Ulterior, a derulat un studiu cross-sectonal, derulat pe parcursul a 12 săptămâni, în care am validat această adaptare și, suplimentar, am validat un material educațional pentru pacienții cu acnee. Studiul de validare s-a bazat pe un chestionar autoadministrat, dezvoltat folosind platforma Qualtrics și a inclus studenți ai Facultății de Medicină, în anii de studiu III-V. Rezultatele procesului de dezbateri cognitive al CADI, derulat pentru adaptarea culturală a acestui instrument, au fost prezentate sub forma posterului intitulat : ” *Cultural and Linguistic Adaptation for the Romanian Language Version of the Cardiff Acne Disability Index: A Pilot Study on the Web-Based Experience of Cognitive Debriefing*”[58] , prezentat la cel de al 9lea Congres Mondial de Teledermatologie, Imagistică și AI pentru Afecțiuni Cutanate, desfășurată în regim virtual. Rezultatele studiului având în centru procesul de validare al CADI și al materialului educațional au fost publicate în articolul intitulat: ”*Validation of the Cardiff acne disability index and the impact of educational materials in a Romanian cultural adaptation context*”. [59]Studiul de adaptare pentru limba română a CADI s-a desfășurat online. Participanții au completat electronic chestionarul, iar ulterior au fost derulate interviuri individuale, cu fiecare participant pentru dezbateri între întrebările din chestionar. Timpii de completare ai fiecărei întrebări au fost înregistrați automat, iar timpul total a fost obținut prin însumarea timpilor individuali. După efectuarea adaptării culturale, am ales să derulăm și studiul de validare. Studiul de validare s-a bazat pe un chestionar în două părți, una conținând formularul CADI, aplicat în două momente diferite. În prima etapă, participanții au răspuns întrebărilor adaptării pentru limba română a CADI, apoi celor din chestionarul de evaluare a cunoștințelor. Ulterior, au primit spre parcurgere materialul educațional. În final, a urmat retestarea ambelor două chestionare.

Pentru procesul de dezbateri cognitive am inclus 7 pacienți, 4 de sex feminin, 3 de sex masculin, cu vârste cuprinse între 19-34 ani. Persoanele incluse au avut acnee, de severitate

ușoară sau medie. Timpul mediu de completare al chestionarului a fost de 3.28 minute, iar valoarea medie a scorului CADI a fost 5.4286. Toți subiecții au agreeat că limbajul folosit în acest instrument de măsură al calității vieții în acnee este simplu, clar, adecvat folosit pentru limba lor nativă, limba română. Pentru studiul de validare al adaptării pentru limba română a CADI și pentru validarea materialului educațional, la finalul perioadei de studiu, au fost înregistrate un număr total de 153 răspunsuri. După excluderea celor incomplete, 95 de răspunsuri complete au fost supuse analizei. Vârsta medie a participanților a fost de 22.12 (+1.147) ani, 88 (92.6%) au fost de sex feminin, din mediul urban, 71(74.7%) raportând acnee, dintre care 52(73.23%) afirmând consultarea unui medic în această privință. În toate cazurile, medicul ales pentru consult a fost un medic dermatolog. Adaptarea culturală pentru limba română a CADI, a relevat o valoare a Cronbach's Alpha = .807 pentru prima administrare și o valoare a Cronbach's Alpha =.839 pentru cea de a doua, arătând o bună consistență internă. Coeficientul de corelație interclasă(ICC) a fost de .987, iar coeficientul de corelație Sperman (rs) a avut o valoare de.970 pentru scorul CADI în ansamblu în cazul cele două administrări, ceea ce a dovedit un grad ridicat de încredere la retestare. Aceste valori au fost similare cu cele adaptări culturale din alte limbi și culturi.[14,15,60,61] Valoarea mediană a scorului CADI global a fost de 4 pentru ambele administrări, iar timpul mediu de completare a fost de 49.682 (+28.423) secunde, în cazul primei administrări și de 25.551(+6.839), în cazul celei de a doua. Am identificat diferențe semnificative între răspunsurile oferite de către subiecții afectați de acnee, comparativ cu cei neafectați, primii având valori mai mari ale CADI (Mann-Whitney U = 264.5, p < .001 pentru prima aplicare; Mann-Whitney U = 283.5, p < .001 pentru cea de a doua aplicare), ceea ce confirmă specificitatea acestui instrument de măsură pentru evaluarea acneei.

3.2. Importanța educației pacienților cu acnee și impactul materialelor educaționale

La prima aplicare a chestionarului pentru evaluarea cunoștințelor despre fiziopatologia și tratamentul acneei participanții au obținut un scor inițial mediu de 15.52 puncte (+1.556), din maximum de 21 de puncte. După expunerea la materialul educațional valoare medie a scorului a crescut la 18.03 (+1.865) în cazul celei de a doua aplicări. Nu am observat diferențe semnificative între răspunsuri între participanții care au raportat acnee, comparativ cu cei fără acnee. Dintre persoanele chestionate, 78(82.8%) au considerat că setul de informații, destinat pacienților cu acnee, este, în ansamblu, util sau foarte util.

4.Contribuții personale privind adaptarea culturală a instrumentului de măsură pentru evaluarea impactului afecțiunii asupra familiei (FROM-16), adaptat pentru limba română după versiunea originală a acestuia din limba engleză (Family Reported Outcome Measure - FROM-16)

În vederea adaptării culturale pentru limba și cultura română a Family Reported Outcome Measure (FROM-16) am realizat, conform procedurii standardizate de traducere, procesul de dezbatere cognitivă, în cadrul studiului intitulat „**Interviu pentru evaluarea înțelegerii de către pacienți a sensului întrebărilor din chestionarul : ”Măsurarea impactului afecțiunii asupra familiei” (FROM - 16), adaptat pentru limba română după versiunea originală a acestuia din limba engleză (Family Reported Outcome Measure - FROM - 16)**”, ce a evaluat gradul de înțelegere de către participanți a sensului întrebărilor din chestionarul: **”Măsurarea impactului afecțiunii asupra familiei” (FROM-16)**, adaptat pentru limba română după versiunea originală a acestuia. Rezultatele acestui studiu au fost publicate sub formă de poster la cel de al 31-lea Congres Anual al Academiei Europene de Dermatologie și Venerologie, desfășurată la Milano, în perioada 7-10 septembrie 2022. Lucrarea a avut titlul :**” Cognitive debriefing for the cultural and linguistic adaptation for the Romanian language of the Family Reported Outcome Measure, an online pilot study”**. [62] Au fost incluse în studiu șase persoane, având cel puțin un membru, rudă apropiată, diagnosticată cu o afecțiune dermatologică, respectiv 4 persoane de sex feminin, 2 de sex masculin, cu vârste cuprinse între 24 și 43 ani, mediana vârstei de 33.5 ani. Toți participanții au fost vorbitori de limba română. Dintre pacienți, cei mai mulți, 5(83.3%), au fost diagnosticați cu o singură afecțiune dermatologică. Cel mai frecvent diagnostic a fost dermatita atopică, în 4 (66.7%) din cazuri, urmat de acnee, în 3(50%) din cazuri; o singură persoană suferea de ambele afecțiuni (16.7%). Timpul mediu de completare al chestionarului de către aparținătorii acestor pacienți a fost de 2.68 minute. Valoarea medie a scorului FROM-16 obținută a fost de 10.17. Participanții au fost unanim de acord că limbajul folosit în acest instrument de măsură al calității vieții este clar și adecvat folosit în limba lor nativă. Au apreciat mai ales faptul că întrebările erau simplu structurate și direct adresate. Timpul mediu de completare al versiunii originale, din limba engleză a instrumentului FROM-16 este scurt, în jur de 2 minute, similar cu cel obținut în cazul adaptării pentru limba română. [63–65] Prin intermediul teledermatologiei, am reușit, cu succes, adaptarea lingvistică și culturală pentru limba română a acestui instrument de măsură al calității vieții.

5. Contribuții personale privind folosirea microscopiei confocale de reflectanță *in vivo* în acnee- review sistematic de literatură

În vederea dobândirii unui grad mai ridicat de înțelegere privind utilizarea microscopiei confocale de reflectanță *in vivo* (RCM), în acnee am realizat un review sistematic al literaturii centrată pe această temă.

Rezultatele cercetării au fost publicate în articolul intitulat: ” **The role of *in vivo* reflectance confocal microscopy for the management of acne: A systematic review**”, publicat în Jurnalul Academiei Europene de Dermatologie și Venereologie.[41] Am creat un protocol de lucru, pe care l-am înregistrat în registrul numit ” International Prospective Register of Systematic Reviews ” (PROSPERO), având numărul de înregistrare CRD42021266547. Rezultatele studiului au fost raportate în conformitate cu ghidul metodologic intitulat ”Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)”.[42,43] Doi investigatori independenți (Ștefana Crețu și Evdokia Papachatzopoulou) au efectuat căutarea datelor din literatură în aceeași zi.

Bazele de date interogate au fost: Google Scholar, PubMed și Clarivate, de la momentul creării acestora până în ziua în care a fost efectuată căutarea. Fiecare dintre cei doi cercetători a efectuat două interogări folosind următoarele cuvinte cheie :” acne and confocal microscopy” și “reflectance confocal microscopy and acne.” Articolele identificate, conținând aceste cuvinte în titlu sau în rezumat, au fost analizate.

Toate articolele incluse în analiza noastră au provenit din surse supuse procesului de peer review. Pentru stabilirea gradului de eroare aferent fiecărui articol, am folosit instrumentul numit QUADAS-2 [44,45]. Standardul de referință a fost considerat examinarea clinică, iar RCM a fost stabilit ca și test index. [44,45] În cele trei baze de date investigate, am identificat în total 2184 înregistrări. După ce duplicatele au fost filtrate, 1608 înregistrări au fost parcurse. Pe baza titlului și a rezumatului, 35 înregistrări au fost selectate spre a fi parcurse integral. Dintre acestea, 14 publicații au fost incluse în review.

În total, aceste studii au inclus 291 participanți, dintre care 216 pacienți cu acnee și 60 de voluntari sănătoși. Global, în cele 14 studii incluse au fost analizați 456 foliculi pilosebacei

de la voluntari fără acnee, 1445 foliculi pilosebacei din zona de tegumentului neafectat de leziuni al pacienților cu acnee și 1472 leziuni de acnee (comedoane închise, deschise, papule și pustule). Am identificat 5(36%) articole care au raportat medii și deviații standard [23,24,46–48] și 9(64%) care nu raportau aceste informații. [49–57]

Monitorizarea terapeutică a fost obiectivul a 6(43%) dintre studii[23,49,50,52,53,57]. Gradul de severitate al acneei nu a fost specificat în cazul a 4(28.57%) dintre publicații. [50,54–56]Majoritatea studiilor, mai exact, 7(50%) au examinat pacienți cu acnee ușoară spre moderată[23,24,46–48,52,53], restul de 3(21.43%) studii au analizat pacienți cu acnee ușoară.[49,51,57]

Numărul mediu de parametri de microscopie confocală raportați a fost de 7(+2.45), în cazul studiilor care au raportat valori ale mediei și deviației standard. [23,24,46–48] Pe parcursul articolelor analizate am identificat următoarele caracteristici morfologice, ale foliculilor pilosebacei, raportate în mod sistematic: dimensiunea infundibulului folicular, marginea foliculară, conținutul intrafolicular și inflamația.

În ceea ce privește studiile care nu au întrunit toate criteriile de includere, neraportând date despre medie și deviația standard, acestea, au raportat un număr mediu mai redus de parametri RCM, și anume 3 (+1.25), [49–57] comparativ cu articolele din prima categorie, a articolelor care îndeplineau integral criteriile de includere.

Riscul de eroare al studiilor analizate a fost, în ansamblu, unul ridicat sau incert. Au fost folosite atât metodologii variate, având diferențe importante, cât și termeni variați. Cel mai mare grad de risc a fost în domeniul selecției pacienților.

Analiza folosind instrumentul QUADAS-2, a arătat un grad mare de aplicabilitate în gestionarea acneei al RCM.

6. Contribuții personale privind utilizarea microscopei confocale de reflectanță *in vivo* pentru evaluarea tegumentului facial în contextul utilizării măștii de protecție la personalul medical

Studiul pe care l-am realizat a urmărit examinarea tegumentul facial al persoanelor care își desfășoară activitatea în domeniul sanitar, pentru a identifica particularitățile de la nivelul acestuia, în zona acoperită de masca de protecție și a le compara cu cele din zone ne-exepuse, precum glabela. Am folosit o abordare multimodală, ce a combinat examenul clinic, dermatoscopia și analiza multispectrală, cu microscopia confocală de reflectanță *in vivo* pentru a caracteriza cât mai precis tegumentul persoanelor incluse, în cele două zone analizate. Încadrarea acneeii în grad de severitate a fost realizată atât calitativ, folosind instrumentul Investigator's Global Assessment,[1] în cadrul unei consultații fizice, cât și cantitativ, prin cuantificare manuală, folosind metodologia descrisă de Lucky și colaboratorii[66],utilizând imagini clinice achiziționate cu ajutorul aparatului Visia-CR frontal sau din lateral la 45 de grade. De asemenea, au fost înregistrate imagini obținute folosind iluminarea cu lumină din spectrul ultraviolet de tip A (UVA), pentru a surprinde cantitatea de porfirine de la nivelul celor două zone faciale studiate.[19,20] Din imaginile cu întreaga față, am selectat, cu ajutorul softului ImageJ, două secțiuni standardizate de 8x8 mm, una de la nivelul glabelei, cealaltă, de la nivelul joncțiunii dintre obraz și bărbie. Pe aceste secțiuni am cuantificat și măsurat, punctele cu fluorescență roșie vizibile la iluminarea cu lumină ultraviolet (PFRUV). Am înregistrat numărul de PFRUV, aria ocupată de acestea și procentul ocupat din aria totală, separat, pentru fiecare dintre cele două zone considerate, glabelă, și, respectiv, joncțiunea dintre obraz și bărbie.Examinarea dermatoscopică a fost efectuată folosind aparatul VivaCam, din componența VivaScope 1500 (Caliber ID., USA), obținând imagini dermatoscopice, cu dimensiune standard de 10x10mm, de la nivelul feței, din cele două regiuni de studiu. Cu ajutorul softului ImageJ am efectuat selecții standardizate de 8x8 mm din imaginea originală, pe care am cuantificat și măsurat, manual, punctele galbene și maro, corespunzătoare comedoanelor.[21,67,68] Am măsurat diametrul acestora, aria acoperită și am calculat procentul din aria totală acoperit.În continuare, am achiziționat imaginile de microscopie confocală de reflectanță *in vivo*, folosind microscopul confocal Vivascope 1500(Caliber ID, USA). Am obținut imagini compuse de tip mozaic, VivaBloc(Caliber ID, USA), la dimensiunea maximă de 8x8 mm, pentru fiecare dintre cele două regiuni stabilite, mai precis, glabelă și, respectiv joncțiunea obraz-bărbie. Am înregistrat trei mozaicuri de 8x8 mm la adâncimi de 30 μm și câte minimum două secțiuni

seriate, în profunzime, de tip VivaStacks de la nivelul unor leziuni non-inflamatorii de acnee, de la nivelul fiecăreia dintre cele două regiuni supuse analizei. Tot cu ajutorul softul ImageJ, am analizat, numărat și măsurat, foliculii piloși de la nivelul feței, din cele două zone de studiu, pe mozaicurile de 8x8 mm.

La finalul perioadei de 3 luni de studiu, un număr de 14 subiecți consecutivi au dorit să participe, 11 medici și 3 studenți la medicină. Vârsta medie a populației de studiu a fost de 29.93(\pm 4.53) ani, 11(78.57%) persoane au fost de sex feminin; participanții au avut fototipuri cutanate II-IV. Numărul total de leziuni de acnee identificate la nivel facial în rândul participanților a variat între 59-327 de leziuni, cu o medie de 156(\pm 69) leziuni. Pentru glabelă numărul mediu de leziuni inflamatorii a fost de 12.43(\pm 11.41) leziuni, iar pentru joncțiune dintre obraz și bărbie acest număr a fost de 21.78(\pm 11.63) leziuni. Între cele două zone existând o diferență semnificativă statistic ($t=2.871$, $p=.013$). După procesarea imaginilor obținute în lumină UVA, pe secțiunile de 8x8 mm efectuate, am înregistrat un total de 212 PFRUV de la nivelul glabelei și 136 PFRUV de la nivelul joncțiunii dintre obraz și bărbie. Diferența dintre cele două a fost semnificativă statistic ($t=4.218$, $p=.001$). În plus, procentul de arie acoperit de PFRUV a fost de 12% la nivelul glabelei, comparativ cu 7% la nivelul joncțiunii dintre obraz și bărbie. Suprafața medie acoperită de PFRUV a fost semnificativ mai mare în cazul glabelei decât în cazul joncțiunii dintre obraz și bărbie ($t=3.853$, $p=.002$). Analiza imaginilor dermatoscopice, nu a relevat diferențe semnificative statistic în urma testelor aplicate.

După procesarea imaginilor de microscopie confocală am înregistrat un număr mediu total de 9,547 de foliculi, 4,966 foliculi de la nivelul glabelei și 4581 de la nivelul joncțiunii obraz-bărbie. În stratul granulos (SG), în regiunea de glabelă am identificat un procent mai redus de foliculi cu margine strălucitoare, corespunzătoare hiperkeratinizării, anume 77.83%, spre deosebire de joncțiunea dintre obraz și bărbie, 88.04%. Aceste diferențe au fost semnificative din punct de vedere statistic pentru această adâncime de măsurare ($t=2.466$, $p=.003$). La nivelul joncțiunii dermo-epidermice (DEJ) am observat un procent mai mare de foliculi cu semne de inflamație la nivelul joncțiunii dintre obraz și bărbie (65.70%), decât la nivelul glabelei (54.56%). La acest nivel de măsurare, diferența a fost semnificativă statistic ($t=3.465$, $p=.004$). În ceea ce privește evaluarea grosimii stratului cornos, în regiunea perifoliculară, mediana de grosime a stratului cornos a fost mai mica în zona joncțiunii dintre obraz și bărbie 19.125 μ m(IQR=4.50), comparativ cu cea de la nivelul glabelei 23 μ m(IQR=6.13). Aceste diferențe au fost semnificative statistic ($Z=2.484$, $I=.012$). Nu a fost observată spogioza.

7. Concluzii și contribuții personale

În cadrul acestei cercetări am analizat stadiul actual al cunoașterii în acnee, atât în general, în context global, cât în România. Am analizat datele despre modalitățile optime de alegere și monitorizare terapeutică, bazate pe diagnosticul corect al acestei afecțiuni, stabilirea gradului de severitate și asigurarea aderenței la tratament, cu scopul prevenirii eșecului terapeutic.

Am investigat atât cunoștințele actuale disponibile despre acneea vulgară, dar și pe cele despre acneea mecanică. Pe fondul evenimentelor din timpul pandemiei de COVID-19 au apărut provocări, dar și oportunități noi, cum ar fi acneea mecanică, instalată în contextul utilizării măștii de protecție. Având în vedere nevoia de gestionare a acestor cazuri, am ales a extinde aria cercetărilor și în această direcție. Am aprofundat cunoașterea în cadrul acestei afecțiuni, mai puțin răspândite anterior pandemiei amintite, deoarece în ceea ce privește creșterea eficienței tratamentului antiacneic, acest context extern a făcut necesară o mai bună înțelegere a situației de fond, pentru ca aceasta să își găsească cea mai potrivită rezolvare.

Această teză de doctorat a pus accentul în mod deosebit partea de diagnostic și stadializare a afecțiunii, cât și pe cea de educare a pacienților.

Scopul acestei lucrări a fost creșterea eficienței tratamentului în acnee. Pentru ca tratamentul să fie eficient și pentru a îl putea monitoriza corespunzător, a fost necesară punerea la punct a unor instrumente care să faciliteze ducerea la îndeplinire scopului. Pentru pacienții români cu acnee, instrumentele disponibile până la momentul acestei cercetări prezentau numeroase oportunități de îmbunătățire, pentru obținerea de rezultate optimizate. Uneltele suplimentare pe care această cercetare le aduce se pot dovedi pentru orice clinician sau cercetător implicat în gestionarea cazurilor de acnee, din România sau centrate pe pacienți vorbitori de limbă română.

Obiectivele pe care le-am urmărit în vederea îndeplinirii scopului lucrării sunt prezentate în continuare.

Obiectivul nr.1 a fost intitulat: „Evaluarea prezenței acneei, a caracteristicilor acesteia, în general și ale acneei mecanice în particular, a mijloacelor terapeutice utilizate în rândul unei populații alcătuite din medici și alte categorii de lucrători în domeniul medical, în România în perioada pandemiei de COVID-19, grevată de restricții epidemiologice.”

Concluziile primului studiu realizat pentru îndeplinirea acestui obiectiv, care a fost atins, sunt că personalul medical din România a dezvoltat mai frecvent leziuni de acnee, în zona

acoperită de masca de protecție, în perioada grevată de restricții epidemiologice din timpul pandemiei de COVID-19, că acest fapt i-a afectat din punct de vedere emoțional, dar că gestionarea fenomenului a suboptimă.

De asemenea, o parte din acest obiectiv a fost îndeplinită în urma studiului de tip review sistematic de literatură centrat pe utilizarea în acnee a microscopiei confocale de reflectanță *in vivo*, ale cărui concluzii au fost: nevoia de standardizare ridicată în ceea ce privește metodologia de cercetare și raportarea datelor, aplicabilitate mare a tehnicii în acnee, atât în diagnostic, stabilirea gradului de severitate cât și a monitorizării terapeutice; prezența constantă și precoce a marginii strălucitoare la pacienții cu acnee, atât în zona leziunilor cât și în cea a tegumentului clinic neafectat, împreună cu importanța dinamicii raportului dintre foliculilor cu sau fără modificări morfologice, atât în diagnostic, cât și în monitorizarea terapiei. Monitorizarea terapeutică folosind RCM ar putea oferi un feed-back palpabil pacienților, precoce în cursul tratamentului și ar avea posibilitatea de a crește aderența la acesta, însă confirmarea acestei ipoteze este o direcție viitoare de cercetare. Alte direcții viitoare de cercetare ar putea fi utilizarea RCM în evaluarea acneei trunchiului sau la persoane cu fototip cutanat IV și VI, momentan, în baza cunoștințelor noastre, neexistând, raportate, studii centrate pe aceste teme.

În plus, pentru realizarea obiectivului menționat a fost necesară derularea studiului centrat pe analiza multimodală în acneea asociată cu utilizarea măștilor de protecție în cadrul unei populații de medici și studenți la Medicină, în anul VI de studiu. Concluziile acestui studiu privind zona acoperită de masca de protecție, comparativ cu zona de față ne-expusă, glabella, au fost: prezența unui procent mai ridicat de foliculi cu margine strălucitoare și inflamație în regiunea acoperită de masca de protecție, grosimea mai redusă a stratului cornos în zona acoperită de mască, și nu în ultimul rând, încărcătura de porfirine mai redusă în zona acoperită de masca de protecție, decât în cea neacoperită, aspect similar cu situația porfirinelor în context fiziologic. Așadar, în ceea ce privește patogeneza acneei mecanice asociată utilizării măștilor de protecție, hiperkeratinizarea foliculară, inflamația și alterarea barierei cutanate par a avea o pondere mai mare decât excesul de sebum și posibilele dezechilibre ale florei microbiene locale. Aceste rezultate pot fi folosite, pe de o parte pentru a ghida tratamentul în acneea mecanică, dar, în același timp, pentru a educa pacienții în evitarea produselor topice ce ar putea agrava fenomenele iritative și posibila expunere necorespunzătoare la antibiotice.

Elementele de noutate pe care studiul efectuat le aduce sunt analiza acneei mecanice la o populație alcătuită din lucrători din domeniul medical și studenți la medicină, într-un cadru cotidian, habitual, cât mai apropiat de condițiile din viața reală a acestor persoane. De asemenea,

un punct tare al studiului nostru este faptul că am standardizat suprafața măsurată pe parcursul analizei multimodale, ce a implicat mai multe tehnici diferite. De asemenea, faptul că am analizat toate aceste trăsături la adâncimi diferite utilizând RCM, pe un mozaic de 8x8 mm a oferit o cantitate mare de date privind caracteristicile foliculare, care au putut fi prelucrate în vederea obținerii unor rezultate relevante.

O problemă rămasă nerezolvată este cauzalitatea. Observațiile studiului indică o asociere, însă pentru a certifica dacă aceste observații sunt sau nu datorate măștii de protecție sunt necesare studii viitoare.

Obiectivul nr.2 a fost intitulat : „Evaluarea nivelului curent al cunoștințelor despre acnee, în rândul a două populații cu nivel ridicat de cunoștințe și de instruire, anume medici și studenți la medicină.” Am pornit de la ideea că aceste populații pot fi considerate etalon pentru un nivel ridicat de instruire în ceea ce privește acnea. Populația generală, poate mai puțin educată în această privință, și având cunoștințe medicale mai reduse, va căuta răspunsuri la întrebările sale legate de acnee în rândul membrilor populației de medici sau de viitori medici.

Concluziile studiilor realizate pentru îndeplinirea acestui obiectiv, care fost atins, au fost că medicii și studenții la medicină au, global, cunoștințe relativ ridicate despre acnee, cum era și de așteptat, cu toate acestea, anumite informații au lipsit sau au fost neclare. Nivelul de cunoștințe privitor la anumite aspecte, cum ar fi rolul tulburării de keratinizare au fost mai adesea reduse, în cazul ambelor populații, cu o tendință mare, din partea ambelor grupuri de a pune accentul pe informațiile despre rolul sebumului și al componentei microbiene în acnee. O problemă rămasă încă nerezolvată ar fi evaluarea nivelului de informare privitor la cunoștințele despre acnee din populația generală, pentru a stabili cu certitudine care este acest nivel în cadrul acestei populații și pentru a identifica, punctual aspectele ce necesită îmbunătățite.

Obiectivul nr.3 s-a intitulat : „Adaptarea și validarea unui instrument de măsură al calității vieții dedicat pacienților cu acnee, specific acestei afecțiuni și a unui instrument de măsură pentru evaluarea calității vieții rudelor apropiate pacienților suferinzi de acnee, dezvoltat din perspectiva subiectului afectat.”

Concluziile studiilor realizate pentru îndeplinirea acestui obiectiv, care fost îndeplinit, au fost că versiunea adaptată pentru limba și cultura române a „ Indexului Cardiff pentru stabilirea gradului de dizabilitate provocată de acnee”, după versiunea originală a acestuia, din limba engleză ,Cardiff Acne Disability Index (CADI) își conservă proprietățile din versiunea sursă, având specificitate ridicată pentru acnee, afecțiunea căruia îi este destinat, consistență internă bună și grad ridicat de stabilitate la testare-retestare. În plus, versiunea tradusă pentru limba

română a fost apreciată ca potrivită și naturală pentru această limbă de către vorbitorii nativi intervievați. De asemenea, adaptarea și aplicarea acestui instrument a fost realizată cu succes prin mijloace electronice de comunicare.

Un alt studiu pe care l-am derulat pentru îndeplinirea acestui obiectiv, a fost cel de dezbatere cognitivă în cadrul procesului de adaptare culturală și lingvistică a chestionarului de evaluare a calității vieții, pentru membrii familiei pacienților cu acnee, chestionar dezvoltat din prisma subiectului afectat, numit „Măsurarea impactului afecțiunii asupra familiei” (FROM-16), adaptat pentru limba română după versiunea originală a acestuia din limba engleză, „Family Reported Outcome Measure”. Concluziile acestui studiu au fost că adaptarea culturală pentru limba română a FROM-16 își conservă trăsăturile din limba de origine, iar limbajul folosit a fost apreciat de către vorbitorii nativi intervievați drept natural și adecvat folosit în limba lor nativă.

Obiectivul nr.4 a fost intitulat : „Elaborarea unui material educațional destinat instruirii pacienților cu acnee.”

Studiul derulat pentru îndeplinirea acestui obiectiv, care a fost atins, a concluzionat că nevoia de informare, de educare și de actualizare în ceea ce privește fiziopatologia și gestionarea acneei este ridicată. Având în vedere apariția constantă de date noi, această nevoie există inclusiv în rândul populațiilor cu grad ridicat de instruire medicală, dar nu specifică dermatologiei. În plus, participanții au apreciat că materialul educațional, în forma sa actuală, este util sau foarte util. Cu toate acestea, testarea materialului nu s-a realizat încă în context real, pe pacienți, pentru evaluarea efectelor sale asupra parcursului terapeutic, ceea ce reprezintă o direcție pentru cercetări viitoare.

Contribuții personale

Studiile realizate, în cadrul acestei teze de doctorat au adus următoarele contribuții, prezentate mai jos, iar subcapitolul și pagina (pag.) sunt menționate în continuare.

1.Populația de lucrători de sănătate din România este supusă riscului de a dezvolta la nivel cutanat manifestări adverse asociate folosirii măștilor de protecție, în special acnee.(subcapitolul 5, pag.50)

2. Acneea asociată cu utilizarea măștilor de protecție a devenit din ce în ce mai frecventă pe măsură ce perioada de timp, în care utilizarea măștilor de protecție a fost necesară, s-a extins.(subcapitolul 5, pag. 50)

3.Zonele de apariție a leziunilor a fost învecinate, sugestive pentru instalarea acneei în zonele acoperite de masca de protecție. În 15.7% din cazuri, obrajii, nasul și bărbia au fost simultan

afectate, iar în 14.2% din cazuri, obrazii, bărbia și regiunea cervicală au fost afectate concomitent, la aceeași persoană. (subcapitolul 5, pag 52)

4. Participanții la acest studiu au declarat un impact emoțional ridicat al leziunilor de acnee, chiar mai important decât acela al pandemiei în sine sau decât impactul asociat cu folosirea măștii de protecție, iar cei care s-au arătat cel mai afectați au avut și cea mai mare tendință de a căuta ajutor. (subcapitolul 5, pag. 53)

5. Studiul derulat a arătat că atunci când persoanele au considerat că acneea pe care o au necesită tratament, au preferat să aleagă pe cont propriu tratamentul. Cu toate acestea, alegerile terapeutice și asocierile dintre substanțe au fost arareori cele recomandate de către ghiduri. (subcapitolul 5, pag. 54)

6. Lucrătorii din domeniul medical chestionați s-au arătat reticenți la utilizarea telemedicinii, din ipostaza de pacient. (subcapitolul 5, pag. 55)

7. Prin intermediul primului studiu derulat pentru adaptarea lingvistică și culturală, a instrumentului de măsurare a calității vieții intitulat : „ Indexul Cardiff pentru stabilirea gradului de dizabilitate provocată de acnee” adaptat pentru limba română după versiunea originală a acestuia din limba engleză , „Cardiff Acne Disability Index” (CADI), am parcurs cu succes etapa de dezbateri cognitivă, specifică procesului standardizat pentru adaptare lingvistică și culturală, iar în cazul nostru, această etapă s-a desfășurat online, prin intermediul teledermatologiei, din cauza restricțiilor epidemiologice anti COVID-19 ce au grevat perioada în care studiul a fost derulat. (subcapitolul 6, pag. 63)

8. După ce chestionarul a fost tradus și adaptat cu succes, acesta a fost, în plus, validat, inclusiv pentru utilizare în format electronic. Studiul nostru a arătat că este posibil atât a se evalua cu succes calitatea vieții, cât și a se livra materiale educaționale, prin mijloace electronice. (subcapitolul 6, pag. 67)

9. Studiu întreprins a evaluat de asemenea nivelul de cunoștințe teoretice privind procesele fiziopatologice și tratamentul din acnee, iar populația studiată a arătat un nivel ridicat de informare relativ ridicat, cu un procent de acuratețe de 73.90%. Cu toate acestea, unele informații despre acnee le-au lipsit, însă cunoștințele au fost dobândite după expunerea la materialul educațional. (subcapitolul 6, pag. 70)

10. Dintre participanții la acest studiu, un procent de 82.8% au considerat materialul educațional creat de noi ca util sau foarte util. (subcapitolul 6, pag. 70)

11. Am realizat cu succes adaptarea lingvistică și culturală pentru limba română a instrumentului de evaluare a calității vieții intitulat: „Măsurarea impactului afecțiunii asupra familiei”, adaptat

după versiunea originală din limba engleză, „Family Reported Outcome Measure”(FROM-16), de asemenea prin mijloace electronice de comunicare și al telemedicinii. (subcapitolul 7, pag. 80)

12. Studiu nostru de tip review sistematic a identificat că folosirea microscopiei confocale de reflectanță in vivo (RCM) în acnee are un grad ridicat de aplicabilitate. (subcapitolul 8, pag. 93)

13. În același studiu, am arătat că în mod sistematic, în literatură sunt descrise anumite modificări ale foliculilor pilosebacei constant întâlnite în acnee, care au inclusiv evoluție dinamică sub tratament. Aceste modificări sunt: 1) prezența marginii foliculare strălucitoare, îngroșate, hiper refractile la nivelul tegumentului persoanelor afectate, atât în zonele cu leziuni, cât și în cele clinic neafectate;2) existența unui raport la nivel tegumentar între foliculii neafecțați și cei cu modificări morfologice;3) prezența inflamației perifoliculare, dar instalată consecutiv fenomenelor de hiperkeratinizare, care sunt primele modificări instalate. (subcapitolul 8, pag. 89-93)

14. Analiza efectuată în studiu de tip review sistematic, a identificat oportunități de îmbunătățire pentru studii viitoare, riscul de eroare al studiilor incluse fiind ridicat sau incert, pentru că au fost folosite atât metodologii variate, cu diferențe importante, cât și termeni variați; în plus au existat neclarități în domeniul selecției pacienților, al succesiunii investigațiilor și al persoanelor care au efectuat analiza clinică, respectiv examenul RCM. (subcapitolul 8, pag. 93)

15. Studiul nostru ce a implicat examinarea tegumentului facial al medicilor și studenților la Medicină, a permis observarea de comedoane închise și deschise, în zona acoperită de masca de protecție, confirmând că acești subiecți aveau într-adevăr acnee. (subcapitolul 9, pag. 107)

16. În cadrul aceluiași studiu, am identificat mai multe leziuni inflamatorii de acnee în zona acoperită de masca de protecție. (subcapitolul 9, pag. 107)

17. În acest studiu am analizat abundența de puncte cu fluorescență roșie la examenul cu lumină ultraviolet (PFRUV), atât ca număr, cât și ca arie medie acoperită, pentru a aprecia încărcătura de porfirine, care a fost mai mare în zona glabelei decât în cea de la nivelul joncțiunii obraz-bărbie. (subcapitolul 9, pag. 108)

18. Examenul dermatoscopic desfășurat ca parte a acestui studiu nu a identificat corelații cu parametrii de RCM și nici modificări semnificative între cele două regiuni faciale examinate, așadar el nu oferă informații suficient de sensibile în contextul acneei mecanice și nu se poate substitui examenului RCM. (subcapitolul 9, pag. 109)

19. Utilizând RCM am observat că foliculii cu margine stralucitoare, hiperkeratinizată au fost mai numeroși la nivelul joncțiunii dintre obraz și bărbie, comparativ cu zona glabelei, la nivel intraepidermic. Observațiile noastre arată că și în acnea mecanică hiperkeratinizarea infundibulară este un element important.(subcapitolul 9, pag. 110)

20. Folosirea RCM a permis observarea semnelor de inflamație la nivelul foliculilor sebacei, iar procentul celor cu semne intr- sau perifoliculare de inflamație a fost mai mare la nivelul joncțiunii obraz-bărbie, comparativ cu glabela.(subcapitolul 9, pag. 110)

21. Examenul RCM în cadrul acestui studiu a identificat, o grosime mai redusă a stratului cornos în regiunea de obraz-bărbie, comparativ cu zona glabelei, ceea ce sugerează deteriorarea barierei cutanate în zona acoperită de masca de protecție. (subcapitolul 9, pag. 112)

22. De asemenea, folosind examenul RCM în studiul derulat, nu am observat spongioză, ceea ce indică o posibilitate redusă de existență a unui mecanism alergic, ci, mai curând a unui fenomen iritativ. (subcapitolul 9, pag. 112)

Direcțiile de dezvoltare ulterioară a cercetării sunt multiple și includ: testarea impactului asupra rezultatului terapeutic a materialului educațional la pacienți cu acnee, analiza tegumentului facial folosind RCM, utilizând mai multe eșantioane de la nivelul tegumentului pacienților, alături de folosirea tehnicii pentru depistarea precoce a potențialelor reacții adverse ale tratamentului. De asemenea, o altă direcție de cercetare ar putea fi examinarea utilizând RCM a pacienților cu acnee sub vârsta de 13 ani, care este actual limita inferioară de vârstă pentru studiile existente. În plus, o altă direcție de dezvoltare ulterioară o reprezintă studiul calității vieții la pacienții afectați și evaluarea impactului instrumentelor adaptate pentru limba română în contextul practicii cotidiene. Nu în ultimul rând, examinarea pacienților ar putea fi în viitor combinată cu evaluarea folosind analiză termică, combinația dintre RCM și tomografia în coerență optică, analiza spectrofotometrică și cea hiperspectrală, toate acestea pe dispozitive portabile și în combinație cu algoritmi de inteligență artificială optimizați.

Referințe bibliografice

1. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):S1-S23.e1.
2. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–29.
3. Chernyshov P V, Zouboulis CC, Jemec GB, et al. Quality of life measurement in acne . Position Paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes and Acne , Rosacea and Hidradenitis Suppurativa. 2018;194–208.
4. Dréno B. Assessing quality of life in patients with acne vulgaris: Implications for treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(2):99–106.
5. Ho WYB, Tan LYC, Zhao X, et al. Epidemiology of occupational dermatoses associated with personal protective equipment use in the COVID-19 pandemic: Risk factors and mitigation strategies for frontline health care workers. *JAAD Int*. 2022;8:34–44.
6. Dréno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol*. 2010;49(4):448–56.
7. Thiboutot DM, Layton AM, Chren MM, et al. Assessing effectiveness in acne clinical trials: steps towards a core outcome measure set. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):700–6.
8. Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. 2012;26:1–29.
9. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(9):1480–90.
10. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013;131(SUPPL. 3):163–86.
11. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-973.e33.
12. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–8.
13. Gollnick HPM, Finlay AY, Shear N. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(5):279–84.

14. MOTLEY RJ, FINLAY AY. How much disability is caused by acne? *Clin Exp Dermatol.* 1989;14(3):194–8.
15. Abdelrazik YT, Ali FM, Salek MS, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Cardiff Acne Disability Index (CADI). *Br J Dermatol.* 2021;1–14.
16. Drozdowski R, Gronbeck C, Feng H. Mask-Related Acne in the COVID-19 Pandemic: An Analysis of Twitter Posts and Influencers. *Clin Exp Dermatol.* 2021;
17. Yousaf A, Hagen R, Delaney E, et al. The influence of social media on acne treatment: A cross-sectional survey. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(2):301–4.
18. Becker M, Wild T, Zouboulis CC. Objective assessment of acne. *Clin Dermatol.* 2017;35(2):147–55.
19. Patwardhan S V., Kaczvinsky JR, Joa JF, et al. Auto-Classification of Acne Lesions Using Multimodal Imaging. *J Drugs Dermatology.* 2013;12(7):746–56.
20. Patwardhan S V., Richter C, Vogt A, et al. Measuring acne using Coproporphyrin III, Protoporphyrin IX, and lesion-specific inflammation: an exploratory study. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(3):159–67.
21. Lacarrubba F, Ardigò M, Di Stefani A, et al. Dermatoscopy and Reflectance Confocal Microscopy Correlations in Nonmelanocytic Disorders. *Dermatol Clin.* 2018;36(4):487–501.
22. Manfredini M, Greco M, Farnetani F, et al. Acne: morphologic and vascular study of lesions and surrounding skin by means of optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Sep 1;31(9):1541–6.
23. Manfredini M, Greco M, Farnetani F, et al. In vivo monitoring of topical therapy for acne with reflectance confocal microscopy. *Ski Res Technol.* 2017;23(1):36–40.
24. Manfredini M, Bettoli V, Sacripanti G, et al. The evolution of healthy skin to acne lesions: a longitudinal, in vivo evaluation with reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1768–74.
25. Alma A, Sticchi A, Chello C, et al. Dermoscopy, Reflectance Confocal Microscopy and Optical Coherence Tomography Features of Acne: A Systematic Review. *J Clin me.* 2022;11(7):2–11.
26. Dascalu S. The Successes and Failures of the Initial COVID-19 Pandemic Response in Romania. *Front Public Heal.* 2020;8:344.
27. Cengiz FP, Emiroglu N, Bahali AG, et al. Which dermatology patients attend to Dermatology Outpatient Clinics during the SARS-CoV-2 outbreak in Turkey and what

- happened to them? *Dermatol Ther.* 2020;2–4.
28. Rosamilia LL. Isotretinoin Meets COVID-19: Revisiting a Fragmented Paradigm. *Cutis.* 2021;108(1):8–12.
 29. Spigariolo CB, Giacalone S, Nazzaro G. Maskne: The Epidemic within the Pandemic: From Diagnosis to Therapy. *J Clin Med.* 2022;11(3).
 30. Chersich MF, Gray G, Fairlie L, et al. Covid-19 in Africa: Care and protection for frontline healthcare workers. *Global Health.* 2020;16(1):1–6.
 31. Damiani G, Gironi LC, Grada A, et al. COVID-19 related masks increase severity of both acne (maskne) and rosacea (mask rosacea): Multi-center, real-life, telemedical, and observational prospective study. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):2–6.
 32. Assembly G. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Indian Med Assoc.* 2009;107(6):403–5.
 33. Yu J, Chen JK, Mowad CM, et al. Occupational dermatitis to facial personal protective equipment in health care workers: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(January):486–94.
 34. Park SH. Personal Protective Equipment for Healthcare Workers during the COVID-19 Pandemic. *Infect Chemother.* 2020;52(2):165–82.
 35. Cheval S, Adamescu CM, Georgiadis T, et al. Observed and potential impacts of the covid-19 pandemic on the environment. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):1–25.
 36. Gheisari M, Araghi F, Moravvej H, et al. Skin Reactions to Non-glove Personal Protective Equipment: An Emerging Issue in the COVID-19 Pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):e297-8.
 37. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, et al. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):812–9.
 38. **Cretu S**, Dascalu M, Georgescu SR, et al. Personal protective equipment use and face acne in health care providers during the COVID-19 pandemic in Romania: a new occupational acne type? *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2022;36(1):e18–20.
 39. **Cretu S**, Dascalu M, Salavastru CM. Acne care in health care providers during the COVID-19 pandemic: A national survey. *Dermatol Ther.* 2022;35(10):e15753.
 40. **Cretu S**, Dascalu M, Salavastru CM. Acne awareness among healthcare providers and medical students-a post-hoc analysis. In: 32nd Annual Meeting of the European Academy of Dermatology and Venerology. Berlin; 2023.

41. **Cretu S**, Papachatzopoulou E, Dascalu M, et al. The role of in vivo reflectance confocal microscopy for the management of acne: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(12):2428–39.
42. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement : an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):1–11.
43. Sarkis-Onofre R, Catalá-López F, Aromataris E, et al. How to properly use the PRISMA Statement. *Syst Rev*. 2021;10(1):1–3.
44. Blundo A, Cignoni A, Banfi T, et al. Comparative Analysis of Diagnostic Techniques for Melanoma Detection: A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy Studies and Meta-Analysis. *Front Med*. 2021;8:1–22.
45. Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AWS, et al. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:1–8.
46. Manfredini M, Mazzaglia G, Ciardo S, et al. Acne: In vivo morphologic study of lesions and surrounding skin by means of reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):933–9.
47. Guenot LM, Vourc'h Jourdain M, Saint-Jean M, et al. Confocal microscopy in adult women with acne. *Int J Dermatol*. 2018;57(3):278–83.
48. Fuchs CSK, Andersen AJB, Ardigo M, et al. Acne vulgaris severity graded by in vivo reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography. *Lasers Surg Med*. 2019 Jan 1;51(1):104–13.
49. Capitanio B, Lora V, Ludovici M, et al. Modulation of sebum oxidation and interleukin-1 α levels associates with clinical improvement of mild comedonal acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(12):1792–7.
50. Rossi E, Mandel VD, Paganelli A, et al. Plasma exeresis for active acne vulgaris: Clinical and in vivo microscopic documentation of treatment efficacy by means of reflectance confocal microscopy. *Ski Res Technol*. 2018;24:522–4.
51. Lora V, Capitanio B, Ardigo M. Noninvasive, in vivo assessment of comedone reformation. *Ski Res Technol*. 2015;21:384–6.
52. Fuchs CSK, Ortner VK, Hansen FS, et al. Subclinical effects of adapalene-benzoyl peroxide: a prospective in vivo imaging study on acne micromorphology and transfollicular delivery. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(6):1377–85.
53. Fuchs CSK, Ortner VK, Mogensen M, et al. Transfollicular delivery of gold

- microparticles in healthy skin and acne vulgaris, assessed by in vivo reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography. *Lasers Surg Med.* 2019;51(5):430–8.
54. Martini AP, Costa G, Campos PM. Characterization of post-inflammatory hyperpigmentation related to acne by reflectance confocal microscopy : morphological and structural aspects. *Biomed Biopharm Res.* 2019;16:70–9.
 55. Campos PMBG, Melo MO, Mercurio DG. Use of Advanced Imaging Techniques for the Characterization of Oily Skin. *Front Physiol.* 2019;10:1–9.
 56. Kravchenko A. Comparative study of two diagnostic methods of demodicosis in patients with acne and rosacea. *J Gen Dermatology Venereol Indones.* 2018;2:98–104.
 57. Garofalo V, Cannizzaro MV, Mazzilli S, et al. Clinical evidence on the efficacy and tolerability of a topical medical device containing benzoylperoxide 4%, retinol 0.5%, mandelic acid 1% and lactobionic acid 1% in the treatment of mild facial acne: an open label pilot study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:363–9.
 58. **Cretu S**, Salavastru CM. Cultural and Linguistic Adaptation for the Romanian Language Version of the Cardiff Acne Disability Index: A Pilot Study on the Web-Based Experience of Cognitive Debriefing. *Iproceedings.* 2021;6(1):e35427.
 59. **Cretu S**, Dascalu M, Salavastru CM. Validation of the Cardiff acne disability index and the impact of educational materials in a Romanian cultural adaptation context. 2023;(August 2022):1595–601.
 60. Dreno B, Finlay AY, Nocera T, et al. The cardiff acne disability index: Cultural and linguistic validation in French. *Dermatology.* 2004;208(2):104–8.
 61. Jankovic S, Vukicevic J. The Cardiff Acne Disability Index (CADI): linguistic and cultural validation in Serbian. 2013;161–6.
 62. **Cretu S**, Salavastru CM. Cognitive debriefing for the cultural and linguistic adaptation for the Romanian language of the Family Reported Outcome Measure, an online pilot study. In: *Cel de al 31lea Congres Anual al Academiei Europene de Dermatologie și Venerologie.* Milano; 2022.
 63. Golics CJ, Basra MKA, Finlay AY, et al. The development and validation of the Family Reported Outcome Measure (FROM-16)© to assess the impact of disease on the partner or family member. *Qual Life Res.* 2014;23(1):317–26.
 64. Golics CJ, Khurshid M, Basra A, et al. The impact of patients’ chronic disease on family quality of life: An experience from 26 specialties. *Int J Gen Med.* 2013;6:787–

- 98.
65. Cardiff U, School of Medicine. Family Reported Outcome Measure [Internet]. 2012 [cited 2024 Apr 18]. Available from:
<https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/family-reported-outcome-measure>
66. Lucky AW, Narber BL, Girman CJ, et al. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(4):559–65.
67. Alfaro-Castellón P, Mejía-Rodríguez SA, Valencia-Herrera A, et al. Dermoscopy distinction of eruptive vellus hair cysts with molluscum contagiosum and acne lesions. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(6):772–3.
68. Kamińska-Winciorek G, Śpiewak R. Dermoscopy on nevus comedonicus: A case report and review of the literature. *Postep Dermatologii i Alergol*. 2013;30(4):252–4.