

# ACNE VULGARIS: PATOGENEZA, KLINIČKA SLIKA I SUVREMENA TERAPIJA

---

**Kovačević, Mia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:449560>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mia Kovačević

**ACNE VULGARIS: PATOGENZA, KLINIČKA SLIKA I SUVREMENA TERAPIJA**

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mia Kovačević

**ACNE VULGARIS: PATOGENZA, KLINIČKA SLIKA I SUVREMENA TERAPIJA**

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor: prof.dr.sc. Larisa Prpić Massari

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ lipnja 2020. na Katedri za dermatovenerologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc.Ines Brajac
2. Prof.dr.sc. Sandra Peternel
3. Doc.dr.sc. Tanja Batinac

Rad sadrži 49 stranica, 3 slike, 0 tablica i 106 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Larisi Prpić Massari na pomoći, strpljenju i uloženom vremenu koja je uvelike pridonijela cjelovitosti ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji koja mi je pružala podršku tijekom cijelog studija te prijateljima i dečku na razumijevanju i savjetima.*

*Posebno se zahvaljujem bratu i sestričini koji su nesebično podijelili slike svojih akni za izradu ovog diplomskog rada.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA.....	3
3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA .....	4
3.1 Nasljednost i uloga genskih čimbenika.....	4
3.2 Folikularna hiperkeratinizacija .....	5
3.3 Pojačana produkcija i promjena lipidne kompozicije sebuma.....	5
3.4 Cutibacterium acnes i mikrobiom kože .....	9
3.5 Upala.....	10
3.6 Utjecaj fizioloških i okolišnih čimbenika .....	13
3.6.1 Prehrana.....	13
3.6.2 Crijevna mikroflora-mozak-koža.....	14
3.6.3 Stres .....	15
3.6.4 Premenstrualna pojava akne i komedogeni učinci kozmetike .....	15
3.6.5 Sunce i akne .....	16
3.6.6 Pušenje .....	16
4. PATOLOGIJA.....	17
5. REZOLUCIJA AKNE I MEHANIZMI NASTANKA OŽILJAKA.....	17
6. KLINIČKA SLIKA .....	19
7. LABORATORIJSKI NALAZI .....	21
8. DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	21

<b>9.</b>	<b>LIJEČENJE</b>	<b>22</b>
<b>9.1</b>	<b>Lokalna terapija akne</b>	<b>22</b>
<b>9.1.1</b>	<i>Salicilna kiselina</i>	<b>22</b>
<b>9.1.2</b>	<i>Azelaična kiselina</i>	<b>22</b>
<b>9.1.3</b>	<i>Lokalni antibiotici</i>	<b>23</b>
<b>9.1.4</b>	<i>Benzoil peroksid</i>	<b>24</b>
<b>9.1.5</b>	<i>Lokalni retinoidi</i>	<b>25</b>
<b>9.2</b>	<b>Sistemska terapija</b>	<b>27</b>
<b>9.2.1</b>	<i>Antibiotici</i>	<b>27</b>
<b>9.2.2</b>	<i>Hormonalna terapija i antiandrogeni</i>	<b>28</b>
<b>9.2.3</b>	<i>Izotretinoin</i>	<b>30</b>
<b>10.</b>	<b>RASPRAVA</b>	<b>33</b>
<b>11.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b>	<b>35</b>
<b>12.</b>	<b>SAŽETAK</b>	<b>36</b>
<b>13.</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>37</b>
<b>14.</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>38</b>
<b>15.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b>	<b>49</b>

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

3 $\beta$ HSD – 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza (eng. *3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase*)

ALA – alfa-linoleična kiselina (eng. *alpha-linolenic acid*)

AMPK – aktivirana protein kinaza (eng. *activated protein kinase*)

AR – androgeni receptor

ARA – arahidonska kiselina (eng. *arachidonic acid*)

CAMP – Christie-Atkins-Munch-Peterson faktor

CK – kreatin kinaza (eng. *creatin kinase*)

COX – ciklooksigenaza (eng. *cyclooxygenase*)

CRH – kortikotropin oslobađajući hormon (eng. *corticotropin-releasing hormone*)

CRP – C-reaktivni protein

CYP – citokrom P450 (eng. *cytochrome P450*)

DGLA – dihomogama-linoleična kiselina (eng. *dihomo-gamma-linolenic acid*)

DHA – dokozaheksaenska kiselina (eng. *docosahexaenoic acid*)

DHEA – dehidroepiandrosteron (eng. *dehydroepiandrosterone*)

DHEAS – dihidroepiandrostenon sulfat (eng. *dehydroepiandrosterone sulfate*)

DHT – dihidrotestosteron (eng. *dihydrotestosterone*)

DISH – difuzna idiopatska skletalna hiperostoza

EDF – europski dermatološki forum (*European Dermatology Forum*)

EET – epoksieikozatrienoinska kiselina (eng. *epoxyeicosatrienoic acid*)



EPA – eikozapentaenska kiselina (eng. *eicosapentaenoic acid*)

FGF – fibroblastni čimbenik rasta (eng. *fibroblast growth factor*)

FGFR – receptor za fibroblastni čimbenik rasta (eng. *fibroblast growth factor receptor*)

FOXO – eng. *forkhead box O protein*

FSH – folikulostimulirajući hormon (eng. *follicle stimulating hormone*)

GLA – gama-linoleična kiselina (eng. *gamma-linolenic acid*)

GM-CSF – stimulirajući faktor granulocitno-makrofagnih kolonija (eng. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)

HβD-2 – humani beta defenzin (eng. *human beta-defensin 2*)

HETE – hidroksieikozatetraenska kiselina (eng. *hydroxyeicosatetraenoic acid*)

HPA os – hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda os (eng. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*)

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1 (eng. *insulin-like growth factor 1*)

IGFR – receptor za inzulinu sličan faktor rasta (eng. *insulin-like growth factor receptor*)

IGFBP-3 – protein koji veže IGF (eng. *insulin-like growth factor-binding protein*)

IL – interleukin

LA – linoleična kiselina (eng. *linolenic acid*)

LH – luteinizirajući hormon (eng. *luteinizing hormone*)

LOX – lipooksigenaza (eng. *lipoxigenases*)

LXR – jetreni receptor x (eng. *liver X receptor*)

MAP/ERK – proteinska kinaza aktivirana mitogenom/kinaza regulirana izvanstaničnim signalom (eng. *mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal-regulated kinase*)

MC – melanokortin (eng. *melanocortin*)

MMP – matriksna metaloproteinaza (eng. *matrix metalloproteinase*)

MSH – hormon stimulacije melanocita (eng. *melanocyte-stimulating hormone*)

mTORC – kinaza meta rapamicina (eng. *mammalian target of rapamycin complex*)

MUFAs – mononezasićene masne kiseline (eng. *monounsaturated fatty acids*)

NF- $\kappa$ B – nuklearni faktor kapa B (eng. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)

PCOS – sindrom policističnih jajnika (eng. *polycystic ovary syndrome*)

PG – prostaglandin

PIE – postupalni eritem (eng. *postinflammatory erythema*)

PIH – postupalna hiperpigmentacija (eng. *postinflammatory hyperpigmentation*)

PI3/Akt – fosfatidilinozitol 3 kinaza/ proteinska kinaza B (eng. *phosphatidylinositol 3 kinase/ protein kinase B*)

PPAR – peroksisom proliferator- aktivirajući receptor (eng. *peroxisome proliferator-activated receptor*)

PUFAs – polinezasićene masne kiseline (eng. *polyunsaturated fatty acids*)

RAR – receptor retinoične kiseline (eng. *retinoid acid receptor*)

ROS – reaktivne kisikove vrste (eng. *reactive oxygen species*)

RXR – retinoidni receptor X (eng. *retinoid X receptor*)

SCPB – permeabilna barijera stratum corneuma (eng. *stratum corneum permeability barrier*)

SHGB – globulin koji veže spolne hormone (eng. *sex hormone-binding globulin*)

SREBP – protein koji veže regulacijski element sterola (eng. *sterol regulatory element-binding protein*)

TGF- $\beta$  – transformirajući čimbenik rasta beta (eng. *transforming growth factor beta*)

TLR – receptor sličan tollu (eng. *toll-like receptor*)

TSC – tuberozni sklerozirajući kompleks (eng. *tuberous sclerosis complex*)

TNF – faktor tumorske nekroze (eng. *tumor necrosis factor*)

VAM – eng. *vascular adhesion molecule*

VDR – vitamin D receptor (eng. *vitamin D receptor*)

## 1. UVOD

Acne vulgaris je kronična upalna bolest multifaktorijalne etiologije koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu (1,2). Patogenetski mehanizmi koji sudjeluju u nastanku akne su seboreja, hiperkeratinizacija, upala i bakterija *Cutibacterium acnes* te udruženi dovode do kronične upale pilosebacealne jedinice (1). Klinička slika akne može varirati od blage do teške, često je polimorfna, a obilježena je komedonima, papulama, pustulama, nodulima i pseudocistama kao aktivnim formama te kroničnim ožiljnim promjenama (3). Karakteristična dob obolijevanja od akne je adolescencija, međutim sve je češće perzistiranje ili pojava akne i u odrasloj životnoj dobi. S obzirom da se pojavljuju na dijelovima tijela izloženim pogledu akne imaju i psihosocijalni aspekt koji može utjecati na kvalitetu života bolesnika (3).

Osnovno patogenetsko zbivanje koje dovodi do nastanka akne odvija se u pilosebacealnoj jedinici koja se sastoji se od folikula dlake, pripadajuće žlijezde lojnice i mišića arrector pili. Folikul dlake se opisuje se kao uleknuce epidermisa u dermis, dok je žlijezda lojnica građena je od acinnusa i lobula koji se otvaraju u duktuse koji se potom skupljaju u glavni izvodni kanal (4,5).

Glavna uloga žlijezde lojnice je lučenje masno-voštanog sadržaja, sebuma. Proizvodnja sebuma započinje još u fetalno doba zbog djelovanja majčinih androgena te žlijezda ostaje aktivna u neonatalnom razdoblju, nakon čega involuira do prve godine života i ostaje u stanju mirovanja do puberteta. U preadolescenciji se zbog stimulacije adrenalnih androgena, hormona rasta i inzulinu sličnog čimbenika rasta 1 (eng. *insulin-like growth factor 1 – IGF1*) povećava te u pubertetu stimulacijom genitalnih androgena dostiže punu veličinu (3). Iako uloga sebuma ostaje nerazjašnjena smatra se kako sebum kontrolira gubitak vlage, štiti kožu od bakterijskih i gljivičnih infekcija, ima protektivnu ulogu u razvoju melanoma te opskrbljuje kožu vitaminom E (3). Sadržaj sebuma čine gliceridi i slobodne masne kiseline (57.5%), voštani esteri (26%), skvaleni (12%), kolesterolski esteri (3%) te kolesterol (1.5%)

(6-8). Aktivnost i veličina žlijezde lojnice regulirana je brojem intrinzičnim i ekstrinzičnim faktorima, a uz to ima i sposobnost samostalne proizvodnje proupalnih lipida, citokina, periglandularnih peptida i neuropeptida (9).

Prema podacima iz 2010. godine akne je osma najčešća kožna bolest u svijetu s globalnom prevalencijom za sve dobne skupine od 9.38% (10). Smatra se da 30 do 100% ljudi ima neki oblik akne tijekom puberteta i adolescencije (11). Otprilike u 85% slučajeva akne se javlja u dobi između 12 i 25 godina, međutim studije pokazuju da u oko polovine žena i muškaraca akne perzistiraju i u trećem desetljeću života (12, 13).

## **2. SVRHA RADA**

Lice je pogledu najizloženiji dio tijela te se bolesti kože lokalizirane na licu najprije uočavaju što oboljeloj osobi stvara nelagodu i sram, smanjuje njezinu sposobnost ostvarivanja socijalnih kontakata i intimnih odnosa te bitno utječe na njezinu kvalitetu života. Stoga je izučavanje etiologije i patogeneze vulgarne akne, kao i iznalaženje nove i još učinkovitije terapije od iznimne važnosti u rješavanju ove stigmatizirajuće kožne bolesti. Svrha ovog rada je izučiti najnovije spoznaje o nastanku akne, opisati izgled kožnih promjena kao i dostupnu terapiju ovisno o izgledu kožnih promjena.

### 3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

U patogenezi akne sudjeluju genski čimbenici, folikularna hiperkeratinizacija, pojačana produkcija i promijenjena lipidna kompozicija sebuma, *Cutibacterium acnes* i upala, a dodatni doprinos nastanku akne mogu imati razni fiziološki i okolišni čimbenici.

#### 3.1 Nasljednost i uloga genskih čimbenika

Poznato je da je broj i veličina žlijezda lojnica kao i njihova aktivnost nasljedna. Nasljednost akne istraživala se kroz obiteljske i blizanačke studije. Jedna od prvih značajnijih blizanačkih studija bila je studija iz 1988. godine i uključivala je 40 parova blizanaca (14). Pokazalo se da je broj komedona u identičnih blizanaca sličan te su se u tri para teški oblik akni razvio u otprilike isto vrijeme. Dizigotični blizanci nisu imali karakterističan sličan broj komedona, a u manje od polovice slučajeva su oba blizanca imali akne (2, 14). Proporcija razgranatih masnih kiselina je također bila sličnija u monozigotičnih nego dizigotičnih blizanaca (15). Ustanovljeno je i da pacijenti s perzistentnim oblikom akni imaju snažnu obiteljsku predispoziciju za razliku od onih koji su imali prolazne adolescentne akne (16). Uzimajući u obzir brojne studije može se doći do zaključka da je nasljednost akne između 50 i 90% te da se ne može negirati uloga okolišnih čimbenika (17).

Danas se sve više radi na otkrivanju gena koji su povezani s patogenom akne. U studiji koja je obuhvatila kinesku populaciju Hana pronađena su dva lokusa koja impliciraju uključenost gena vezanih uz metabolizam androgena, upalne procese i stvaranje ožiljaka (18). Europska studija pronašla je tri lokusa s genima OVOL1, FST i TGFB2 koji su uključeni u stanični signalni put preko transformirajućeg čimbenika rasta  $\beta$  (eng. *transforming growth factor beta* – *TGF  $\beta$* ). TGF  $\beta$  inhibira proliferaciju keratinocita, smanjuje produkciju sebuma i modulira upalni odgovor (19). Daljnje studije nastoje povezati nastanak akne s genima *WNT10A*, *LGR6*, *TP63* i *LAMC2*, koji imaju ulogu u razvoju, morfologiji i aktivnosti pilosebacealne jedinice. Istraživanja promjene u ovim genima mogu objasniti samo mali dio

fenotipa akne te u području genetike akne postoji još puno prostora za istraživanje i napredak (20, 21).

### **3.2 Folikularna hiperkeratinizacija**

Folikularna hiperkeratinizacija može se označiti i pojmovima retencijska hiperkeratoza ili duktalna hiperkornifikacija. Nastaje poremećenom diferencijacijom i deskvamacijom keratinocita te njihovom adhezijom u folikulu dlake što dovodi do nastanka mikrokomedona. Od stvaranja mikrokomedona do nastanka klinički vidljive lezije na površini kože proteći će 8 tjedana (2, 22, 23). Folikularnu hiperkeratinizaciju može potaknuti lokalni manjak linoleične kiseline te androgeni hormoni budući da infundibularni keratinociti sadrže receptore za androgene hormone (2, 22-24). Moguće je i indirektno djelovanje androgena posredstvom hormona rasta kojeg luče fibroblasti (25). Hiperkeratinizaciji pridonosi i proupalni citokin IL-1 $\alpha$  koji je proizvod limfocita i keratinocita (2, 22, 23). Pojačana proliferacija keratinocita dokazana je nalazom pojačane ekspresije H-timidina i Ki-67 markera te prisutnošću keratina 6 i 16 u keratinocitima (2). Međutim neka novija istraživanja opovrgavaju ovu činjenicu i upućuju na druge mehanizme nastanka hiperkeratinizacije (26).

### **3.3 Pojačana produkcija i promjena lipidne kompozicije sebuma**

Bolesnici s akne imaju morfološki veće žlijezde lojnice koje luče više sebuma što direktno utječe na težinu kliničke slike (3). Sebum u kombinaciji s folikularnom hiperkeratinizacijom uzrokuje okluziju folikula i time pridonosi nastanku komedona. Žlijezda lojnica posjeduje brojne receptore koji reguliraju njenu aktivnost i lučenje sebuma, a uključuju androgene receptore (AR), peroksisom proliferirajući-aktivirajući receptor (eng. *peroxisome proliferator-activated receptor – PPAR*), jetreni receptor X (eng. *liver X receptor – LXR*), retinoidni receptor X (eng. *retinoid X receptor – RXR*), receptor retinoične kiseline (eng. *retinoid acid receptor – RAR*), histaminske receptore, receptor vitamina D (eng. *vitamin D receptor – VDR*) te neuropeptidne receptore za kortikotropin oslobađajući hormon (eng.



*corticotropin-releasing hormone* – CRH), melanokortin (eng. *melanocortin* – MC), tvar P i kanabinoide (27). Pacijenti s akne posjeduju veću lokalnu produkciju androgena poput testosterona i 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (5 $\alpha$ -DHT) (28).

Vežanjem androgena za nuklearne steroidne AR aktivira se transkripcija gena koji potiču diferencijaciju i proliferaciju sebocita odnosno sintezu lipida i produkciju sebuma te posljedičnu upalu. Međutim, budući da bolesnici s akne mogu imati i normalnu razinu serumskih androgena, a osobe s normalnom kožom blago povišene serumske androgene takvi nalazi upućuju na zaključak da u patogenezi akne veću ulogu ima osjetljivost žlijezde lojnice na androgene i/ili lokalni metabolizam androgenih hormona, nego njihova serumska razina (2).

Testosteron i DHT ostvaruju svoje učinke vežanjem se za AR i to na nekoliko mogućih načina (28). DHT nastao razgradnjom testosterona pomoću enzima 5 $\alpha$ -reuktaze tipa 1 veže se za AR u fibroblastima te aktivira transkripciju gena za nastanak fibroblastnih čimbenika rasta (eng. *fibroblast growth factor* – FGF) 7 i 10 koji se potom vežu za receptor za fibroblastni čimbenik rasta 2b (eng. *fibroblast growth factor receptor 2b* – FGFR2b) na sebocitima i keratinocitima. Aktivacija FGFR2b potiče fosfatidilinozitol 3 kinaza/proteinska kinaza B (eng. *phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B* – PI3/Akt) i proteinska kinaza aktivirana mitogenom/kinaza regulirana izvanstaničnim signalom (eng. *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase* – MAP/ERK) signalne kaskade u sebocitima te se aktivira protein koji veže regulacijski element sterola 1 (eng. *sterol regulatory element-binding protein 1* – SREBP 1), glavni transkripcijski faktor za lipogenezu (29). IGF1 vežući se za receptor za inzulinu sličan čimbenik rasta (eng. *insulin-like growth factor receptor* – IGFR), istim signalnim putovima, PI3/Akt i MAP/ERK, dodatno aktivira SREBP1 u sebocitima (28). Uz to IGF1 pospješuje aktivnost 5 $\alpha$ -reduktaze te signalnim putem PI3/Akt fosforilira FOXO1 (eng. *forkhead box O protein 1*) koji onda nema supresivni učinak na

reaktivaciju AR. Dakle nuklearni manjak FOXO1 može biti uzrokom pretjerane aktivnosti AR. Osim IGF1, DHT također uzrokuje nuklearni manjak FOXO1 tako što posredstvom kinaza meta rapamicina 2 (eng. *mammalian target of rapamycin complex 2 – mTORC2*) aktivira Akt/FOXO1 signalni put (27, 30). Nadalje, IGF1 i androgeni pojačavaju ekspresiju mTORC1 molekule koja aktivira SREBP1 (31). Androgeni lipogenetičko djelovanje ostvaruju i aktivacijom  $\beta$ -catenin/Wnt signalnog puta (32). Hormonski status može imati ulogu u premenstrualnom pogoršanju akne u žena (33).

Uz AR, sebociti posjeduju i nuklearne nesteroidne receptore PPAR, LXR, RAR, VDR te RXR koji reguliraju lipogenezu. Nakon vezanja liganda, PPAR, LXR, RAR i VDR receptori tvore heterodimere s RXR receptorom. PPAR/RXR i LXR/RXR aktiviraju gene koji potiču lipogenezu, dok RAR/RXR aktiviraju gene koji imaju antiproliferativni učinak te inhibiraju diferencijaciju sebocita i sintezu lipida (27, 34). Ligandi za PPAR mogu biti fiziološki kao što su slobodne masne kiseline, linoleična kiselina, eikozanoidi, leukotrien B4 te sintetički poput fibrata i inzulina (29, 30). Ligandi za LXR su endokrini hormoni i male signalne molekule kao što su slobodne masne kiseline, derivati kolesterola, retinoična kiselina, prostaglandini i leukotrieni (35). VDR/RXR ima ulogu u regulaciji stanične proliferacije, lipogeneze i upale (27).

Žlijezda lojnica djeluje kao zasebni neuroendokrini organ i centar za regulaciju neuropeptida čija je funkcija pod kontrolom hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda osi (eng. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis – HPA os*) (36). Kožu sklonu aknama karakterizira bogatija inervacija i povećan broj živčanih završetaka koji otpuštaju tvar P koja posljedično stimulira degranulaciju mastocita i otpuštanje proupalnih citokina kao što su IL1, IL2 i faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (eng. tumor necrosis factor  $\alpha$  – *TNF $\alpha$* ), djeluje kemotaksijski na monocite, limfocite T i neutrofile te pospješuje diferencijaciju i proliferaciju sebocita. Uz tvar P u zametnim sebocitima primijećena je povećana ekspresija neutralne endopeptidaze koja

degradira neuropeptide i E selektina u venulama oko žlijezde koji veže leukocite iz krvi i dovodi ih na mjesto upale (27, 37).

CRH u stresom induciranoj patogenezi akne djelovanje ostvaruje centralno i periferno. S jedne strane centralno potiče lučenje adrenokortikotropnog hormona iz hipofize koji djeluje na koru nadbubrežne žlijezde da luči glukokortikoide i androgene. Osim toga žlijezda lojnica ima vlastiti put sinteze CRH koji ne ovisi o HPA osi i autokrinim djelovanjem inducira lipogenezu, steroidogenezu i ekspresiju  $3\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza izomeraze/ $\Delta$ 5-4 (eng. *3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase – 3 $\beta$ HSD*) koja pretvara dehidroepiandrosteron (DHEA) u testosteron (27, 38, 39). Uz djelovanje na sebocite CRH dovodi do degranulacije mastocita, inducira oslobađanje proupalnih citokina te sudjeluje u proliferaciji i diferencijaciji keratinocita (39). CRH također stimulira proizvodnju melanocitnog stimulirajućeg hormona  $\alpha$  (eng. *melanocyte-stimulating hormone  $\alpha$  –  $\alpha$ -MSH*).

Sebociti posjeduju melanokortinske receptore (MC-1R i MC-5R) koji vežu  $\alpha$ -MSH i adrenokortikotropni hormon. MC-5R je marker diferencijacije sebocita, a MC-1R je više izražen u sebocitima i keratinocitima u koži s akne nego u normalnoj koži. Smatra se da  $\alpha$ -MSH inducira sintezu skvalena, ali i da djeluje protuupalno obustavljanjem djelovanja IL-1 $\beta$  na proizvodnju IL8 (27,40). Proupalni citokini povećavaju MC-1R ekspresiju time djelujući negativnom povratnom spregom na  $\alpha$ -MSH (39).

Uz povećanu produkciju sebuma ulogu u patogenezi akne ima i lipidna kompozicija sebuma. Neravnoteža masnih kiselina u sebumu može potaknuti još veću produkciju sebuma, hiperkeratinizaciju i upalu (8, 41, 42). Prethodno smo već spomenuli da manjak linoleične kiseline uzrokuje hiperkeratinizaciju. Detaljnije o djelovanju masnih kiselina sebuma na hiperkeratinizaciju, lipogenezu i upalu raspraviti ću u poglavlju o upali.

### 3.4 *Cutibacterium acnes* i mikrobiom kože

U koži bolesnika s akne mikrobiološku floru pilosebacealne jedinice čini nekoliko mikroorganizama među kojima se ističu *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* i *Malassezia spp.* Predominantna bakterija u pilosebacealnoj jedinici je *C. acnes*; nepokretna, fakultativno anaerobna, gram pozitivna bakterija. *C.acnes* je komenzalna bakterija koja ima ulogu u održavanju hemostaze kože i obrani od patogenih bakterija, međutim u pacijenata s akne može se ponašati kao oportunistički patogen. Nije uočena značajna razlika u broju *C.acnes* u bolesnika s akne u odnosu na bolesnike sa zdravom kožom, ali je primijećena razlika u filotipovima tako da je filotip IA1 prisutniji u koži s akne (43).

Nekoliko je čimbenika virulencije kojima *C.acnes* doprinosi upali i patogenezi akne. *C. acnes* posjeduje gene za sintezu Christie-Atkins-Munch-Peterson faktora (CAMP) koji ima sposobnost vezivanja receptora sličnog tollu 2 (eng. *toll-like receptor-2 – TLR2*) i time stvara pore u staničnoj membrani. Na taj način *C.acnes* djeluje citotoksično na keratinocite i makrofage potičući upalu. Nadalje *C.acnes* izlučuje porfirine koji apsorbiraju UV zračenje te dolazi do nastanka kisikovih radikala i skvalen peroksida te posljedične perifolikularne upalne reakcije. Porfirini također potiču keratinocite na ekspresiju IL8 i PGE2. Nadalje *C.acnes* luči hajluronat liazu koja uzrokuje degradaciju dermalnog i epidermalnog matriksa te lipaze koje su odgovorne za nastanak propionske i maslačne kiseline (43). Na taj način *C.acnes* djeluje zaštitnički održavajući kiseli pH pilosebacealnog folikula koji ograničava proliferaciju *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* (44). Dokazano je da *C.acnes* može stvarati biofilm koji uzrokuje antibiotsku rezistenciju (43). Na keratinocite *C.acnes* djeluje tako da aktivacijom IGF1 signalnog puta povisuje razinu integrina kao što su  $\alpha3$ ,  $\alpha6$  i  $v\beta6$  integrini te tako potiče proliferaciju i diferencijaciju keratinocita i ekspresiju filagrina (45). *S. epidermidis* inhibira rast *C.acnes* te interakcija ove dvije bakterije ima kritičnu ulogu u održavanju hemostaze kože. Broj *Malassezia spp* je u pozitivnoj korelaciji s

upalnim lezijama, a ima i jaču aktivnost lipaze od *C.acnes* (45). Stoga gubitak mikrobiološke raznovrsnosti može voditi u kronična upalna stanja kože.

### 3.5 Upala

Iako se upala u akne klinički očituje progresijom lezija iz komedona u papule, pustule i nodule, novije teorije potvrđuju da je upala prisutna i subklinički u mikrokomedonima i komedonima (46). U upalnim lezijama akne pronađena je pojačana aktivnost 211 gena i smanjena aktivnost 18 gena koji sudjeluju u regulaciji upalnog procesa (27, 42). Točan imunokemijski slijed događaja koji dovodi do inicijacije upale u akne nije u potpunosti poznat. Nekoliko je događaja primijećenih u patogenezi akne koji se povezuju s nastankom upale, a to su pojačana ekspresija i bioaktivnost upalnih medijatora u "neupalnim lezijama", ekspresija proupalnih peptidaza, ekspresija neuropeptida, promjene u biosintezi lipida te u konačnici aktivnost *C.acnes* (46).

Iako nije u potpunosti poznato dolazi li najprije do hiperkeratinizacije folikula te potom do upale ili obrnuto, nedavne studije govore u prilog potonjem jer je prije hiperproliferacije u nezahvaćenim folikulima, kao i perifolikularno, pronađena povišena razina IL-1 $\alpha$  koji potiče aktivaciju keratinocita i hiperkeratinizaciju (27). Nadalje, u koži koja ne pokazuje klinički vidljive znakove upale uočena je povećana ekspresija proupalnih medijatora kao što su IL1, E-selektin, VAM-1 (eng. *vascular adhesion molecule*), integrini te  $\beta$ -defenzin i pojačana ekspresija CD4+ i CD3+ molekula. U procesu upale ranih lezija mogu sudjelovati i peptidaze kao dipeptidil peptidaza IV i amino-peptidaza N (46).

Pilosebacealna jedinica je imunokompetentni organ te se sebociti i keratinociti mogu ponašati kao imune stanice sposobne prepoznati patogene (27). Sebociti, keratinociti i monociti posjeduju TLR1 -4 i -6 receptore i CD14 molekulu. Vezanjem produkata *C. acnes* i slobodnih masnih kiselina za TLR receptore potaknut će se lučenje proupalnih citokina iz

sebocita i keratinocita kao što su interleukini, TNF $\alpha$ , humani beta defenzin (eng. *human beta-defensin 2 – h $\beta$ d-2*), matriksne metaloproteinaze (eng. *matrix metalloproteinase – MMP*), stimulirajući faktor granulocitno-makrofagnih kolonija (eng. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – GM-CSF*) te iz monocita i to IL8, IL12, IL1B. Osim vezanja za TLR receptore smatra se da se proteaze koje luči *C.acnes* mogu vezati na proteaza-aktivirani receptor-2 na keratinocitima te se i na taj način potiče transkripcija proupalnih citokina (46). Sebociti i keratinociti uz citokine oslobađaju i antimikrobne peptide, pa je tako u lezijama akne pojačana ekspresija h $\beta$ d-a i katelicidina (27). Sinteza proupalnih citokina u sebocitima, keratinocitima i monocitima uglavnom se odvija putem nuklearnog transkripcijskog faktora kapa B (eng. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF $\kappa$ B*) (27, 45). Osim lučenja proupalnih citokina monociti će kao antigen prezentirajuće stanice dalje potaknuti odgovor CD4+ limfocita. CD4+ limfociti će putem Th1/Th17 staničnog odgovora aktivirati makrofage i privući neutrofile (45). Neutrofili za ingestiju *C. acnes* proizvode hidrolitičke enzime koji sudjeluje u nastanku folikularne štete (3).

Nadalje omjer antioksidansa i oksidansa u lipidnom sastavu na površini kože te promjene u kompoziciji masnih kiselina mogu potaknuti upalu. Žlijezda lojnica većinu masnih kiselina može sintetizirati de novo, međutim esencijalne masne kiseline, linoleičnu (LA) i alfa-linoleičnu (ALA) potrebno je unijeti prehranom (42, 47). LA i ALA ulaze u procese sinteze dugolančanih masnih kiselina (eng. *polyunsaturated fatty acids - PUFA*), natječući se za iste enzime, desaturaze i elongaze. Najvažniji produkti LA su gama-linoleična kiselina (GLA), dihomo-gama-linoleična kiselina (DGLA) i arahidonska kiselina (ARA). Za GLA i DGLA se smatra da djeluju protupalno produkcijom 15-hidroksieikozatetraenske kiseline (15-HETE), dok ARA putem ciklooksigenaza (COX), lipooksigenaza (LOX) i citokrom (CYP) enzima producira proupalne eikozanoide kao što su prostaglandin E2 (PGE2), leukotrien B4 (LTB4) i epoksieikozatrienoinska kiselina (EET). Najvažniji produkti

ALA su eikozapentaenska kiselina (EPA) i dokozaheksaenska kiselina (DHA) koje putem COX i LOX enzima sudjeluju u nastanku protuupalnih eikozanoida kao što su PGB3 i LTB5. Osim što DHA i EPA kompetiraju s ARA u svrhu redukcije proupalnih eikozanoida, inhibiraju TLR receptore, NLRP3 inflamatom i NFkB signalni put u monocitima, sebocitima i keratinocitima, na taj način obustavljajući upalu i proliferaciju keratinocita. Osim upale i proliferacije keratinocita, PUFA i eikozanoidi, reguliraju i metabolizam lipida djelovanjem na SREBP i PPAR receptore (47). Naime SREBP1 osim što kvantitativno povećava produkciju lipida, kvanlrativno usmjerava produkciju na proizvodnju mononezasićenih kiselina (eng. *monounsaturated fatty acids – MUFA*) aktivacijom enzima stearoil-CoA desaturaze i  $\Delta 6$ -desaturaze. Stearoil-CoA desaturaza stimulira pretvorbu stearinske kiseline u oleinsku, a  $\Delta 6$ -desaturaza katalizira pretvorbu palmitinske kiseline u sapieničnu, ali i pokreće put sinteze PUFA iz LA i ALA (32). Smatra se da DHA i EPA povećavaju razinu proteina koji veže inzulinu sličan čimbenik rasta 3 (eng. *insulin-like growth factor-binding protein 3 – IGFBP-3*) i smanjuju serumske razine IGF1, prevenirajući time vezanje IGF1 za keratinocite i sebocite te time smanjujući proliferaciju keratinocita, ali i lipogenezu. Međutim u koži postoji manjak desaturaza enzima zbog čega je i produkcija dugolančanih PUFA derivata smanjena. Nasuprot tome epidermis može sintetizirati MUFA i zasićene masne kiseline. Keratinociti luče transportne proteine koji premještaju PUFA i kolesterol u stratum corneum kako bi doprinosili odžavanu funkcije permeabilne barijere stratuma corneuma (eng. *stratum corneum permeability barrier - SCPB*). Ceramidi su važan sastav SCPBa, a nastaju kao produkta LA te će stoga transport PUFA biti usmjeren u ekstracelularni matrisk što može rezultirati manjkom PUFA u sebocitima i keratinocitima (47, 48). Stoga ako u prehrani postoji manjak ALA i LA umanjit će se potrebiti pozitivni učinci PUFA u modulaciji upalnog odgovora te diferencijaciji keratinocita i sebocita.

### 3.6 Utjecaj fizioloških i okolišnih čimbenika

Neki od fizioloških i okolišnih čimbenika koji mogu doprinijeti nastanku akne uključuju prehranu, crijevnu mikrofloru, stres, premenstrualne akne, sunce i pušenje.

#### 3.6.1 Prehrana

Nedavno istraživanje je pokazalo kako „zapadna prehrana“ koja podrazumijeva veliki unos kalorija, visoki glikemijski indeks hrane, povećan unos zasićenih i trans masnih kiselina, mesa i mliječnih proteina može imati ulogu u patogenezi akne (31, 32, 49). Naime takva prehrana posjeduje signalne molekule kao što su IGF 1, inzulin, glukoza, leucin i zasićene masne kiseline koje povećavaju aktivaciju mTORC1 i smanjuje aktivnost FOXO1 u jezgri čime se potiče sinteza lipida, komedogeneza i upala. mTORC1 ima središnju ulogu u integraciji nekolicine ekstra i intracelularnih signala te svoje djelovanje ostvaruje posredstvom PPAR $\gamma$  i SREBP1c receptora (32). Aktivacija mTORC1 putem IGF1 ili androgena između ostalog aktivira S6K1 za kojeg se smatra da sudjeluje u nastanku inzulinske rezistencije važne u patogenezi pretilosti, dijabetesa tipa 2 i hiperandrogenih stanja kao na primjer sindroma policističnih jajnika (PCOS). (32)

U mesu i mliječnim proizvodima nalazi se povećana količina leucina koji uzrokuje translokaciju inaktivnog mTORCa, on veže za Rheb i postaje aktivna forma. Uz to mlijeko i mliječni proizvodi podižu razinu IGF1 i inzulina. Samo se singlerističkim djelovanjem leucina i IGF1 signalnog puta doseže maksimalna aktivacija mTORC1a (31, 32, 49-51).

Hrana visokog glikemijskog indeksa povećava razinu inzulina u krvi, ali i glukoze. Glukoza podiže razinu ATPa u stanici, a povišeni ATP suprimira aktiviranu protein kinazu (eng. *activated protein kinase* – AMPK). Smanjena količina AMPK sumprimira tuberozni sklerozirajući kompleks (eng. *tuberous sclerosis complex* - TSC2) i time aktivira mTORC1 (31). Nadalje, visoki glikemijski indeks smanjuje razinu globulina koji veže spolne hormone



(eng. *sex hormone-binding globulin* – *SHGB*) u krvi time povećavajući koncentraciju serumskih androgena, dok hrana niskog glikemijskog indeksa stimulira IGFBP, povećava vezanje IGF1 serumu i umanjuje njegovo djelovanje u sebocitima. U bolesnika koji su bili na dijeti niskog glikemijskog indeksa uočena je smanjena razina slobodnih androgena i inzulina, kao i poboljšanje u kliničkoj slici akne (52).

Povećani unos zasićenih i trans masnih kiselina prehranom potiče aktivaciju mTORC1 te ima proupalno djelovanje putem NFkB i NLRP3 inflamasma i stimulira komedogenezu, dok  $\omega$ 3masne kiseline djeluju obrnuto. Nuklearni manjak FOXO1 i ekspresija mTORC1 uzrokuju promjene i u lipidnoj kompoziciji sebuma što dalje potiče upalu (31, 32, 49-53).

Zaključno se smatra da bi prehrana manjeg kalorijskog unosa, s manje rafiniranih ugljikohidrata, zasićenih i trans masnih kiselina, mesa i mliječnih proizvoda te veće količine voća, povrća, vlakana i  $\omega$ 3masnih kiselina mogla imati pozitivan učinak na patogenezu akne. Nedavni dokazi ukazuju i na moguće blagotvorno djelovanje pantotenonske kiseline (54).

### **3.6.2 Crijevna mikroflora-mozak-koža**

Davne 1930. godine znanstvenici John H. Stokes and Donald M. Pillsbury iznijeli su teoriju o povezanosti emotivnih stanja te depresije ili anksioznosti i kroničnih upalnih stanja kože s narušenim funkcionalnim integritetom i mikroflorom crijeva. Tada su u terapiji predložili probiotike s kulturom *Lactobacillus acidophilusa* i ulje jetre bakalara koje je bogato  $\omega$ 3 masnim kiselinama (55, 56). U novijim studijama njihova teorija ponovno je uzeta na razmatranje. Smatra se da bi psihološki stres, sam ili u kombinaciji s prehranom koja podrazumijeva veliki unos masnoća i prerađene hrane visokog glikemijskog indeksa i malim udjelom vlakana mogli uzrokovati poremećenu pomicnost crijeva i narušiti profil crijevne mikrobiote. Gubitak normalne mikroflora, posebice redukcija *Bifidobacterium* kulture, ali i *Lactobacillus*, uzrokuje propusnost crijeva i ulazak endotoksina u sistemski krvotok.

Endotoksemija će uzrokovati upalu, oksidativni stres, porast tvari P, porast tkivnih lipida i smanjenu inzulinsku osjetljivost. U pacijenata s genetskom predispozicijom za akne ova kaskada mogla bi dodatno povećati produkciju sebuma i uzrokovati egzacerbaciju akne i psihološki distress, čime se zatvara začarani krug (55, 56). Akne nije bolest gastrointestinalnog trakta, ali njegov doprinos u patogenezi akne vrijedan je razmatranja.

### **3.6.3 Stres**

Kronični stres narušava homeostazu organizma i čimbenik je u razvoju brojnih bolesti, a djelovanje ostvaruje na gotovo sve organe putem centralnih i perifernih mehanizama koji uključuju složenu mrežu hormona i neuropeptida (36). Isto tako stres je jedan od ključnih faktora u nastanku brojnih dermatozata i ima ulogu u indukciji ili egzacerbaciji postojeće akne. U patogenezi akne psihološki stres putem HPA osi sistemski povećava proizvodnju adrenalnih androgena, a u pilosebacealnoj jedinici potiče lučenje neuropeptida iz živčanih završetaka kao što su CRH, MSH i tvar P. Također sebociti posjeduju vlastite mehanizme za sintezu neuropeptida. Lokalna produkcija neuropeptida stimulira lučenje citokina, utječe na produkciju i kompoziciju sebuma te potiče steroidogenezu u sebocitima time pogoršavajući akne. Tvar P se otpušta i u crijevnim živčanim završecima te se njena koncentracija može uvrstiti u isprepletenost psihološkog stresa, prehrane, mikrofle crijeva i akne. Stres također može prolongirati proces cijeljenja rane važan u mehanizmu nastanka ožiljaka. (37, 39). Brojni autori govore o povezanosti stresa i akne (57-59), dok drugi ističu važnost sposobnosti pojedinca da tolerira stres (37).

### **3.6.4 Premenstrualna pojava akne i komedogeni učinci kozmetike**

Skлонost perzistiranja akne nakon 25. godine češća je u žena. Akne u odrasloj životnoj dobi pokazuju varijacije u patogenetskim mehanizmima i kliničkoj prezentaciji u odnosu na adolescentne akne. Obično su uvjetovane genetskom predispozicijom, a znatan čimbenik u patogenezi su stres, hormonske promjene u menstrualnom ciklusu, upotreba

komedogene kozmetike i izloženosti sunčevom zračenju (58, 59). U kliničkoj slici perzistentne akne dominiraju upalne lezije na obrazima i donjoj polovici lica (58). Više od polovina žena će premenstrualno iskusiti pogoršanje akne (33). Međutim komedogeni učinci kozmetike manifestiraju se kao posebna vrsta akne "acne cosmetica" a karakterizirane su nastankom zatvorenih komedona, rjeđe upalnih papula ili pustula (2).

### **3.6.5 Sunce i akne**

Rašireno je mišljenje da dolazi do poboljšanja kliničke slike akne u ljetnim mjesecima što navodi na razmišljanje o ulozi fototerapije u liječenju akne (UVA/UVB, plavo-crveno svjetlo). Iako fototerapija može imati pozitivne učinke na akne, njena primjena u praksi zasada je ograničena. Dok neke studije govore kako fototerapija ne povećava produkciju proupalnih citokina i sebuma u akne i može antimikrobno djelovati na *C.acnes*, (50, 61) druge govore suprotno i sunčevom svjetlu priznaju jedino efekt kamuflaže zbog tamnjenja tena (62, 63). Štoviše, smatra se da UV zračenje pogoduje lipidnoj peroksidaciji skvalena i nastajanju skvalen peroksida koji ima komedogeno djelovanje (7, 64, 65). Antioksidansi kao što su vitamini A, C i E te njihovi kofaktori kao cink i selenij mogli bi pridonijeti zaštiti kože no potrebne su studije da bi se dokazao njihov učinak na akne (64). Također utjecaj sunčeva zračenja potrebno je promatrati u okviru klime koja doprinosi razlikama u rezultatima istraživanja te izrazito vruća i vlažna tropska ljeta pogoduju nastanku akne (64,1-3). Malo je dokaza koji bi potvrdili jednu ili drugu tvrdnju o utjecaju sunčeva svjetla na akne no ne smije se zanemariti negativan utjecaj pretjerane izloženosti suncu u vidu pojave kožnih karcinoma.

### **3.6.6 Pušenje**

Smatra se da postoji pozitivna povezanost akne i broja popušanih cigareta. Iako točan patogentski mehanizam nije poznat, mogao bi uključivati indukciju oksidacijskog stresa ili upale te sporije zacjeljivanje. Međutim akne lezije u pušača imaju karakterističan izgled, a to su neupalne atipične postadolescentne akne (APAA) (12, 66).

#### **4. PATOLOGIJA**

Patohistološki lezija akne počinje u infrainfundibulumu kao mikrokomedon. Mikrokomedon je karakteriziran blago distendiranim folikulom i stanjenim folikularnim zidom. Folikularna šupljina je sužena i ispunjena oljuštenim keratinocitima (1,3). Formirani komedoni mogu biti otvoreni i zatvoreni. U zatvorenim komedonima otvor folikula je sužen, a folikul proširen te ispunjen eozinofilnim staničnim debrisom, dlakama i bakterijama. Otvoreni komedon ima široki otvor na površini kože, folikul je još više proširen i sadržava kompaktniji keratin (1,3). Kada sadržaj folikula počne prolaziti kroz edematozni folikularni zid u perifolikularnom dermisu dolazi do upalne reakcije. Daljnjim širenjem folikularni zid može rupturirati, a imunogenični sadržaj folikula će u dermisu uzrokovati snažan upalni odgovor (1). U pokušaju ograničavanja širenja upale slojevi stanica formirat će ovojnica. Potpuna i valjana enkapsulacija prividno će zadržati upalni infiltrat u folikulu. Međutim enkapsulacija najčešće nije potpuna i mogu nastajati daljnje rupture koje vode u multikanalne traktove (3). Nakon upale započinje proces cijeljenja rane koji može rezultirati ožiljkom (1).

#### **5. REZOLUCIJA AKNE I MEHANIZMI NASTANKA OŽILJAKA**

Infrainfundibularni upalni procesi u akne mogu u konačnici dovesti do ruptуре folikula i nastanka perifolikularnog apscesa. Takav poremećaj strukture kože stimulirat će složeni proces cijeljenja rane koji prolazi kroz tri faze, a to su upala, stvaranje granulacijskog tkiva te remodelacija matriksa (67, 68). Upala ima značajnu ulogu u težini kliničke slike ožiljaka. U bolesnika koji su skloni nastanku ožiljaka u ranim lezijama pronađen je manji broj CD4+ stanica (67). Također u bolesnika s ožiljcima potvrđen jači upalni odgovor, sporiji i duljeg trajanja. (68). U upali su aktivne brojne stanice kao što su granulociti, makrofagi, neutrofil, trombociti i fibroblasti te one pripremaju područje za stvaranje granulacijskog tkiva. Granulacijski tkivo čini rahlo vezivo i novostvorene kapilare, a neutrofil se zamjenjuju monocitima/makrofagima. Makrofagi luče hormone rasta koji stimuliraju proliferaciju

fibroblasta i proizvodnju kolagena. Proces proizvodnje kolagena počinje između tri do pet dana nakon nastanka upale. Aktivnost metalproteinaza u ekstracelularnom matriksu definirat će količinu uloženog kolagena i konačni izgled ožiljka kao atrofični ili hipertrofični (68). U 80-90% slučajeva destrukcija kolagena rezultira atrofičnim ožiljcima kao što su *icepick*, *boxar* ili *rolling* (slika 1.). Ne toliko često mogu nastati i keloidni ožiljci (67).

Klinički rezolucija akne osim ožiljcima može rezultirati i postupalnim dispigmentacijama koje uključuju eritem ili hiperpigmentaciju. Postupalni eritem (eng. *postinflammatory erythema* - *PIE*) češće zaostaje u pojedinačnu svjetlije kože, a postupalne hiperpigmentacije (eng. *postinflammatory hyperpigmentation* - *PIH*) u pojedinačnu tamne kože. PIE zaostaje uslijed mikrovaskularne dilatacije u cijeljenju rane (slika 1.) (67, 69). PIH nastane kada upalom oštećeni keratinociti oslobađaju velike količine melanina kojeg makrofagi u gornjem sloju dermisa fagocitiraju te nastaje sivkasti odsjaj kože (70). Dispigmentacije će s vremenom nestati što ih razlikuje od pravih ožiljaka (69).



**Slika 1. Atrofične ožiljne promjene (lijevo) i PIE (desno)**

*Izvor: Prpić Masari L, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka*

## 6. KLINIČKA SLIKA

Distribucija akne odgovara područjima kože s najgušće raspodijeljenim i najvećim žlijezdama lojnicama, a to su lice, leđa, prsa i ramena (71). Iako jedan tip lezije može dominirati kliničkom slikom akne, obično je prisutno više različitih tipova. Lezije koje su se dugo smatrale neupalnima su komedoni. Danas je potvrđeno da je upala prisutna već u mikrokomedonima te ih stoga nije potpuno ispravno nazivati neupalnima iako kliničke manifestacije upale nisu vidljive. Klinički manifestni komedoni mogu biti zatvorenog i otvorenog tipa. Otvoreni komedoni su ravne ili lagano uzdignute lezije sa tamnim centrom u folikularnom otvoru. Tamno središte čini zgusnuti keratin i lipidi, a za boju je odgovoran melanin. Zatvoreni komedoni teže se vizualiziraju, lagano su uzdignuti i blijedi, veličine oko 1mm te nemaju klinički vidljiv otvor. Bolje će se vidjeti ukoliko se koža rastegne ili osjetiti pod prstima (slika 2.) (1, 3).



**Slika 2. Otvoreni komedoni (lijevo) i zatvoreni komedoni (desno)**

*Izvor: Prpić Masari L, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka*

Kada dođe do inflamacije zatvorenog komedona i/ili ruptуре folikularnog zida nastaju klinički vidljive upalne lezije, odnosno papule, pustule ili noduli (72). Papule su eritematozna uzdignuća obično veličine od 1 do 5 mm, najviše do 10mm, dok su pustule veličine kao i papule, ali ispunjene bijelim, sterilnim gnojem (Slika 3.) (1). Noduli su tvrdi i bolni čvorovi veličine jednog do nekoliko centimetara koji mogu fluktuirati, a između njih mogu se formirati sinusi (slika 3.). Cijeljenjem takvih lezija nastaju devastirajući kozmetički efekti i ožiljci (2). S obzirom na prevagu komedona, papulo-pustula te bolnih čvorova i sinusa razlikujemo četiri klinička stadija akne, odnosno akne komedonike, papulopustulozne akne, nodularne akne i akne konglobate. Dok se kod akne komedonike vide brojni komedoni i pokoja papula i pustula kod papulopustuloznih akni dominiraju papule i pustule. Akne konglobate su rijetki teški oblik akne koji se najčešće javlja u odraslih muškaraca, a obilježene su gnojnim, hemoragičnim nodulima i umreženim sinusima. Lezije zahvaćaju i gornje udove i trup često sežući u glutealnu regiju (2, 71, 73).



**Slika 3. Papulopustulozne lezije (lijevo) i nodularna lezija (desno)**

*Izvor: Prpić Masari L, Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka*

## **7. LABORATORIJSKI NALAZI**

U pacijenata s akne u svrhu dijagnostike nije potrebno raditi laboratorijske nalaze osim pri sumnji na hiperandrogenizam. U tom slučaju može se mjeriti serumski dihidroepiandrostenon sulfat (DHEAS), totalni testosteron, slobodni testosteron, te omjer luteinizirajućeg i folikulo-stimulirajućeg hormona (LH/FSH omjer) (3). Testirati se mogu i vrijednosti prolaktina, SHGB te androstendiona (2). Testiranje se treba obaviti u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa. Temeljem povišenih DHEAS vrijednosti može se posumnjati na adrenalnu kongenitalnu hiperplaziju ili adrenalni tumor. Povišeni slobodni testosteron ili FSH/LH omjer mogu ukazivati na sindrom policističnih jajnika, dok značajnije povišeni testosteron može ukazivati i na tumor jajnika (3).

## **8. DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

Dijagnoza akne postavlja se temeljem kliničke slike, a pripomoći mogu i dob nastanka kao i pozitivna obiteljska anamneza. Iako jedna vrsta lezije može dominirati kliničkom slikom, često je prisutan miješani nalaz aktivnih lezija poput komedona, pustula, papula i nodula i pasivnih lezija poput dispigmentacija i ožiljaka na području lica, leđa i prsiju (1,3). Diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir folikulitis, pseudofolikulitis barbae, rosaceu, perioralni dermatitis, hiperplaziju žlijezde lojnice, hidradenitis supurativu, lupus miliaris disseminatus faciei te brojne druge akneiformne poremećaje (1,3).



## 9. LIJEČENJE

U liječenje akne primjenjuju se kako preparati za lokalnu primjenu tako i sustavni antibiotici, oralni kontraceptivi i antiandrogeni te retinoidi.

### 9.1 Lokalna terapija akne

Najčešće korišteni bezreceptni lokalni pripravci u liječenju akne su beta-hidroksi i alfa-hidroksi kiseline, dok u receptne pripravke spadaju antibiotici, azelaična kiselina, benzoil peroksid i lokalni retinoidi. Lokalna terapija primjenjuje se za liječenje akne komedonike te blažih oblika papulopustuloze akne (71).

#### 9.1.1 Salicilna kiselina

Salicilna kiselina je beta hidroksi-kiselina koja se koristi u postotku 0.5-5% za liječenje blagog oblika akne komedonike. U većoj koncentraciji, od 30% ili 50%, koristi se u kemijskom pilingu kože čime se postiže kozmetička korekcija ožiljaka. Salicilna kiselina djeluje keratinolitički, odnosno omekšava stratum korneum, otapa dezmosome te time smanjuje adheziju korneocita i vodi u bržu ekfolijaciju rožnatog sloja. Smatra se da salicilna kiselina može ostvariti dodatni učinak zbog svog lipotropnog svojstva koje joj omogućuje da proдре u žlijezdu lojnicu te u sebocitima putem AMPK/SREBP1 signalnog puta smanjuje lipogenu. Nadalje smatra se da svoje blago protuupalno djelovanje ostvaruje inhibirajući NFkB signalni put te da djeluje antiproliferativno inducirajući apoptozu sebocita (74).

#### 9.1.2 Azelaična kiselina

Azelaična kiselina je dikarboksilna kiselina koju proizvodi gljiva *Malassezia furfur* poznata i kao *Pityrosporum ovale*. Primjenjuje se kao 20% krema u liječenju akne komedonike i blage do umjerene papulopustulozne akne kao i u pacijenata tamne kože jer pomaže posvijetliti PIH (71, 75-77). Djeluje antimikrobno na *C. acnes* i *S. epidermidis* te protuupalno, a antiproliferativnim učinkom na keratinocyte normalizira keratinizaciju kože

(78). Na PIH djeluje kompetitivnom inhibicijom tirozinaze koja pretvara tirozin u melanin i direktnim citotoksičnim djelovanjem na melanocyte (77). Azelaičnu kiselina je sigurna i dobro podnošljiva te ne inducira *C.acnes* rezistenciju. Nuspojave su najčešće blage i prolaznog karaktera, a često ili vrlo često uključuju svrbež, peckanje, crvenilo, suhoću i ljuštenje kože, bol, gubitak boje kože te iritaciju na mjestu primjene (78).

### **9.1.3 Lokalni antibiotici**

Najčešće korišteni lokalni antibiotici u liječenju akne su klindamicin i eritromicin (1-3). Mogu se naći u obliku 1-4%tnih krema, gelova, losiona, otopina ili obloga (1-2, 79). Mogu se koristiti za liječenje blage do umjerene papulopustulozne akne, a na komedone imaju ograničeno djelovanje (71, 79).

Kako bi se izbjegla rezistencija *C.acnes* uputno ih je kombinirati s benzoil peroksidom (1-3). Kombinacija klindamicina i benzoil peroksida posjeduje snažna antibakterijska i blaga keratolitička svojstva te postiže bolji klinički učinak nego primjena antibiotske monoterapije (2, 81).

Antibiotici dovode do redukcije *C.acnes* u folikulu te djeluju protupalno. Vežanjem za podjedinicu ribosoma blokiraju sintezu proteina te time ostvaruju bakteriostatsko djelovanje. Također inhibiraju sintezu lipaze koju luči *C.acnes* na taj način smanjujući proizvodnju proupalnih slobodnih masnih kiselina i glicerola kojeg bakterija koristi kao susstrat za rast. Nadalje inhibiraju aktivaciju komplementa i umanjuju kemotaksiju neutrofila (79, 80).

Najčešća nuspojava lokalnih antibiotika je suhoća kože, a rijetko i vrlo rijetko postoji mogućnost nastanka gram-negativnog folikulitisa, neuromišićne blokade i pseudomembranoznog kolitisa (79).

#### **9.1.4 Benzoil peroksid**

Benzoil peroksid snažan je oksidirajući agens, dobiven iz klorhidroksikinolina, nusproizvoda ugljenog katrana. Koristi se u obliku kupki, pjena, krema, gelova i losiona, a dostupan je u koncentracijama od 2.5%, 5% i 10% (1-3).

Učinkovitost benzoil peroksida može se unaprijediti ukoliko se koristi u fiksnim kombinacijama s topičkim antibioticima ili topičkim retinoidima (82). Stoga se zbog blagog keratinolitičkog djelovanja benzoil peroksid može koristiti za komedone, a prema EDF (European Dermatology Forum) preporukama u fiksnim kombinacijama s adapalenom ili topikalnim antibiotikom primarni je izbor u terapiji blage do umjerene papulopustulozne akne. Može se koristiti i uz sistemske retinoide ili antibiotike te u terapiji održavanja (71).

Benzoil peroksid djeluje antimikrobno, protuupalno i keratinolitički te pospješuje cijeljenje rane. Bakteriostatsko i moguće baktericidno djelovanje očituje se u brzom redukciji *C.acnes* u folikulu i na površini kože. Posljedično se smanjuje lipoliza i razina slobodnih masnih kiselina u folikulu. Učinak ostvaruje produkcijom slobodnih kisikovih radikala koji oksidiraju proteine stanične membrane bakterije te za razliku od antibiotika ne uzrokuje rezistenciju. Nadalje inhibira produkciju reaktivnih kisikovih vrsta (eng. *reactive oxygen species* - ROS) iz neutrofila, djeluje toksično na neutrofile i smanjuje otpuštanje proupalnih citokina (81).

Nuspojave benzoil peroksida uključuju suhoću i osjećaj napetosti kože, ljuštenje, pečenje, svrbež te blagi eritem. Benzoil peroksid povećava osjetljivost na sunce pa je stoga uputno koristiti proizvode za zaštitu od sunca. Uz to posjeduje svojstvo izbjeljivača, pa može izbijeliti odjeću ili posteljinu (81).

### 9.1.5 Lokalni retinoidi

Retinoidi su prirodne i sintetičke tvari koje aktiviraju retinoidne nuklearne receptore, RAR i RXR. (83). Lokalni retinoidi u primjeni su za akne komedonike i blage do umjerene papulopustulozne akne, a u kombinaciji sa sistemskom terapijom mogu se koristiti i u težih oblika akne i u terapiji održavanja (71).

Retinoidi posjeduju snažna keratinolitička djelovanja, a razlikuju se u stupnju iritacije koju će izazvati. Retinoidi reguliraju proliferaciju i diferencijaciju keratinocita te oslabljuju koheziju čime se normalizira keratinizacija folikula, smanjuje okluziju i formacija komedona (83-85). Osim keratinolitički djeluju i protuupalno na način da blokiraju TLR receptore, leukocitnu migraciju i AP1 signalni put čime se smanjuje proizvodnja proupalnih citokina (85). Navedeno dovodi do nastanka aerobnijeg mikrokoliša koji ne pogoduje rastu *C.acnes*. Također ubrzavaju rezoluciju PIHa disperzijom melaninskih granula te umanjuju ožiljkavanje stimuliranjem fibroblasta na proizvodnju prokolagena i umanjivanjem aktivnosti metaloproteinaza blokadom AP1 signalnog puta (84-87). Nadalje zbog povećavane permeabilnost kože olakšavaju penetraciju drugih preparata u kožu, tako da se za bolji učinak mogu kombinirati s antimikrobnim topičkim preparatima (84).

U liječenju akne koristi se sve trans-retinoična kiselina odnosno tretionin koji je derivat vitamina A. Može se naći u obliku kreme, gelova i otopina u koncentracijama od 0.025%, 0.05% i 0.1% (83). Tretionin direktno aktivira RAR receptore i indirektno RXR receptore konverzijom u 9-cis retinoičnu kiselinu (87). Osim diferencijacije keratinocita putem aktivacije receptora za čimbenik rasta epidermisa (eng. *epidermal growth factor receptor* – *EGF-R*) dovodi i do proliferacije suprabazalnih keratinocita, zadebljanja epidermisa i ljuštenja rožnatog sloja (83, 87). Od nuspojava tretionin uzrokuje česte lokalne iritacije, ljuštenje, crvenilo i suhoću kože (1).

Adapalen je sintetički derivat naftoične kiseline, a dostupan je u 0.1% i 0.3% koncentraciji kao krema ili gel te postoji i u fiksnoj kombinaciji s benzoil peroksidom (85, 86, 90). Adapalen ima najbolju podnošljivost s najmanje nuspojava, kemijski je stabilniji i lipofilniji nego tretionin i može postići veće koncentracije u pilosebacealnoj jedinici (84, 88). Selektivni je agonist RAR $\gamma$  i RAR $\beta$  receptora, a unatoč boljoj podnošljivosti posjeduje slabije komedolitičko djelovanje nego tretionin (1, 88).

Tazaroten je sintetički acetilenični retinoid, a osim za akne koristi se u liječenju psorijaze (87). Dostupan je u 0.05% i 0.1% koncentraciji kao krema. Aktivni metabolit tazarotena slično kao i adapalen djeluje na RAR $\gamma$  i RAR $\beta$ , međutim uzrokuje histološke promjene kao i tretionin te ostvaruje snažniji učinak u liječenju akne, ali i jaču iritaciju.

Novi topiklani retinoid za liječenje akne, trifaroten, pušten je na američko tržište 2019. godine, a dolazi u obliku 0.005% kreme. Trifaroten se selektivno veže za RAR $\gamma$  te se smatra da će u kliničkoj praksi postizati bolju učinkovitost od svoji prethodnika s manje nuspojava (91).

U prva tri do četiri tjedna korištenja topičkih retinoida moguće je privremeno pogoršanje zbog evolucije postojećih mikrokomedona (1). Najčešće nuspojave u prva dva tjedna terapije uključuju crvenilo, ljuštenje kože, suhoću i svrbež koje se nakon uspostave normalne keratinizacije smanjuju (83). Stanjeni stratum corneum i kožne iritacije mogu povećati osjetljivost na sunce te je potrebno koristiti proizvode za zaštitnim faktorom od sunca (1). Uz to, retinodi su fotolabilni te kako ne bi došlo do njihove fotoinaktivacije uputno ih je nanositi navečer (83, 87). Sistemske retinodi imaju teratogeno djelovanje te iako epidemiološke studije ne pokazuju povećani rizik za porodne defekte pri korištenju tretionina, primjenu topičkih retinoida uputno je izbjegavati u trudnoći (1).

## 9.2 Sistemska terapija

Sistemsko liječenje akne obuhvaća primjenu sistemskih antibiotika, hormonalne terapije i antiandrogene te izotretinoina.

### 9.2.1 Antibiotici

Sistemske antibiotici se primjenjuju u liječenju umjerene i umjereno teške papulopustulozne akne u kombinaciji s lokalnom keratinolitičkom terapijom. Najčešće korišteni antibiotici u terapiji akne su tetraciklin i njegovi derivati doksiciklin i miociklin te makrolidi (2).

Tetraciklini se vežu za 30S podjedinicu ribosoma i na taj način inhibiraju sintezu bakterijskih proteina. Redukcijom *C.acnes* dovode do njihove smanjene lipolitičke aktivnosti i smanjene produkcije slobodnih masnih kiselina (3). Ostvaruju i nespecifično protuupalno djelovanje (1,2). Nuspojave tetraciklina uključuju gastrointestinalne tegobe, vaginalnu gljivičnu infekciju, fototoksičnost i porast intrakranijskog tlaka. Tetracikline treba uzimati na prazan želudac, jedan sat prije jela ili dva sata poslije jela. Budući da uzrokuju odlaganje depozita u zubima djece do devete godine života i trajne diskoloracije zubiju te inhibiraju rast kostiju u fetusu kontraindicirani su u djece, trudnica i dojilja (1, 3).

Makrolidi kao što su eritromicin, azitromicin i klaritromicin djelovanje ostvaruje vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma. U usporedbi s tetraciklinima imaju slabija protuupalna svojstva međutim mogu se koristiti kao alternativni antibiotici u trudnica. Ukoliko za dva do tri mjeseca primjene antibiotika ne dođe do poboljšanja potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti (2, 92, 93). Nedostatci antibiotika uključuju nastanak rezistencije, nuspojave, spori i nepotpuni učinak te stoga i nesuradljivost bolesnika (2).

### **9.2.2 Hormonalna terapija i antiandrogeni**

Akne mogu biti uzrokovane hormonskim poremećajima kao što su policistični ovarijski sindrom te ovarijski ili adrenalni hiperandrogenizam. U takvih bolesnica indicirano je hormonalno liječenje akne. Međutim ovo liječenje ima primjenu i kod žena s normalnim razinama serumskih androgena, a koje doživljavaju teška pogoršanja kliničke slike prije menstruacije ili kod izostanka odgovora na ostale terapijske mogućnosti. Bolesnice kod kojih se postiže dobar odgovor hormonalnom terapijom obično imaju perzistentne papulopustulozne i nodularne lezije koje uključuju donji dio lica i vrat te komedone na čelu i bradi (1). Hormonalna terapija akne podrazumijeva blokatore proizvodnje ovarijskih androgena koji uključuju kombinirane oralne kontraceptive i agoniste gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) te blokatore androgenih receptora koji uključuju spironolakton, ciproteron acetat i flutamid (94-96).

Kombinirana hormonska oralna terapija uključuje estrogensku i progestinsku komponentu. Estrogenska komponenta gotovo je uvijek etinil estradiol, a progestinska često varira. Progestin je uključen kako bi oponirao djelovanje estrogena u razvoju endometrijskog karcinoma, a budući da ostvaruje androgene učinke teži se tome da progestinska komponenta ima nisko ili da uopće nema androgeno djelovanje. Progestini s androgenim djelovanjem koje treba izbjegavati su levonorgestrel i norgestrel, dok slabo androgeno djelovanje imaju norgestim, gestoden i desogestrel (94-96).

Djelovanje estrogena u terapiji akne temelji se na inhibiciji androgenog djelovanja na nekoliko mehanizama. Estrogen negativnom povratnom spregom inhibira izlučivanje LH i FSH, ovulaciju i lučenje ovarijskih androgena. Nadalje estrogen blokira androgene receptore te uz to povećava jetrenu produkciju SHGB i time reducira cirkulirajući testosteron. Djelovanju oralnih kontraceptiva pridonose i progestini koji blokiraju  $5\alpha$ -reduktazu te time sprječavaju nastajanje potentnijih androgena, odnosno DHTa (94-96).

Prilikom korištenja oralnih kontraceptiva povećan je rizik nastanka tromboembolije. Rizik dodatno povećavaju kontraceptivi s visokim dozama estrogena, pušenje i dob iznad 35. godine života. Oralni kontraceptivi su kontraindicirani u trudnoći, kod pacijentica s anamnezom tromboembolije, jetrene bolesti i u pušačica starijih od 35 godina, dok relativne kontraindikacije uključuju dojenje, migrenu, maligna oboljenja, dijabetes i rizik za rak dojke. Oralni kontraceptivi su lijek izbora u pacijentica s PCOS (94-96).

Spironolakton je kompetitivni inhibitor androgenih receptora koji se za njih veže većim afinitetom blokirajući vezanje testosterona i DHTa. Nadalje spironolakton smanjuje sintezu testosterona inhibicijom 17 $\beta$ -HSD enzima te sprječava nastanak DHTa direktnom inhibicijom 5 $\alpha$  reduktaze. Uz navedeno spironolakton povećava SHBG u krvi i time smanjuje razinu cirkulirajućeg testosterona. Uobičajena doza je 50-200mg dnevno, nakon obroka. Nuspojave kao što su impotencija, smanjen libido i ginekomastija ograničavaju primjenu spironolaktona u muškaraca. Osim navedenih nuspojave uključuju i gastrointestinalne tegobe te hiperkalijemiju. Spironolakton je kontraindiciran u trudnoći budući da postoji rizik od feminizacije muškog fetusa i hipospadije. Kombinacija spironolaktona s oralnim kontraceptivima ublažava njegove štetne nuspojave (94-96).

Ciproteron acetat se također kombinira s oralnim kontraceptivima. Inhibira nastanak DHEA iz androstendiona. Nuspojave su gastrointestinalne tegobe, napetost dojki, hepatotoksičnost i feminizacija muškog fetusa. Kontraindiciran je u trudnoći (94-96).

Flutamid je antiandrogeni lijek koji se osim u terapiji akne koristi u terapiji raka prostate, androgene alopecije i hirzuitizma. Nuspojave su mu kao i kod ciproteron acetata. Nedostatci hormonalne terapije uključuju nuspojave, kontraindikacije i neprimjenjivost u muškaraca (94-96).



### 9.2.3 Izotretinoin

Izotretinoin je 13-cis retinoična kiselina koja pri oralnoj primjeni postiže najbolju učinkovitost u liječenju akne. Iako se temeljno primjenjuje za teške oblike akne, sve je češća njena upotreba u liječenju umjerenih oblika pa i blagih oblika akne koji su refrakterne na druge oblike terapije ili uzrokuju nastanak ožiljaka što vodi u negativne psihosocijalne posljedice. Svaka konvencionalna terapija koja u tri mjeseca ne postigne poboljšanje kliničke slike treba biti promijenjena (71, 97).

Izotretinoin učinak ostvaruje djelovanjem na sva četiri glavna patogenetska mehanizma nastanka akne. Uzrokuje smanjenje i atrofiju žlijezda lojnica, redukciju u proizvodnji sebuma za 90%, normalizira keratinizaciju folikula te smanjuje komedogenu za 80%. Smanjena produkcija sebuma i normalizacija keratinizacije mijenjaju mikrookoliš čime se smanjuje broj *C. acnes* bakterija koje su ovisne o anaerobnom okolišu i hidrolizi triglicerida. Ovime se smanjuje razina proupalnih tvari u pilosebacealnom folikulu (2).

Izotretinoin je jedini lijek koji će dovesti do potpune remisije u gotovo svih slučajeva i u velike većine remisija će biti dugovječna ili u trajanju od nekoliko mjeseci do godina. U većine bolesnika lučenje sebuma vraća se u normalu nakon dva do četiri mjeseca od prestanka liječenja izotretinoinom te se dugovječnost remisije ne može u potpunosti objasniti dosad poznatim mehanizmom djelovanja izotretinoina. (2, 97-100)

Izotretinoin se uzima u dozi od 0.5-1.0 mg/kg tjelesne mase na dan *per os*, a 2.0 mg/kg mogu uzimati bolesnici s teške akne koje opsežno zahvaćaju trup. Preporučeno trajanje terapije je od 16 do 20 tjedana, međutim može biti i duže u ovisnosti o težini kliničke slike. Totalna kumulativna doza koja se treba postići iznosi 120-150 mg/kg tjelesne mase. Niže doze izotretinoina od preporučene u 40% slučajeva će uzrokovati povratak bolesti. Također u prvim tjednima terapije moguće je prolazno pogoršanje kliničke slike koje

prolazi u roku sedam do deset dana bez prilagodbe doze. Gotovo dvostruko bolja apsorpcija izotretinoina se postiže ako se lijek uzima uz masni obrok. Otprilike 10% bolesnika zahtijeva drugu kuru liječenja izotretinoinom. Slabiji odgovor na terapiju izotretinoinom zabilježen je u bolesnika mlađih od 16 godina s teškim oblikom akne, u bolesnika čije su akne posljedica endokrinoloških abnormalnosti te u žena s blagom kliničkom slikom akne. Učinci izotretinoina mogu biti prisutni i do šest mjeseci nakon prestanka uzimanja terapije, te se stoga prije započinjanja novog kruga liječenja izotretinoinom treba pričekati minimalno dva do tri mjeseca (97).

Izotretinoin ima snažan teratogeni učinak u ljudi te vrlo često izaziva teške i po život opasne urođene mane. Kontraindiciran je u trudnica i u svih žena reproduktivne dobi, osim ako su zadovoljene sve mjere sprječavanja trudnoće. Stoga prilikom uzimanja izotretinoina bolesnica je obvezna koristiti najmanje jednu visokoučinkovitu metodu kontracepcije ili dvije komplementarne metode jedan mjesec prije početka terapije, za vrijeme terapije i mjesec dana nakon završetka terapije. Također potrebno je izvršiti test na trudnoću koji mora biti negativan kako bi se započela terapija, a testove je uputno ponavljati jednom mjesečno i tijekom terapije. Na muško sjeme izotretinoin nema učinka, ali se muške bolesnike treba upozoriti da ne dijele lijek sa ženskim partnericama. Teratogeno djelovanje uključuje abnormalnosti središnjeg živčanog sustava kao što su hidrocefalus i mikrocefalija te abnormalnosti vanjskog uha, srčane anomalije, facijalne dismorfije, anomalije očiju i abnormalnosti timusa (97-100).

Nuspojave izotretinoina su opsežne te je stoga tijekom terapije potrebno provoditi redovite laboratorijske kontrole koje uključuju krvnu sliku, jetrene parametre, lipidogram, kreatin kinazu (CK) i C-reaktivni protein (CRP). Vrlo česte nuspojave izotretinoina uključuju pruritus, eritemski osip, dermatitis, heilitis, suhoću kože i sluznica, lokalizirane ekfolijacije, osjetljivost kože, artralgijske, mijalgije, bolove u leđima naročito u djece i adolescenata,

povišene vrijednosti transaminaza te povišene vrijednosti triglicerida u krvi i snižene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće. Moguće je i isušivanje sluznice oka, smanjena prozirnost rožnice, oslabljen noćni vid, keratitis te nepodnošenje leća. Nakon nekoliko godina primjene vrlo visokih doza izotretinoina za liječenje poremećaja keratinizacije u nekih su bolesnika primijećene promjene na kostima, kao što su preuranjeno zatvaranje epifiza, kalcifikacija tetiva i ligamenata te nastanak difuzne idiopatske skletalne hiperostoze (DISH). Uz primjenu izotretinoina s tetraciklinima zabilježana je pojava benigne intrakranijalne hipertenzije koja se prezentira glavoboljom, mučninom i povraćanjem, poremećajima vida i edemom papile očnog živca te zahtjeva prestanak liječenja izotretinoinom. U rijetkim slučajevima izotretinoin može uzrokovati alergijske reakcije. Izotretinoin se može povezati i s nastankom upalnih bolesti crijeva. U bolesnika liječenih izotretinoinom prijavljeni su depresija, pogoršanje depresije, anksioznost, sklonost agresiji, promjene raspoloženja, psihotični simptomi te vrlo rijetko suicidalne misli, pokušaji samoubojstva i samoubojstvo (100). Stoga lijek treba izbjegavati u pacijenata s anamnezom depresije i pravovremeno prekinuti terapiju ukoliko se uoče novonastali znakovi psihičkih poremećaja. Vodeći se navedenim nuspojavama, osim u trudnica, izotretinoin je kontraindiciran i u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, s izrazito povišenom razinom masnoća u krvi, s hipervitaminozom A te u bolesnika koji se istodobno liječe tetraciklinima. Izotretinoin ne utječe na bubrežnu funkciju te se stoga može primjenjivati u bubrežnih bolesnika (97-99).

## 10. RASPRAVA

Acne vulgaris je upalna bolest koja zahvaća pilosebanelu jedinicu. Etiologija je multifaktorijska, a patogeneza kompleksna te se pokušavaju utvrditi uzročno-posljedične povezanosti koje bi u konačnici omogućile razvoj učinkovite i neškodljive terapije. Dugotrajno neliječeno stanje dovest će do ožiljavanja i psihosocijalnih posljedica. Brojne studije istraživale su psihosocijalni učinak i kvalitetu života bolesnika s akne. Akne su nedvojbeno povezane s depresijom i anksioznim poremećajima te smanjenom kvalitetom života, što ne mora korelirati s težinom kliničke slike već s vlastitim doživljajem bolesti (100-106). Lice je nezamjenjivi dio tijela kojim osoba percipira svijet oko sebe, sudjeluje u komunikaciji i ostvarivanju povezanosti i intimnih odnosa s drugim bićima te ekspresiji vlastitih emocija. Akne mijenjaju fizički izričaj osobe, čine ju ranjivijom prema okolini i narušavaju samopouzdanje. Iako uspješna terapija akne može dovesti do ublažavanja psiholoških posljedica katkad dugotrajnost akne može dovesti do nastanka ožiljaka koje postanu nova briga bolesnika i/ili do trajno narušene percepcije osobe te se ona unatoč licu bez akne lezija i dalje može osjećati kao da su prisutne.

Bolesnici često ne poimaju akne kao kroničnu bolest, ali je katkad potrebno doista puno strpljenja prije nego li se ustanovi terapija koja će trajno pomoći bolesniku. Najveće zadovoljstvo postiže liječenje izotretinoinom zbog brzo vidljivog učinka, potpunog nestanka akne lezija i najmanje učestalosti recidiva, dok ostala lokalna ili sistemska terapija rjeđe ostvaruju potpuni nestanak akne lezija, a nakon prestanka primjene lijeka često dolazi do recidiva. Nedostatak izotretinoina je opsežnost nuspojava, stoga je cilj je razviti lijek koji bi učinkovito i dovoljno brzo djelovao na glavne poznate patogenetske mehanizme u akne bez da uzrokuje nuspojave koje dovode do smanjene suradljivosti bolesnika.

Osim razvoja lijeka ne smije se zanemariti stavljanje naglaska na zdravi način života. Način života koji obuhvaća zdravu prehranu, tjelesnu aktivnost, socijalizaciju i učenje

tehnika za suočavanje sa stresom koji je u modernom načinu življenja neizbježan osnažit će sposobnost bolesnika da prihvati trenutno stanje te da unatoč njemu živi ispunjeno. Način života ključ je za motiviranost, suradljivost, strpljivost i ustrajnost bolesnika u pronalaženju zajedničkog rješenja sa svojim liječnikom. Novije studije ponovno nastoje sagledati bolesnika kao neodvojivu cjelinu koju čini sa svojom okolinom, tijelom i umom, a izbjegava se fokus na izoliranu bolest. Iako promjene u načinu života neće dovesti do trenutnog poboljšanja kliničke slike akne, svakako mogu pozitivno djelovati na ishod bolesti i ublažavanje negativnih psihosocijalnih efekta koji su prva pratilja dugotrajne akne.

## 11. ZAKLJUČCI

1. Akne vulgaris je multifaktorijalna bolest složene etiopatogeneze i karakteristične kliničke slike
2. U etiopatogenezi akne uz genske čimbenike osnovnu ulogu imaju folikularna hiperkeratinizacija, pojačana produkcija sebuma i bakterija *C.acnes* koji dovode do upale pilosebacealne jedinice
3. Razlikuju se četiri klinička stadija akne, odnosno akne komedonike, papulopustulozne akne, nodularne akne i akne konglobate
4. Kompleksnost i isprepletenost raznih egzogenih i endogenih čimbenika te nepostojanje jednog uzroka bolesti odražava se na otežano pronalaženje učinkovitog lijeka
5. Ovisno o težini akne primijenjuje se lokalna terapija keratinoliticima i lokalnim antibioticima za akne komedonike i blaže oblike papulopustulozne akne dok su za teže papulopustulozne akne, nodularne akne i akne konglobate rezervirani sustavni antibiotici, antiandrogeni i retinoidi
6. Retinoidi su danas lijekovi najvećeg potencijala, ali se sagledava i uloga prehrane i životnog stila u liječenju akne
7. Potreba za novim učinkovitim lijekom postoji sve dok se bolesnici ne prestanu susretati s kronicitetom i psihosocijalnim posljedicama akne

## 12. SAŽETAK

Acne vulgaris je kronična upalna bolest multifaktorijalne etiologije koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu. Karakteristično razdoblje oboljevanja od akne je adolescencija uz sve češće perzistiranje ili pojavu akne u odrasloj životnoj dobi. Etiopatogenaza akne je kompleksna, uključuje interakciju brojnih endogenih i egzogenih čimbenika, a glavni mehanizmi nastanka podrazumijevaju seboreju, hiperkeratinizaciju, upalu i *C. acnes* bakteriju. Klinička slika akne može varirati od blage do teške, karakterizira je raznovrsnost lezija koje uključuju komedone, papule, pustule i nodule te ožiljke i dispigmentacije. U terapiji se trenutno najboji učinak postiže izotretinoinom, ali nedostatak su mu ospežne nuspojave. Od 2019. godine u primjeni je novi topički retinoid, trifaroten. Konstantni napori ulažu se u razvoj lijeka visoke učinkovitosti i dobre podnošljivosti. Dugotrajne akne i ožiljci nerijetko imaju negativne psihosocijalne posljedice na osobu te postoji nužda za učinkovitim i pravovremenom terapijom.

Ključne riječi: acne vulgaris, etiopatogeneza, klinička slika, liječenje

### **13. SUMMARY**

Acne vulgaris is a chronic, inflammatory disease with a multifactorial etiology which affects the pilosebaceous unit. The characteristic period of the appearance of acne is during adolescence, with the disease persisting and becoming more common in the adult life. Acne have a complex etiopathogenesis which includes interaction of many endogenous and exogenous factors, and the most important mechanisms of acne pathogenesis are seborrhea, hyperkeratinization, inflammation and the *C. acnes* bacteria. Clinical presentation of acne can vary from a mild to a severe form, and it is characterised by different lesions such as comedones, papules, pustules, nodules, scars and hyperpigmentation. The best effect in the treatment of acne currently has isotretinoine, but its downside are extreme side effects. In 2019 a new topical retinoid, trifarotene, was introduced into the treatment. Constant effort is invested into the research of medication with a high level of effectiveness and good tolerance. Long term acne and scarring often have negative psychosocial consequences for the person experiencing them and an effective treatment is required.

Key words: acne vulgaris, etiopathogenesis, clinical presentation, treatment



## 14. LITERATURA

1. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. London: Mosby Elsevier; 2003. p. 532-543.
2. Simpson NB i Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. U: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Text Book of Dermatology*. 7th ed. Blackwell Science; 2004. Poglavlje 43, 1-7.
3. Zaenglien AL, Diane MT. Diseases of the sebaceous glands. U: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. Vol.1. New York: McGraw-Hill 2008; p. 690-703.
4. Sundberg JP, Nanney LB, Fleckman P, King LE. Skin and Adnexa. U: Treuting PM, Dintzis SM, eds. *Comparative Anatomy and Histology, A Mouse and Human Atlas*. Academic Press; 2012. p. 433-455
5. Bilgen Erdoğan. Anatomy and Physiology of Hair. U: Kutlubay Z, Serdaroglu S. *Hair and Scalp Disorders* [Internet]. IntechOpen; 2017. [ažurirano 15.12.2016; citirano 28.2.2020.]. Dostupno na: DOI: 10.5772/67269.
6. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol*. 2009 Mar-Apr; 1(2): 68–71.
7. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid Mediators in Acne. *Mediators Inflamm*. 2010 Aug; 2010: 858176.
8. Lovászi M, Szegedi A, Zouboulis CC, Töröcsik D. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermatoendocrinol*. 2017 Oct 17; 9(1): e1375636.
9. Basta – Juzbašić A. Bolesti lojnica; akne i srodne bolesti. U: Basta -Juzbašić A i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. p. 463-474.
10. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015 Jul; 172 Suppl 1: 3-12.

11. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020 Apr 1; 10(1): 5754.
12. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016; 7: 13–25.
13. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA i sur. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan; 58(1): 56-9.
14. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne—a twin study. *Br J Dermatol*. 1988 Mar; 118(3): 393-6.
15. Stewart ME, Grahek MO, et al. Dilutional Effect of Increased Sebaceous Gland Activity on the Proportion of Linoleic Acid in Sebaceous Wax Esters and in Epidermal Acylceramides. *J Invest Dermatol*. 1986 Dec; 87(6): 733-6.
16. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol*. 1997 Jan; 136(1): 66-70.
17. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol*. 2002 Dec; 119(6): 1317-22.
18. He L i sur. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat Commun*. 2014; 5:2870.
19. Navarini AA i sur. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat Commun*. 2014; 5:4020.
20. Petridis C, Navarini AA, Dand N i sur. Genome-wide meta-analysis implicates mediators of hair follicle development and morphogenesis in risk for severe acne. *Nat Commun*. 2018; 9: 5075.
21. Common JEA, Barker JN, van Steensel MAM. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Br J Dermatol*. 2019 Oct; 181(4): 665-676.

22. Jalian HR, Takahashi S, Kim J. Overview of Dermatological Diseases. U: Taylor JB i Triggler DJ, eds. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. Elsevier Science; 2007. p. 935-955
23. Lambrechts A, de Canha MN, Lall N. Exploiting Medicinal Plants as Possible Treatments for Acne Vulgaris. U: Lall N, ed. *Medicinal Plants for Holistic Health and Well-Being*. Academic Press; 2018. p. 117-143.
24. Ogawa E, Owada Y, Ikawa S. Epidermal FABP (FABP5) Regulates Keratinocyte Differentiation by 13(S)-HODE-Mediated Activation of the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar; 131(3): 604-12.
25. Kumtorrut C, Yamauchi T, Koike S, Aiba S, Yamasaki K. Androgens modulate keratinocyte differentiation indirectly through enhancing growth factor production from dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2019 Mar; 93(3): 150-158.
26. Persson G, Johansson-Jänkänpää E et al. No evidence for follicular keratinocyte hyperproliferation in acne lesions as compared to autologous healthy hair follicles. *Exp Dermatol*. 2018 Jun; 27(6): 668-671.
27. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol*. 2011 Jan-Mar; 3(1): 41–49.
28. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The Role of Androgen and Androgen Receptor in the Skin-Related Disorders. *Arch Dermatol Res*. 2012 Sep; 304(7): 499–510.
29. Melnik BC. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol*. 2009 May-Jun; 1(3): 141–156.

30. Fang Z, Zhang T, Dizeyi N i sur. Androgen Receptor Enhances p27 Degradation in Prostate Cancer Cells through Rapid and Selective TORC2 Activation. *J Biol Chem.* 2012 Jan 13; 287(3): 2090–2098.
31. Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol.* 2012 Jan 1;4(1): 20-32.
32. Melnik B. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8: 371–388.
33. Geller L, Rosen J, Frankel A, Goldenberg G. Perimenstrual Flare of Adult Acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014 Aug; 7(8): 30–34.
34. Dawson MI, Xia Z. The Retinoid X Receptors and Their Ligands. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Jan; 1821(1): 21–56.
35. Bakry OA, El Farargy SM, El Din El Kady NN, Abu Dawy HF. Immunohistochemical Expression of Cyclo-oxygenase 2 and Liver X Receptor- $\alpha$  in Acne Vulgaris. *J Clin Diagn Res.* 2017 Sep; 11(9): WC01–WC07.
36. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-[ažurirano 10.4.2016.; citirano 23.3.2020.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/>
37. Rokowska-Waluch A, Pawlaczyk M, Cybulski, Żurawski J i sur. Stressful Events and Serum Concentration of Substance P in Acne Patients. *Ann Dermatol* 2016 Aug; 28(4): 464–469.
38. Ganceviciene R1, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2009 Feb; 160(2): 345-52.

39. Jović A, Marinović B, Kostović K, Čeović R, Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokos Z. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017 Jul; 25(2): 1133-141.
40. Böhm M, Luger TA, Tobin DJ, García-Borrón JC. Melanocortin Receptor Ligands: New Horizons for Skin Biology and Clinical Dermatology. *J Invest Dermatol.* 2006 Sep; 126(9): 1966-75.
41. Pappas A, Johnsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinol.* 2009 May-Jun; 1(3): 157–161.
42. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 May; 28(5): 527-32.
43. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Jun; 32 Suppl 2: 5-14.
44. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017 Sep; 31 Suppl 5: 8-12.
45. Lee YB, Byun EY, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2019 Jul 7; 8(7). pii: E987.
46. Tanghetti EA. The Role of Inflammation in the Pathology of Acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 Sep; 6(9): 27–35.
47. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić Mokos Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 23; 21(3). pii: E741

48. Thiboutot D, Del Rosso JQ. Acne Vulgaris and the Epidermal Barrier. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 Feb; 6(2): 18–24.
49. Educatedtherapists.com [Internet]. FOXO1 and mTORC - What role do they play in acne. [ažurirano 7.1.2016.; zadnje gledano 18.3.2020.].  
Dostupno na: <http://www.educatedtherapists.com/fox01-and-mtorc-what-role-do-they-play-in-acne/>
50. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br J Dermatol.* 2016 Jun; 174(6): 1299-307.
51. Melnik BC. FoxO1 – the key for the pathogenesis and therapy of acne? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010 Feb; 8(2): 105-14.
52. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Aug; 57(2): 247-56.
53. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci.* 2008 Apr; 50(1): 41-52.
54. Yang M, Moclair B, Hatcher V, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of a Novel Pantothenic Acid-Based Dietary Supplement in Subjects with Mild to Moderate Facial Acne. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014 Jun; 4(1): 93–101.
55. Clark AK, Haas KN, Sivamani RK. Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne. *Int J Mol Sci.* 2017 May; 18(5): 1070.

56. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathog.* 2011 Jan; 3:1.
57. Zari S, Alrahmani D. The association between stress and acne among female medical students in Jeddah, Saudi Arabia. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017; 10: 503–506.
58. Khunger N, Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012 May-Jun; 78(3): 335-41.
59. Dumont-Wallon G, Dréno B. Specificity of acne in women older than 25 years. *Presse Med* 2008 Apr; 37(4 Pt 1): 585-91.
60. Lee WJ, Chae SY, Ryu HS, Jang YH, Lee SY, Kim DW. Inflammatory Cytokine Expression and Sebum Production after Exposure of Cultured Human Sebocytes to Ultraviolet A Radiation and Light at Wavelengths of 650 nm and 830 nm. *Ann Dermatol* 2015 Apr; 27(2): 163–170.
61. Charakida A, Seaton ED, Charakida M, Mouser P, Avgerinos A, Chu AC. Phototherapy in the Treatment of Acne Vulgaris What is its Role? *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5(4): 211-6.
62. Pei S, Inamadar AC, Adya KA, Tsoukas MM. Light-based therapies in acne treatment *Indian Dermatol Online J.* 2015 May-Jun; 6(3): 145–157.
63. Gfesser M, Worret WI. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 1996 Feb;35(2):116-7.
64. Sardana K, Sharma RC, Sarkar R. Seasonal Variation in Acne Vulgaris—Myth or Reality. *J Dermatol.* 2002 Aug; 29(8): 484-8.
65. Bowe WP, Logan AC. Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: old wine in new bottles. *Lipids Health Dis.* 2010; 9: 141.

66. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. Acne and smoking. *Dermatoendocrinol* 2009. May-Jun; 1(3): 129–135.
67. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring—Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017 Sep; 10(9): 12–23.
68. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, Pastore F, Monfrecola G. Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment. *Dermatol Res Pract*. 2010; 2010: 893080.
69. Bae-Harboe YSC, Graber EM. Easy as PIE (Postinflammatory Erythema). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013 Sep; 6(9): 46–47.
70. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory Hyperpigmentation, A Review of the Epidemiology, Clinical Features, and Treatment Options in Skin of Color. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010 Jul; 3(7): 20–31.
71. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, Finlay AY, Haedersdal M, Lambert J, Layton A, Lomholt HB, López-Estebarez JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Simonart T, Werner RN, Gollnick H. European evidence based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug; 30(8):1261-8.
72. Chim C. Acne vulgaris. U: Dong BJ, Elliott DP, eds. *Dermatologic Care*, book 2. ACCP; 2016. p. 7-25.
73. Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009 May-Jun; 75(3): 323-6
74. Lu J, Cong T, Wen X, Li X, Du D, He G, Jiang X. Salicylic acid treats acne vulgaris by suppressing AMPK/SREBP1 pathway in sebocytes. *Exp Dermatol*. 2019 Jul; 28(7): 786-794.



75. Weller R, Hunter H, Mann M. Sebaceous and Sweat Gland Disorders. U: Weller R, Hunter H, Mann M. *Clinical Dermatology*. 5th ed. Wiley Blackwell; 2015. p. 156-170.
76. Holmes HS. Acne, Rosacea and Related Disorders. U: Soutor C, Hordinsky M, eds. *Clinical Dermatology*. 1st ed. McGraw-Hill Education; 2013. p. 128-140.
77. Young, MC, Zito PM. Azelaic Acid in Acne Vulgaris. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. 2018 May; 10(3): 152-153.
78. Iraj F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, Siadat AH, Jooya A. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007 Mar-Apr; 73(2): 94-6.
79. Mosler EL, Leitner C, Gouda MA i sur. Topical antibiotics for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan; 2018(1): CD012263.
80. Dreno, B. Topical Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris. *Drugs* 2004; 64(21): 2389-97.
81. Vaccaro M, Guarneri F, Borgia F et al. Efficacy of Clindamycin Phosphate and Benzoyl Peroxide Gel (DUAC(®) ) in the Treatment of EGFR Inhibitors-Associated Acneiform Eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug; 30(8):1436-8.
82. SAGRANSKY M, YENTZER BA, FELDMAN SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Oct; 10(15): 2555-62.
83. Kang S, Vorhees JJ. Topical Retinoids. U: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. Vol.1 i 2. New York: McGraw-Hill 2008; p. 2106-2113.
84. Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Jun; 20(3): 345-365.

85. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Sep; 7(3): 293–304.
86. Chien A. Retinoids in Acne Management: Review of Current Understanding, Future Considerations, and Focus on Topical Treatments. *J Drugs Dermatol*. 2018 Dec 1;17(12): s51-55.
87. Boswell CB. Skincare Science: Update on Topical Retinoids. *Aesthet Surg J*. 2006 Mar-Apr; 26(2): 233-9.
88. Piskin S, Uzunali E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Aug; 3(4): 621–624.
89. Waugh J, Noble S, Scott L J. Spotlight on Adapalene in Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5(5): 369-71.
90. Jain S. Topical tretinoin or adapalene in acne vulgaris: an overview. *J Dermatolog Treat*. 2004 Jul; 15(4): 200-7.
91. Scott LJ. Trifarotene: First Approval. *Drugs* 2019 Nov; 79(17): 1905-1909.
92. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral Antibiotic Therapy for Acne Vulgaris, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011 Feb; 4(2): 40–47.
93. Rathi SK. Acne Vulgaris Treatment : The Current Scenario. *Indian J Dermatol*. 2011 Jan-Feb; 56(1): 7–13.
94. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016; 9: 241–248.
95. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Jan-Feb; 28(1): 17-23
96. Ebede TL, Arch EL, Berson D. Hormonal Treatment of Acne in Women. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009 Dec; 2(12): 16–22.

97. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009 May-Jun; 1(3): 162–169.
98. Vahiquist A, Kuenzl S, Saural J. The retinoids. U: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7th ed. Vol.1 i 2. New York: McGraw-Hill 2008; p. 2181-2186.
99. Halmed.hr [Internet]. Sažetak opisa svojstava lijeka: Roaccutane. [ažurirano 5.2.2020.; citirano 20.4.2020.] Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Roaccutane-10-mg-meke-kapsule/12804/>
100. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW. The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris, Clinical Considerations and Future Directions. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014 Feb; 7(2 Suppl): S3–S21.
101. Suuberg A. Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2019; 90: 27–31.
102. Hazarika N, Archana M. The Psychosocial Impact of Acne Vulgaris. *Indian J Dermatol.* 2016 Sep-Oct; 61(5): 515–520.
103. Hothota A, Bondade S, Basavaraja V. Impact of acne vulgaris on quality of life and self-esteem. *Cutis.* 2016 Aug; 98(2): 121-4.
104. Tasoula E, Gregoriou S, Chalikias J et al. The impact of acne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in Greece. Results of a population survey. *An Bras Dermatol.* 2012 Nov-Dec; 87(6): 862–869.
105. Baldwin HE. The interaction between acne vulgaris and the psyche. *Cutis.* 2002 Aug; 70(2): 133-9.
106. Golchai J, Khani SH, Heidarzadeh A, Eshkevari SS, Alizade N, Eftekhari H. Comparison of anxiety and depression in patients with acne vulgaris and healthy individuals. *Indian J Dermatol.* 2010 Oct-Dec; 55(4): 352–354.

## 15. ŽIVOTOPIS

Mia Kovačević rođena je 1.5.1995 u Rijeci. Osnovnu školu i opću gimnaziju završila je u Otočcu te 2014. godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Na fakultetu volontira za neprofitnu udrugu studenata medicine Crowsic te održava edukativne radionice o mentalnom zdravlju u srednjim školama u sklopu Crowsicova projekta „Pogled u sebe”. Sudjeluje i u mRak kampanji za edukaciju o prevenciji raka i kampanji o spolno odgovornom ponašanju u sklopu čega održava prezentacije u osnovnim i srednjim školama područja Rijeke i bliže okolice. Putem Crowsica u rujnu 2019. odlazi na znanstvenu razmjenu studenata u Meksiko. Dermatovenerologija joj veliko područje interesa.