# Utjecaj liječenja izotretinoinom na kliničku sliku i psihološki status bolesnika s acne vulgaris

**Kotrulja, Lena**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2011**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:395280

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**




*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository








**Središnja medicinska knjižnica**

**Kotrulja, Lena (2011)** ***Utjecaj liječenja izotretinoinom na kliničku sliku i psihološki status bolesnika s acne vulgaris.*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/1356

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lena Kotrulja**

# UTJECAJ LIJEČENJA IZOTRETINOINOM NA KLINIČKU SLIKU I PSIHOLOŠKI STATUS BOLESNIKA S *ACNE VULGARIS*

## DISERTACIJA

**Zagreb, 2011.**

Disertacija je izrađena u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC“Sestre milosrdnice“ u Zagrebu u okviru znanstveno-istraživačkog projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa RH (br. 0134017) tijekom 2002.-2007.godine.

Mentor: Prof.dr.sc.Mirna Šitum

Rad sadrži:
120 stranica
24 tablica
5 slika
9 priloga

Ovaj rad uspješno je završen uz pomoć brojnih kolega, suradnika i dragih prijatelja, stoga mi je veliko zadovoljstvo ovim putem se zahvaliti svima koji su pomogli u provođenju ovog istraživanja, bilo svojim savjetima, bilo sudjelovanjem u izvedbi istraživanja ili u pojednim analizama prikupljenih podataka.

- Zahvaljujem se svome mentoru, Prof. dr.sc.Mirni Šitum na podršci, korisnim uputama i stručnim savjetima prilikom izrade ovoga rada.

- Zahvaljujem svojoj kolegici i prijateljici mr.sc.dr. Ines Sjerobabski-Masnec na nesebičnom zalaganju i pomoći tijekom provođenja znanstvenog projekta iz kojeg je proizašla ova disertacija.

- Doc.dr.sc. Gorki Vuletić-Mavrinac koja je kao psiholog provodila psihološku obradu pacijenata na projektu, i bila mi stručna podrška tijekom izrade ove disertacije.

- Prof. Maji Vurnek koja je kao psiholog i znanstveni novak na projektu provodila psihološku obradu pacijenata.

- Posebnu zahvalnost dugujem prof.dr.sc. Meri Tadinac i prof.dr.sc. Nataši-Jokić Begić koje su svojim stručnim zalaganjem omogućile provođenje projekta, i koje su mi bile podrška i stručni oslonac tijekom izrade ove disertacije.

- Zahvaljujem svojoj kolegici i dragoj prijateljici, dr. Suzani Ožanić-Bulić dr.med., koja me je svojom vedrinom, entuzijazmom i optimizmom poticala i bila uz mene.

- I na kraju, zahvaljujem svim ispitanicima koji su sudjelovali u ovom istraživanju.

## POPIS KRATICA

**IGF-1** - inzulinu sličan faktor rasta-1

**IGHB-3**- protein koji veže inzulinu sličan faktor rasta

**P.acnes –** Propionibacterium acnes

**DHT**- dihidrotestosteron

**PPAR** - peroksisomski proliferator-aktivirajući receptor

**VEGF**- vaskularni endotelijalni čimbenik rasta

**TNF** – čimbenik stanične nekroze

**MSH** - melanin stimulirajući hormon

**SHBG** -globulin koji veže spolne hormone

**TLR**- toll like receptor

**FDA-** Food and Drug Administration

**GAGS** – Global Acne Grading System

**BDI**- Beck Depression Inventory

**STAI**- State-Trait Anxiety Inventory

**APSEA** – Assessment od Psychological and Social Effects of Acne

**SŽS** – središnji živčani sustav

**RA**- Retinoična kiselina

**RXR**- retinoični X receptor

**RAR**- receptor retinoične kiseline

**ATRA-** all-trans retinoična kiselina

**5-HT1A receptor-** 5-hidroksitriptamin1A receptor

**PET**- pozitronska emisiona tomografija

1. UVOD ..... 1
1.1.Epidemiologija acne vulgaris ..... 3
1.1.1. Definicija i prevalencija acne vulgaris ..... 3
1.1.2. Uloga genetskog čimbenika ..... 4
1.1.3. Uloga prehrane kod bolesnika s acne vulgaris ..... 5
1.2.Klinička slika Acne vulgaris ..... 5
1.3.Etiopatogeneza Acne vulgaris ..... 7
1.3.1. Pojačana sekrecija sebuma ..... 8
1.3.2. Stvaranje mikrokomedona ..... 11
1.3.3. Nastanak upalnih lezija ..... 12
1.4.Liječenje Acne vulgaris ..... 15
1.4.1. Lokalno liječenje ..... 15
1.4.1.1.Lokalni retinoidi ..... 16
1.4.1.2.Benzoil peroksid ..... 17
1.4.1.3.Lokalni antibiotici ..... 17
1.4.1.4.Lokalno kombinirano liječenje ..... 18
1.4.2. Sistemsko liječenje ..... 19
1.4.2.1.Antibiotici ..... 19
1.4.2.2.Antiandrogena hormonalna terapija ..... 20
1.4.2.3.Isotretinoin ..... 21
1.5.Psihosomatski aspekt kožnih bolesti ..... 24
1.6.Psihološki aspekt akne ..... 26
1.7.Psihopatologija isotretinoina (13-cis retinoične kiseline) ..... 30

1.8.Neurobiologija retinoida i biološki mehanizmi u psihopatologiji ..... 34
1.8.1. Metabolizam retinoida ..... 35
1.8.2. Biološki mehanizmi u neuropatologiji retinoida ..... 37
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA ..... 41
2.1.Hipoteza ..... 41
2.2.Ciljevi istraživanja ..... 42
3. ISPITANICI I METODE ..... 43
3.1.Ispitanici ..... 43
3.2.Metode ..... 45
3.2.1. Lista općih podataka ..... 45
3.2.2. Upitnik samoprocjene ..... 45
3.2.3. Psihometrijski upitnici ..... 46
3.2.3.1.Assessments of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA) ..... 46
3.2.3.2.Beck Depression Inventory (BDI) ..... 46
3.2.3.3.State-Trait Anxiety Inventory (STAI) ..... 47
3.2.4. Global Acne Grading System (GAGS) ..... 48
3.3.Protokol i plan istraživanja ..... 50
3.4.Statistička obrada podataka ..... 51
4. REZULTATI ..... 52
4.1.Rezultati epidemiološkog ispitivanja ..... 52
4.2.Rezultati kliničkog ispitivanja ..... 53
4.3.Analiza psihološkog statusa bolesnika s akne ..... 58
4.3.1. Analiza simptoma depresivnosti ..... 58

4.3.2. Analiza suicidalnosti ..... 63
4.3.3. Analiza simptoma anksioznosti ..... 66
4.3.4. Analiza samoprocjene stanja ..... 69
4.3.5. Analiza psihosocijalnih poteškoća vezanih uz akne ..... 75
4.3.6. Analiza psihološkog profila bolesnika s akne ..... 79
5. RASPRAVA ..... 85
5.1.Psihološki profil bolesnika s akne ..... 87
5.1.1. Akne i depresivnost ..... 87
5.1.2. Akne i suicidalnost ..... 88
5.1.3. Ožiljavanje kod akne ..... 89
5.2.Samoprocjena nepovoljnog utjecaja akne na izgled ..... 90
5.3.Procjena psihološkog statusa tijekom liječenja isotretinoinom ..... 92
5.4.Pristup bolesniku s akne ..... 94
6. ZAKLJUČCI ..... 97
7. LITERATURA ..... 100
8. SAŽETAK ..... 117
9. SUMMARY ..... 118
10. ŽIVOTOPIS ..... 119

PRILOZI

I. Informacije za bolesnika i informirani pristanak za pacijente/ roditelje

II. Obrazac suglasnosti za primjenu lijeka isotretinoina za djevojčice/roditelje

III. Obrazac suglasnosti za primjenu lijeka isotretinoina za dječake/roditelje

IV. Informacije o lijeku isotretinoinu

V. Upitnik općih podataka

VI. Upitnik samoprocjene stanja

VII. Upitnik depresivnosti (Beck Depression Inventory)

VIII. Upitnik anksioznosti (State-Trait Anxiety Inventory)

IX. Upitnik psihosocijalnih poteškoća vezanih uz akne (Assessment of Psychological and Social Effects of Acne)

# 1. UVOD

U psihosomatskoj medicini koža zauzima posebno mjesto zbog toga što je organ koji je najpristupačniji zapažanjima, te se stoga ističe velika važnost i povezanost zdravlja kože sa psihičkim zdravljem pojedinca (1). Osim toga, dermatološke bolesti prate i socijalni aspekti jer utječu na odnose bolesnika s drugim ljudima, što često prati povlačenje u sebe, smanjenje samopouzdanja i društvenu izoliranost (2).

Psihodermatologija se definira kao dio dermatologije koji se bavi proučavanjem utjecaja psiholoških čimbenika na početak, tijek i liječenje kožnih bolesti (3). Još je 1977. godine Engel formulirao biopsihosocijalni model bolesti i zdravlja u kojem su zdravlje i bolest podjednako određeni interakcijom bioloških, psiholoških i socijalnih činitelja, a kao odgovor na dotadašnje prevladavajuće stajalište zapadne medicine prema kojem se bolest smatrala isključivo poremećajem tjelesnih procesa (4). Ovaj teorijski okvir potaknuo je brojna istraživanja koja su jasno upozorila na postojanje psihosocijalnih činitelja povezanih sa zdravljem i/ili bolešću (5,6).

Acne vulgaris je česta kronična upalna dermatoza koja u prvom redu pogađa mlade ljude u razdoblju kada doživljavaju izrazite psihičke, socijalne i fizičke promjene. Još su 1948.godine autori Sulzberger i Zaidems u svojem članku o psihogenim čimbenicima kod kožnih bolesti, naveli već čuvenu i često citiranu misao: "Ne postoji niti jedna bolest koja uzrokuje veću psihičku traumu, veću neprilagođenost između roditelja i djece, veću opću nesigurnost i osjećaj inferiornosti i više psihičke patnje nego što to čine acne vulgaris"(7). Iako je na osnovi rezultata suvremenih istraživanja jasno da je ta tvrdnja ipak pretjerana, ne smijemo zanemariti ulogu koju je ona odigrala u

skretanju pozornosti na aspekte akne koji nisu isključivo dermatološki problem. Uz to, i neka suvremena ispitivanja kvalitete života upućuju da pacijenti s aknama iskazuju razinu socijalnih, psiholoških i emocionalnih problema koja je jednaka onoj kod pacijenata s kroničnom astmom, epilepsijom, dijabetesom i artritisom. Pacijenti koji dulje vrijeme pate od akne izvještavaju o većem sniženju kvalitete života, što znači da kumulativni učinci dugotrajnih akne mogu znatno utjecati na kvalitetu života (8).

Vrlo je važno, a često zanemareno, procijeniti ne samo kliničku sliku bolesti već i njen psihosocijalni utjecaj, s obzirom da se kod bolesnika s akne javljaju brojni psihološki problemi uključujući sniženo samopouzdanje, socijalno povlačenje, bijes, anksioznost i depresija (9).

U terapiji teškog nodulocističnog oblika akne zadnjih 30 godina je u primjeni vrlo učinkovit lijek iz grupe retinoida, isotretinoin (13-cis retinoična kiselina), ali se od početka njegove primjene lijek dovodi u vezu sa nepovoljnim psihijatrijskim djelovanjem uključujući razvoj depresije, promjene raspoloženja, nasilnog ponašanja, suicidalnosti, te psihotičnih reakcija tijekom primjene lijeka (10,11). Unatoč dokazanoj neurobiološkoj podlozi u djelovanju retinoida na animalnom modelu, zbog nedostatka dokaza na humanom modelu, te nedostatku radomiziranih placebo kontroliranih studija na dovoljno velikom broju ispitanika, danas još uvijek nije postavljen jednoznačan stav koji bi potvrdio djelovanje isotretinoina na razvoj psihopatologije.

## 1.1. Epidemiologija Acne vulgaris

### 1.1.1. Definicija i prevalencija acne vulgaris

Acne vulgaris je kronična upalna dermatoza pilosebacealnog folikula koja se javlja u više od 85% mladih osoba u dobi od 11 do 25 godina (12). U većini slučajeva akne se prezentiraju u formi blage do umjereno teške kliničke slike. Oko 15-30% bolesnika ima klinički teški oblik akne što zahtjeva intenzivno liječenje kako bi se spriječilo psihičko i fizičko ožiljavanje bolesnika (13). U različitim studijama nađena je različita prevalencija akne u adolescentnoj dobi u rasponu od 44,1% (14) do 93,2% (15), pri čemu je teški oblik akne prisutan u 14% (15) do 48,6% oboljelih (16). Oko 80% oboljelih od akne je u dobi od 13 do 15 godina ( (17).

Kao poseban rizični faktor za umjereno teški i teški oblik akne navodi se pozitivna obiteljska anamneza uz prevalenciju od 19,9% bolesnika, nasuprot 9,8% bolesnika kod kojih je obiteljska anamneza negativna (15). Različite studije potvrdile su da je pozitivna obiteljska anamneza udružena sa većim rizikom od razvitka teškog nodulocističnog oblika akne (15,18,19).

Prevalencija akne u adolescentnoj dobi je znatno veća među muškim bolesnicima (20). U oko 20% bolesnika akne perzistiraju i nakon 20. godine života, što je znatno češće kod žena (12,21). U jednoj studiji nađeno je da su akne bile prisutne u 54% žena i 40% muškaraca starijih od 25 godina, a klinička slika akne perzistira i u srednjoj dobi u 12% žena i 3% muškaraca (22). U pedijatrijskoj populaciji, prevalencija akne povećava se s dobi. Kod 28% do 61% dječje populacije u dobi od 10 do 12 godina postavljena je

dijagnoza akne, dok su u dobi od 16 do 28 godina akne prisutne kod 79% do 95% adolescenata (23, 24).

### 1.1.2. Uloga genetskog čimbenika kod bolesnika s akne

Različite studije pokazale su genetsku predispoziciju kod bolenika s akne uz podudarno visoko javljanje bolesti među jednojajčanim blizancima. U studijama na blizancima nađeno je da se akne kod homozigotnih blizanaca javljaju u 97,9% slučajeva, dok je kod heterozigotnih blizanaca učestalost 45,8%. Intenzitet sebacealne sekrecije genetski je reguliran, dok težina kliničke slike akne osim o genetskoj ekspresiji, ovisi i o drugim okolišnim čimbenicima (25). U velikoj studiji blizanaca sa 458 homozigotnih i 1099 heterozigotnih blizanaca 81% varijance bolesti moglo se pripisati genetskom uzroku, a samo 19% okolišnim čimbenicima (26).

Smatra se da se sklonost za bolest nasljeđuje preko više gena (27). Kod bolesnika s akne dokazan je polimorfizam citokrom P450-1A1 gena (CYP 1A1) uz predominacija mutiranog m1-alela koji dovodi do ubrzane degradacije prirodnih retinoida, koja može biti razlog poremećaja diferencijacije sebocita i keratinocita, kao i hiperkeratinizacije pilosebacealnog kanalića, koji dovodi do njegove obstrukcije i nastanka mikrokomedona (28). Strukturna modifikacija androgenih receptora na genetskoj podlozi smatra se razlogom modifikacije perifenog odgovora na androgene (29). Navodi se i mutacija gena za enzim steroidna-21-hidroksilaza, koji utječe na proizvodnju androgena u nadbubrežnoj žlijezdi. Osobe s XYY kariotipom imaju češće teži oblik acne vulgaris. (27).

### 1.1.3. Utjecaj prehrane kod bolesnika s akne

U nekoliko novijih studija pokazala se dobra udruženost pojave akne i konzumacije hrane visokog glikemijskog indeksa i mliječnih proizvoda. Istraživanja bazirana na populacijskim uzorcima sugeriraju manju prevalenciju akne u ruralnim područjima, što se objašnjava uzimanjem hrane hrane s niskim glikemijskim indeksom i smanjenom količinom masti (30). U studiji Kaymak i sur. istraživana je udruženost akne sa glikemijskim indeksom u hrani, insulinskom osjetljivosti i razini inzulinu sličnog fakora rasta-1 (IGF-1) i proteina koji veže inzulinu sličan faktor rasta (IGHB-3). Nađene su više vrijednosti IGF-1, te niže vrijednosti proteina IGHB-3 kod bolesnika s akne, koji su tijekom 2 godine konzumirali hranu višeg glikemijskog indeksa u odnosu na kontrolu (31). Tri velike studije potvrdile su udruženost povećane konzumacije kravljeg mlijeka s težinom kliničke slike i prevalencijom akne (32,33).

## 1.2. Klinička slika acne vulgaris

Promjene na koži kod acne vulgaris najčešće se javlja na licu, i to na čelu, temporalnoj i preaurikularnoj regiji, na obrazima, nosu i bradi. Nešto rjeđe promjene zahvaćaju kožu vrata, ramena, gornjih dijelova leđa, sternalnu regiju i nadlaktice. Promjene koje se javljaju kod akne mogu se podijeliti na primarne neupalne i na sekundarne upalne. U primarne neupalne promjene ubrajamo: mikrokomedone – predstadije komedona – subkliničke promjene retencijske hiperkeratoze u infundibulumu, koje su vidljive samo histološki, a predstavlju prekursorske lezije u razvoju otvorenih i zatvorenih komedona. Nastankom mikrokomedona nakuplja se sebum u sebacealnom folikulu, a zbog otežanog istjecanja sebuma na površinu, dolazi

do proliferacije bakterije *Propionibacterium acnes (P.acnes)*, te dilatacije folikula i formiranja zatvorenog komedona koji se klinički očituje kao malena papula boje kože, promjera 1 do 3 mm. Daljnjim nakupljanjem sadržaja u sebacealnom folikulu nastaje otvoreni komedon čiji je otvor ispunjen smeđe-crnim sadržajem koji se sastoji od nakupljenih raspadnutih keratinocita i sebuma (34,35). Upalne lezije nastaju kao posljedica rupture i inflamacije zatvorenih komedona. U sekundarne upalne promjene ubrajaju se folikularne papule, pustule, upalni čvorovi te apscedirajući čvorovi koji mogu fistulirati i prekrivati se krustama. Kao posljedica upalnih promjena mogu zaostajati fistulirajući komedoni, ciste te atrofični i hipertrofični ožiljci (34).

*Acne comedonica* je najblaži je oblik bolesti gdje na koži prevladavaju neupalne lezije, otvoreni i zatvoreni komedoni, a promjene se javljaju uglavnom na licu.

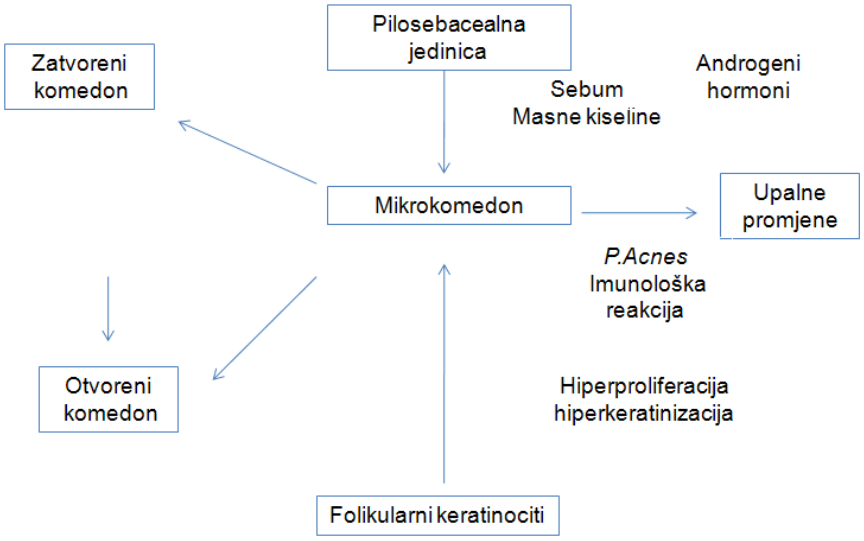
*Acne papulopustulosa* srednje je težak oblik bolesti s polimorfnom kliničkom slikom, gdje uz otvorene i zatvorene komedone nalazimo folikularno smještene papule i papulopustule. Uz lice, promjene se često javljaju i na leđima, te na prsima.

*Acne conglobata* najteži je oblik bolesti koji se nešto češće javlja u mladića. Uz komedone, folikularne papule, pustule i hemoragične kruste upalni proces zahvaća dublje dijelove folikula i perifolikularnog tkiva pa nastaju tvrdi, bolni čvorovi furunkuloidna izgleda. Konfluiranjem čvorova mogu nastati veći, pločasti, tvrdi, crvenkastoplavkasti nodularni infiltrati, koji s vremenom omekšaju, pri čemu zaostaju erodirana žarišta ispunjena gnojnim sadržajem koji se kroz fistule izlučuje na površinu kože. Često zaostaju ružne atrofične i hipertrofične brazgotine u obliku keloida te fistulirajući komedoni i ciste. Uz lice vrlo često su zahvaćeni i gornji dijelovi trupa, vrat, nadlaktice, pa i glutealna regija (34, 36-37).

Acne fulminans ili acne maligna je rijedak akutni febrilni ulcerativni oblik acne conglobata, koji uključuje nagli nastup bolesti sa teškim ulcerirajućim oblikom akne praćenim febrilitetom i poliartritisom (38). Bolest može biti dermatološka manifestacija sindroma sinovitis-acne-pustulosa-hiperostoza-osteitis (SAPHO) (39).

## 1.3. Etiopatogeneza acne vulgaris

Acne vulgaris je kronična multifaktorijalna bolest pilosebacealne jedinice, u čijoj su patogenezi važni sljedeći čimbenici: pojačana sebacealna sekrecija, pojačana i poremećena keratinizacija stanica distalnog dijela pilosebacealnog folikula, te proliferacija bakterije *P.acnes* što dovodi do upalnih promjena (40,41).




Slika 1. Patogeneza acne vulgaris

### 1.3.1. Pojačana sekrecija sebuma

Na produkciju i ekskreciju sebuma utječu različiti hormoni i medijatori, a to su primarno androgeni hormoni, ali i IGF-1, hormon rasta i neuromedijatori (substanca P), za koje sebacealne žlijezde posjeduju receptore (42). Kod većine osoba s akne nisu nađene povišene vrijednosti androgena, što upućuje na pojačanu osjetljivost sebacealnih žlijezda na androgene (27,43). Androgeni hormoni su esencijalni za poticanje lučenja i rast sebacealne žlijezde, ali dovode i do keratinocitne proliferacije u seboglandularnom kanaliću i akroinfundibulumu (44). Glavni izvor androgenih hormona su nadbubrežna žlijezda i gonade, iako i sebociti u koži sadrže sve neophodne enzime za sintezu androgena *de novo* iz holesterola ili trans-formi slabih androgena u znatno jače derivate, kao što su enzimi steroidne sulfataze, 3 beta-hidroksi-steroidna dehidrogenaza (tip 1), 17-beta-hidroksisteroidna dehidrogenaza (tip 2), 5-alfa reduktaze, 3 alfa-hidroksisteroidna dehidrogenaza i aromataze. Aktivnost ovih enzima povećana je u bolesnika s akne (45). Prehrana bogata ugljikohidratima koji su visokog glikemijskog indeksa, dovodi do hiperglikemije, reaktivne hiperinzulinemije i povećanog stvaranja inzulinu sličnog faktora rasta (IGF-1) (46). Hormoni u mlijeku, kao što je IGF-1, 5-α reducirani steroidi i α-laktalbumini mogu potaknuti upalni proces u pilosebacealnoj jedinici (47). Hrana visokog glikemijskog indeksa dovodi do kronične i akutne hiperinzulinemije i potiče hormonalna zbivanja koja nastaju kao posljedica porasta IGF-1 i smanjenja razine IGHB-3, te IGF-1 posredovanog porasta dihidrotestosterona (DHT). Mliječni proizvodi sadrže 5-α steroidne hormone i druge steroidne prekursore DHT koji potiču lučenje sebacealne žlijezde i funkciju folikularnih keratinocita. Razina IGF-1

tijekom adolescencije dobro korelira sa aktivnim upalnim promjenama kod akne i singergistički djeluje sa steroidnim hormonima. (42) .

Sve je više dokaza o utjecaju inzulinske rezistencije udružene s povećanom razinom inzulin/IGF-1 vrijednosti u patogenezi akne. IGF-1 je ključni hormonalni medijator koji regulira adreno-gonadalnu androgenu sintezu, pojačavajući periferni androgeni metabolizam u koži, uz stimulaciju proliferacije sebacealnog folikula. Endokrine bolesti ili utjecaj prehrane mogu dovesti do povišenih vrijednosti inzulina i IGF-1 u serumu što je pokazalo udruženost s pojavom akne (46).

Važnost enzima 5-α reduktaze je u konverziji testosterona u aktivniji oblik 5-α DHT koji utječu na sebocitnu proliferaciju. Aktivnost 5-α reduktaze razlikuje se ovisno o lokalizaciji, a najaktivnija je u predjelu lica i vlasišta. Razlikuju se dva tipa, tip I i II, pri čemu tip I dominira u sebacealnim žlijezdama na licu i vlasištu, a tip II u sebacealnim žlijezdama u drugim regijama nezahvaćenim s akne, čime se objašnjava dominantna pojava upalnih lezija na licu (27, 47).

Osim androgenih receptora, sebacealne žlijezde sadrže receptore za neuromedijatore kao što je supstanca P, koja se otpušta u živčanim završecima u okolini sebacealne žlijezde, te stimulira lučenje neutralnih endopeptidaza i E-selektina u sebocitima, te pojačanu produkciju sebuma, što je evidentno u stanjima stresa (48,49).

Pojačano izlučivanje sebuma je karakteristično za bolesnike s akne iako sama seboreja nije dovoljan uvjet za razvoj patologije. Humani sebum sadrži trigliceride, voštane estere, skvalene, estere holesterola, holesterol i slobodne masne kiseline. Trigliceridi i masne kiselina su zastupljene u 57,5% ukupnog sebuma, slijede voštani esteri sa 26% i skvaleni sa 12% zastupljenosti. Najmanja je količina holesterola koji sa

svojim esterima čini ukupno 4,5% od ukupnih lipida (50). Kod bolesnika s akne evidentan je manjak linoleinske kiseline zbog ubrzanog i pojačanog istjecanja sebuma iz sebacealnog folikula. Folikularna keratinizacija može biti potaknuta relativnom deficijencijom linoleinske kiseline u sastavu sebuma (42). Osim toga manjak linoleinske kiseline dovodi do oštećenja funkcije epidermalne barijere i povećane permeabilnosti stijenke komedona za upalne medijatore. S druge strane, promijenjeni odnos zasićenih i nezasićenih masnih kiselina, kao i nastanak peroksida skvalena i masnih kiselina može inducirati upalni odgovor, uz lučenje IL-1-α i posljedičnu folikularnu hiperkeratozu i nastanak komedona. (42,50).

Sinteza lipida u sebocitima potaknuta je zajedničkim djelovanjem androgenih hormona i liganda nuklearnih receptora PPAR (peroksisomski proliferator-aktivirajući receptor), koji predstavljaju funkcionalne transkripcijske faktore u sebocitima, a u sebacealnom folikulu je najizraženiji alfa i gama podtip (51). Osim receptora za androgene hormone, na sebocitima se nalaze i receptori PPAR. Slobodne masne kiseline, linoleinska kiselina i androgeni hormoni aktiviraju ove receptore da se vežu i za retinoidne receptore (RXR) stvarajući heterodimere, i tako moduliraju ciljanu transkripciju gena, inducirajući modifikaciju sebocitne proliferacije i diferencijacije, te sintezu slobodnih masnih kiselina. Stoga su ovi receptori važni za sazrijevanje sebacealne žlijezde i inicijaciju upalnog procesa kod akne (51, 52). Jedan od najjačih prirodnih PPAR liganda je produkt 5-lipooksiganaze, upalni medijator leukotrien B4, čiji je prekursor arahidonska kiselina, a koji se veže za receptore PPAR na sebocitima i potiče sebacealnu lipogenezu. Novija istraživanja potvrdila su da se utjecaj na smanjenje lučenja sebacealnih lipida može postići ne samo antiandrogeima,već i

inhibitorima 5-lipooksigenaze, među kojima je najučinkovitiji zileuton (53). Osim toga, PPAR receptori potiču lučenje IL-1α i TNF-α iz sebacealne žlijezde, te su stoga važni u pokretanju upalne reakcije kod akne (52).

### 1.3.2. Stvaranje mikrokomedona

Pojačana i poremećena keratinizacija stanica distalnog dijela pilosebacealnog folikula nasataje kao posljedica poremećaja proliferacije, adhezije i diferencijacije keratinocita koji zatvaraju lumen folikula što dovodi do nastanka mikrokomedona, kao inicijalne lezije kod akne. Naknadno dolazi do nakupljanja sebuma, te do dilatacije sebacealnog folikula i nastanka klinički vidljive lezije, komedona (54).

Nekoliko je osnovnih poremaćaja u infundibularnim keratinocitima koji potiču nastanak lezija, kao što je lučenje IL-1α, poremećaj u intrakeratinocitnom metabolizmu androgenih hormona i pojačana ekspresija keratinocitnih integrina (55).

IL-1α je uključen u rani upalni proces kod nastanka akne, a njegova je važna uloga u poticanju keratinocitne proliferacije, hiperkeratinizacije i smanjene deskvamacije stanica tijekom nastanka komedona (56). IL-1α luče aktivirani keratinociti, a osim keratinizacije infrainfundibuluma, ima djelovanje i na stimulaciju nespecifične imunosti. Nalazi se u velikoj koncentraciji u otvorenom komedonu i interfolikularnim keratinocitima kao i u sebacealnoj žlijezdi. Smatra se da IL-1α može pokrenuti nespecifični upalni odgovor u dermisu u slučaju da difundira u dermis, ako se nalazi u dovolljnoj koncentraciji u otvorenom komedonu (57). IL-1α potiče i lučenje vaskularnog endotelijalnog čimbenika rasta (VEGF) u stanicama dermalnih papila i u folikulanirm keratinocitima pilosebacealne jedinice (58). Korelacija između težine

kliničke slike akne i sebacealne ekskrecije može biti posredovano djeloanjem IL-1α , s obzirom da promjene u sastavu sebuma mogu djelovati iritativno i potaknuti oslobađanje IL-1α iz infundibularnih keratinocita, te tako stimulirati komedogenezu (57).

Keratinociti u pilosebacealnom kanalu posjeduju androgene receptore i enzimski sustav za metaboliziranje androgena kao i sebociti, pri čemu enzim 5-α alfa reduktaza tip I prevladava u keratinocitima infrainfundibuluma pilosebacealnog kanala, što upućuje na mogući poremećaj metabolizma androgena u keratinocitima infrainfundibuluma koji dovodi do poremećene proliferacije i diferencijacije stanica, što dovodi do stvaranja mikrokomedona (59).

Novije studije su pokazale modifikaciju u ekspresiji integrina α2, α3 i α5 u keratinocitima infrainfundibuluma folikula kod bolesnika s akne, zbog čega se promjena u ekspresiji integrina smatra važnom u nastanku mikrokomedona, s obzirom da je uloga integrina važna u regulaciji proliferacije i migracije keratinocita, kao i kohezije između keratinocita (60).

### 1.3.3. Nastanak upalnih lezija

Dugo se vjerovalo da je upala sekundarni proces u patogenezi acne vulgaris. Danas je sve viđe podataka da je upala kod akne primarni proces kod genetski predisponiranih osoba uz imunološka zbivanja koja su pokrenuta perifolikularnim CD4 T limfocitima, uz komedogenezu poseredovanu lučenjem IL-1α (61).

Specifična imunost kod akne obuhvaća celularnu i humoralnu imunost, te aktivaciju stanica putem superantigena *P.acnes.* Perilezionalni stanični infiltrat u početnim upalnim lezijama sastoji se od CD4 T limfocita (55). Pojedine frakcije stanične

membrane *P.acnes* djeluju kao superantigeni dovodeći do brze i ekstenzivne aktivacije efektornih stanica neovisno o atigen prezentirajućim stanicama, uz aktivaciju keratinocita i oslobađanje upalnih citokina. Ovaj fenomen može dijelom objasniti akutno pogoršanje upale kod acne fulminans u prvim tjednima liječenja isotretinoinom, kada se oslobađaju velike količine *P.acnes* antigena (62).

*P.acnes* je anaerobni mikroorganizam koji ima imunostimulativno djelovanje,a važan je u inicijaciji upalnog zbivanja u pilosebacealnom folikulu, uz stimulaciju keratinocita na produkciju citokina IL-1α , TNF-α i GM-CSF. *P acnes* -α aktivira Toll-like receptor 2 (TLR 2) i Toll-like receptor 4 (TLR-4) na keratinocitima, monocitima i neutrofilima, što dovodi do njihove aktivacije i lučenja proinflamatornih citokina interleukina IL-12 i IL-8, te faktora stanične nekroze (TNF) (63). Kod nastanka komedona i obstrukcije pilosebacealnog folikula dolazi do proliferacije ovih gram pozitivnih anaerobnih bakterija koje sadrže lipaze, te hidroliziraju trigliceride sebuma pri čemu nastaju glicerol i slobodne masne kiseline, koje imaju iritativno i komedogeno djelovanje, a zajedno s fragmentima *P.acnes* difundiraju kroz stijenku komedona i luče kemotaktičke faktore čime privlači polimorfonuklearne leukocite, koji se akumuliraju u perifolikularnom tkivu i luče enzime metaloproteinaze koji dovode do rupture pilocebacealnog folikula sa posljedičnim difundiranjem upalnih medijatora u okolinu i poticanjem upalne reakcije tipa stranog tijela (27). *P.acnes* luče proinflamatorne lipaze, proteaze i hijaluronidaze te kemotaktičke faktore (61).

Novija saznanja u patogenezi akne govore u prilog važnosti imunoloških zbivanja u nastanku akne, u kojima ima važnu ulogu *P.acnes* koji potiče keratinocite na lučenje proinflamatornih citokina, te je stoga upitna njegova uloga kao mikroorganizma

i značenje pojma „bakterijske rezistencije“ (55). S druge strane, histološke studije pokazuju da je već kod nastanka komedona prisutna T limfocitna infiltracija oko pilosebacealnog folikula, iako klinički još nema znakova upale (61).

U novije vrijeme potvrđeno je da IGF-1 stimulira i proliferaciju keratinocita putem IGF-1 receptora (IGF-1R), a *P.acnes* može inducirati nastanak komedona stimulacijom IGF/IGF-1R receptora (64).

Novije studije upućuju na važnu ulogu nespecifične imunosti u nastanku upalnih lezija kod akne, koja uključuje kemotaksiju polimorfonukleara, lučenje citokina, metaloproteinaza i slobodnih radikala, te aktiviraju TLR (55).

Brojni su citokini uključeni u upalni proces kod akne, među kojima najvažniju ulogu ima IL-1α, kojeg luče aktivirani keratinociti, a koji potiču keratinizaciju infrainfundibuluma i stimulira nespecifičnu imunost (56). Keratinociti luče i TNF-α, IL-6 i IL-8 koji potiču upalnu reakciju u pilosebacealnom folikulu, te kemotaksijom privlače polimorfonukleare. *P.acnes* pojačava upalnu reakciju lučenjem faktora sličnih IL-1α , TNF-α i IL-8 (42).

Matriks metaloproteaze (MMP), posebice MMP-9 su kolagenaze koje proizvode keratinociti i polimorfonukleari, a sudjeluju u procesu rupture pilosebacealnog folikula i difuziji upalnih medijatora u dublje slojeve, te su važne u nastanku ožiljka (55).

Melanocortin 1 receptor na sebacealnim žlijezdama aktivira se putem neuromedijatora MSH (melanin stimulirajući hormon) pri čemu dolazi do smanjenja produkcije kemoatraktanta citokina IL-8 (65).

Toll like receptori (TLR) su grupa membranskih receptora koji imaju važnu ulogu u ranoj imunosti, a u patogenezi akne važni su TLR-2 i TLR-4, koji se nalaze na

površini keratinocita infundibuluma, polimorfonukleara i na monocitima, a aktiviraju se vezanjem *P.acnes* gram pozitivne bakterije za receptor TLR uz poticanje sekrecije upalnih citokina; IL-1-α, IL-8-α, TNF i metaloproteaza MP9 iz keratinocita, i drugih upalnih stanica. Tijekom liječenja isotretinoinom oslobađaju se velike količine *P.acnes* antigena koje se vežu na TLR, što može dovesti do poticanja jake upalne reakcije kod akne i nastanka acne fulminans (55,62).

## 1.4. Liječenje acne vugaris

S obzirom da su akne kronična bolest, važno je započeti učinkovitu terapiju što ranije u tijeku bolesti, kako bi se izbjegle psihičke posljedice i ožiljavanje kože. Način liječenja ovisi o više čimbenika; o težini prisutnih kliničkih lezija, trajanju bolesti, dosadašnjem odgovoru na primijenjenu terapiju, kao i o sklonosti javljanju ožiljaka (66). Prije započinjanja terapije važno je ramotriti čimbenike koji su važni u patogenezi bolesti, uz bolji učinak što je više patogenetskih čimbenika obuhvaćeno primjenjenom terapijom. Liječenje se provodi topičkim pripravcima koji imaju komedolitičko i antiinflamatorno djelovanje, te sistemskom primjenom antibiotika ili isotretinoina (67).

### 1.4.1. Lokalno liječenje

Isključivo lokalna terapija učinkovita je primarno kod bolesnika sa neupalnim komedonskim oblikom akne, te kod blagog upalnog stadija bolesti. Kod težih upalnih oblika akne povoljan učinak se očekuje od kombinirane lokalne i sistemske terapije.

Lokalna terapija uključuje primjenu komedolitičkih pripravaka kao što su tretinoin, adapalen i tazaroten, a od antimikrobnih sredstava benzoil peroksid, eritromicin i klindamicin (34,40).

*1.4.1.1. Lokalni retinoidi*

Biološko djelovanje retinoida posredovano je i regulirano nuklearnim hormonalnim receptorima (RAR i RXR) i citosolnim vežućim proteinima. Lokalni retinoidi inhibiraju keratinizaciju ali imaju i protuupalno djelovanje (68). Novija istraživanja pokazala su njihovo djelovanje na smanjenje ekspresije i funkcije TLR2 receptora koji je važan u patogenezi akne (69). S druge strane kombiniranom lokalnom primjenom retinoida i antibiotika ili benzoil peroksida povećava se učinak preparata zbog poboljšane penetracije sastojaka Najčešće primjenjivani lokalni retinoidi za liječenje acne vulgaris su tretinoin i adapalen (67).

*Tretinoin* (trans retinoična kiselina) je derivat A vitamina ili retinoična kiselina, koji lokalno primjenjen ima odlično komedolitičko djelovanje; smanjuje adheziju korneocita u folikularnom kanalu te na taj način sprječava folikularnu keratozu i nastanak mikrokomedona (36). Primjenjuje se u različitim koncentracijama i podlogama, a zbog uobičajene nuspojave iritacije, uz pojavu eritema i suhoće kože, preporuča se postupna primjena u nižim koncentracijama (70).

*Adapalen* je lokalni retinoid treće generacije. Sintetski je derivat naftoične kiseline koji modulira celularnu diferencijaciju normalizacijom deskvamacije folikularnog epitela, što dovodi do prevencije stvaranja mikrokomedona. Uz to, adapalen

pokazuje i određenu protuupalnu aktivnost direktnim imunomodulatornim djelovanjem na neupalne i na upalne lezije. Adapalen inhibira kemotaktičko djelovanje na polimorfonuklearne leukocite, kao i lipooksigenaciju arahidonske kiseline u nastanku upalnih medijatora leukotrijena (71). Adapalen se također pokazao vrlo učinkovit kao terapija održavanja zbog sprečavanja stvaranja mikrokomedona koji su ishodište recidiva upalnih promjena (72).

*1.4.1.2. Benzoil peroksid*

Benzoil peroksid (2,5-10%) ima jako antibakterijsko djelovanje i blago komedolitičko djelovanje. Značajno reducira kolonizaciju *P.acnes*, stvaranjem reaktivnih molekula kisika u sebacealnom folikulu, te smanjenjem količine slobodnih masnih kiselina koje induciraju retencijsku hiperkeratozu i promoviraju nastanak komedona. Do sada nema podataka o razvitku bakterijske rezistencije na benzoil peroksid (73). Može izazvati blagu iritaciju i sušenje kože osobito u početku primjene, što se može smanjiti primjenom nižih koncentracija uz postupno produžavanje primjene

*1.4.1.3. Lokalni antibiotici*

Od lokalnih antibiotika najčešće se primjenjuju klindamicin i eritromicin koji reduciraju populaciju *P. acnes* u pilosebacealnom kanalu. Imaju i protuupalno djelovanje suprimirajući kemotaksiju leukocita, te inhibiraju oslobađanje lipaza iz P.acnes, smanjujući količinu proupalnih slobodnih masnih kiselina. Smanjuju produkciju IL-1α, te imaju blago protuupalno djelovanje suprimirajući kemotaksiju leukocita (74).

#### 1.4.1.4. *Kombinirano lokalno liječenje*

Brojne kliničke studije utvrdile su značajniju učinkovitost i sigurnost kombiniranog lokalnog liječenja kod akne. Keratolitik koji je nužan u lokalnoj primjeni, često se daje s antimikrobnim i protuupalnim sredstvima (75).

*Lokalni retinoidi i benzoil peroksid*

Najčešće se kombinira adapalen s benzoil peroksidom, sigurnim i učinkovitim pripravkom s brzim bakteriostatskim učinkom koji rezultira smanjenjem upalnih promjena kože. Danas postoje i gotove kombinacije koje sadržavaju i adapalen i benzoil peroksid u jednom pripravku te djeluju sinergistički. Bakteriostatsko djelovanje benzoil peroksida udružuje se s komedolitičkim, protuupalnim i imunoregulativnim djelovanjem adapalena što sve dovodi do značajnih terapijskih rezultata (76).

*Lokalni retinoidi i lokalni antibiotici*

Lokalno primijenjeni klindamicin u kombinaciji s 0,1%-tnim adapalenskim gelom doveo je do znatno boljih rezultata kod 249 bolesnika s akne, uočljivo uspješnijih nego što je to primijećeno kada je klindamicin davan sam s vehikulom (77). Prema najnovijim istraživanjima vrlo se dobri rezultati postižu i s trojnom terapijom koja uključuje adapalen (0,1%), benzoil peroksid (5%) i klindamicin (1%) u gel podlozi (78).

### *1.4.2. Sistemsko liječenje*

*1.4.2.1. Antibiotici*

Kod srednje teških oblika bolesti uz lokalne terapijske mjere uobičajeno se primjenjuju antibiotici koji osim antimikrobnog djelovanja na *P. acnes* imaju i određeno protuupalno djelovanje. Tetraciklini (oksitetraciklin) i njegovi lipofilni derivati, doksiciklin i minociklin su najčešće primjenjivani oralni antibiotici za liječenje akne. Tetraciklini kao klasa se ne smiju primjenjivati kod trudnica i djece mlađe od 9 godina, zbog rizika diskoloracije zubi i retardacije koštanog rasta kod fetusa i mlađeg djeteta (79).

Protuupalno djelovanje tetraciklina osim supresije rasta *P.acnes* pripisuje se redukciji kemotaksije neutrofila i inhibiciji lučenja proinflamatornih citokina i MMP-9 (80). Tetraciklinski antibiotici mogu izazvati i brojne nuspojave, kao što su fototoksičnost, koja je najizraženija kod primjene doksiciklina, te gastrointestinalne tegobe, češće kod primjene tetraciklina, kao i porasta intrakranijalnog tlaka, te lijekom induciranog lupusa i hiperpigmentacija, kod primjene minociklina (68).

U novije vrijeme primjenjuje se i limeciklin, semisintetski tetraciklin druge generacije, poboljšane apsorpcije, povećane tkivne penetracije i sporije eliminacije od tetraciklina. Njegova učinkovitost je slična kao kod minociklina, uz znatno manje nuspojava (81). Produženo liječenje peroralnim antibioticima često je povezano i s nedovoljnom suradljivošću bolesnika, neredovitim uzimanjem lijeka, ali i s razvojem bakterijske rezistencije.

Makrolidni antibiotik eritromicin je također učinkovit u liječenju umjereno teškog oblika akne, ali se tijekom njegove primjene češće razvije bakterijska rezistencija, nego li kod primjene tetraciklina (82).

Vrlo je učinkovit i peroralno primijenjen klindamicin, no zbog moguće pseudomembranoznog enterokolitisa njegova je primjena ograničnena i ne može se davati duže vrijeme (83).

U novije vrijeme više kliničkih studija protvrdilo je izvrsnu učinkovitost i tolerabilnost azitromicina u liječenju papulopustuloznog oblika akne. Azitromicin je azalidni antibiotik strukturno sličan eritromicinu koji pokazuje odličnu *in vitro* aktivnost prema *P. acnes,* te uz to vrlo dobro prodire u kožu s koncentracijom u koži koja je 35 puta viša nego u serumu (84). U kliničkoj studiji provedenoj kod 120 ispitanika s papulopustuloznim oblikom akne zaključeno je da azitromicin u ukupnoj dozi od 6,0 g predstavlja odgovarajuću dozu liječenja s vrlo malo nuspojava i dobrom suradljivošću bolesnika. Daljnjim ispitivanjima također je zaključeno da je azitromicin barem jednako klinički učinkovit i siguran kao i doksiciklin, odnosno minociklin u liječenju papulopustuloznog oblika akne (85).

*1.4.2.2. Antiandrogena hormonalna terapija*

Hormonalna terapija indicirana je kod žena kod kojih postoji premenstrualno pogoršanje akne, pojava akne kasnijoj dobi, distribucija promjena na donjem dijelu lica, izazita seboreja lica i prateći hirzutizam ili androgena alopecija (86). Oralni kontraceptivi imaju antiandrogeno djelovanje suprimirajući lučenje luteinizirajućeg

hormona (LH) iz hipofize, što ima za posljedicu smanjenu sintezu androgena iz ovarija i nadbubrežne žlijezde, kao i smanjenu perifernu androgenu produkciju. Estrogena komponenta oralnih kontraceptiva povećava razinu globulina koji veže spolne hormone (SHBG) čime se smanjuje cirkulirajuća razina slobodnog testosterona. Progestinska komponenta oralnog kontraceptiva važna je za inhibitorno djelovanje na enzim 5- α reduktazu u dlačnom folikulu i koži, koji je odgovoran za pretvorbu testosterona u DHT (87). Kombinirana primjena sintetskih antiandrogena (najčešće se daje ciproteron-acetat) s etinil-estradiolom ima izravno antiandrogeno djelovanje uz redukciju izlučivanja žlijezda lojnica za 30-40%. Oko 75-90% žena pokazuje značajno poboljšanje akne tijekom primjene antiandrogene terapije (88). Znatno rijeđe se daje spironolakton, steroidni derivat i potentni antiandrogen, čiji se učinak bazira na kompeticiji na receptoru za androgene, čime djeluje direktno na sebacealne žlijezde inhibirajući sekreciju sebuma. Spironolakton također inhibira sintezu androgena iz ovarija i nadbubrežne žlijezde, ali zbog čestih nuspojava, kao što su ortostatska hipotenzija, hiperkalijemija, poremećaj menstrucacijskog ciklusa, glavobolja i mučnina, njegova je primjena ograničena (89).

*1.4.2.3. Isotretinoin*

Isotretinoin (13-cis retinoična kiselina) je uveden u primjenu 1982.godine kao prva linija terapije kod teškog nodulocističnog oblika akne, ali se lijek primjenjuje i kao druga linija terapije kod srednje teškog ili umjereno teškog oblika akne koje su rezistentne na primjenu peroralnog antibiotika (90). 2006. godine uvodi se nova europska regulativa kojom se preporuča primjena lijeka kao druga linija terapije kod

teškog oblika akne koje ne reagira na terapiju peroralnim antibioticima, kako bi se ujednačila generička preskripcija lijeka i minimalizirale nuspojave, uključujući teratogeno djelovanje lijeka u trudnoći (91,92).

Mehanizam djelovanja isotretinoina je višestruk i jedini je od poznatih lijekova koji djeluje na sva četiri etiopatogenetska čimbenika koji dovode do akne. Lijek ima jako sebosupresivno djelovanje, putem zaustavljanja staničnog ciklusa i indukcije apoptoze humanih sebocita, putem retinoičnog kiselog receptora RAR (smanjuje izlučivanje žlijezda lojnica i do 90% u prvih 6 tjedana terapije); utječe na staničnu diferencijajuju i apoptozu te ima antikeratinizirajuće djelovanje, čime se sprečava komedogeneza; ima antiinflamatorno djelovanje smanjujući neutrofilnu kemotaksiju i kolonizaciju *P.acnes* te se posljedično smanjuje nastanak upalnih medijatora u sebacealnom folikulu; te ima indirektno antibakterijsko djelovanje (smanjenjem količine loja uklanja se medij u kojem se mogu razmnožavati bakterije) (68, 90).

Akutno pogoršanje akne u početku primjene isotretinoina javlja se u oko 6% slučajeva i klinički je signifikantno u polovice takvih bolesnika, a posljedica je smanjenja veličine sebacealnog folikula i sebacealnih žlijezda tijekom liječenja isotretinoinom, zbog čega dolazi do osobađanja velikog broja antigena *P.acnes* što dovodi do jakog lokalnog upalnog odgovora (93). Osim odlične kliničke djelotvornosti kod najtežeg nodulocističnog oblika akne, isotretinoin dovodi i do dugotrajne remisije bolesti u 70-83% bolesnika ako je liječenje provedeno u preporučenoj dnevnoj dozi (0,5-1,0 mg/kg) uz postizanje pune kumulativne doze ( 120 do 150 mg/kg) Kod oko 85% bolesnika liječenih isotretinoinom nastupa potpuna regresija bolesti do kraja 16. tjedna liječenja (94).

U tijeku terapije isotretinoinom moguće su brojne nuspojave. Neke su blaže naravi i ne zahtijevaju prekid liječenja, kao što su suhoća kože i sluznica, heilitis, ljuštenje kože, upala kože lica, konjunktivitis i prolazno ispadanje kose. Većina autora danas smatra da je heilitis obligatna nuspojava lijeka, te da njegova odsutnost može značiti nedjelotvornost ili malapsorpciju lijeka (68, 90). Međutim, moguće su i ozbiljne nuspojave koje zahtijevaju prekid ili promjenu režima terapije, kao što su oštećenje jetre, povišenje kolesterola i triglicerida u serumu, benigna intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri), smanjeni noćni vid i upalna bolest crijeva (90). Pojava multiplih hiperostoza na skeletu, ekstraskeletalne kalcifikacije, smanjene gustoće kosti, prerano zatvaranje epifizealnih pukotina i smanjeni rast su nuspojave koje se rijetko javljaju, i to samo u slučaju primjene visokih doza lijeka duže od godinu dana, a nisu opisane kod primjene isotretinoina u jednom terapijskom ciklusu tijekom liječenja akne (95).

Posebno treba upozoriti na teratogeni učinak lijeka, stoga se isotretinoin smije davati samo ako se u žena provodi pouzdana kontracepcija, koju treba uzimati za vrijeme i barem jedan mjesec nakon prekida liječenja. Prije početka primjene lijeka potrebno je učiniti test na trudnoću, te lijek uvesti u terapiju 2.dana ciklusa, te ponavljati test na trudnoću u mjesečnim intervalima (94).

Lijek ima smanjenu djelotvornost ako se uzima s alkoholom. Isotretinoin se metabolizira putem citokrom P450 enzima koji je pojačano aktiviran etanolom, a inhibiran nekim lijekovima kao što je ketokonazol, zbog čega se povećana razina isotretinoina može javiti uz kombiniranu primjenu sa imidazolskim tipom fungistatika. Salicilna kiselina i indometacin imaju veliki afinitet za albumin, i ako su prisutni u krvi u visokim koncentracijama mogu istisnuti isotretinoin sa njegovog veznog proteina što

će rezultirati povećanom koncentracijom nevezanog lijeka u plazmi. (96). Razina karbamazepina u plazmi se smanjuje kod istovremenog uzimanja isotretinoina, zbog čega je potrebno pažljivo monitoriranje lijeka kod osoba s epilepsijom (97). Oralni tetraciklini i isotretinoin ne smiju se uzimati istovremeno zbog povećanog rizika razvoja benigne intrakranijalne hiperetenzije kod oba lijeka. Vitaminski dodaci koji sadrže vitamin A moraju se izbjegavati zbog mogućeg razvoja kumulativnog toksičnog učinka (98).

## 1.5. Psihosomatski aspekt kožnih bolesti – psihodermatologija

U psihosomatskoj medicini koža zauzima posebno mjesto zbog toga što je koža organ koji je u direktnoj komunikaciji s vanjskim i unutarnjim svijetom pojedinca. Koža ocrtava naše emocionalno stanje, odražava napetost, strah, nelagodu i slično. Koža je organ koji je u intermedijarnoj poziciji između organa s voljnom i onih s vegetativnom inervacijom. Sve to ukazuje na veliku važnost i povezanosti zdravlja kože i psihičkog zdravlja pojedinca i obrnuto, na povezanost psihičkog stanja i kožne bolesti (99). Koža je bogato inervirana krajevima živaca, te je upravo zbog tako uske povezanosti sa živčanim sustavom osjetljiva na različite psihološke utjecaje. Koža je povezana s emocionalnim i ponašajnim problemima kako uzročno tako i reaktivno, što može voditi razvoju psihodermatoloških bolesti (100).

Herman Musaph uvodi pojam psihodermatologije 1976. godine definirajući je kao dio dermatologije koji se bavi proučavanjem utjecaja psiholoških faktora na početak, tijek i liječenje kožnih bolesti. Još je 1925.godine Joseph Klauder naglasio važnost psihoterapije u liječenju kožnih bolesti (101). Novija saznanja potvrdila su da je

kod trećine bolesnika u dermatološkoj praksi prisutna naglašena psihološka komponenta koja prati bolest (3).

*Anksiozna stanja* obilježavaju subjektivni doživljaji napetosti, strepnje, nervoze i zabrinutosti te aktivacije ili pobuđenosti autonomnog živčanog sustava. Anksioznost kao stanje postoji u određenom vremenskom trenutku i ima određenu razinu intenziteta.

*Anksioznost kao osobina ličnosti* odnosi se na tendenciju osobe da stresne situacije doživljava opasnim ili prijetećima i da na njih reagira povećanjem intenziteta reakcije. Anksioznost kao osobina podrazumijeva razlike među ljudima u dispoziciji reagiranja na stresne situacije različitom jačinom stanja anksioznosti. Što je jače izražena anksioznost kao crta ličnosti, vjerojatnije je da će osoba doživjeti anksioznost u većem broju situacija nego osobe koje nemaju izraženu anksioznost kao crtu ličnosti (102).

*Depresivni poremećaj* karakteriziran je depresivnim raspoloženjem, iznenadnim navalama plača, nesanicom ili povećanom potrebom za snom, opstipacijom, anoreksijom ili hiperfagijom, psihomotornom agitacijom ili usporenošću, osjećajem krivnje, suicidalnim sklonostima (103).

*Sekundarni, reaktivni psihijatrijski poremećaji* odnosno psihološke smetnje mogu nastati kao psihološka reakcija na kožnu bolest (psihosomatske dermatoze), a u uključuju stanje depresije, anksioznosti i paranoje. Često je među ovim bolesnicima prisutna i emocionalna reakcija kao posljedica vidljivosti kožnih promjena i socijalne izolacije u vidu smanjenog samopoštovanjanja i socijalne fobije i neurotski i hipohondrijalni simptomi (3, 103). Također je kod ovih stanja uočena veća učestalost izbijanja ili egzacerbacije kožnih promjena nakon stresne situacije. Dermatoze kod kojih

su češći ovi načini reakcija su acne vulgaris, psoriasis vulgaris, vitiligo, atopijski dermatitis, alopecia areata, kronična idiopatska urtikarija i angioedem (3) .

## 1.6. Psihološki aspekt akne

Bolesnici koji imaju vanjske znakove bolesti stalno su podsjećani na bolest, na činjenicu koliko su vulnerabilni, s čime se povezuje nisko samopoštovanje, nisko samopouzdanje, slabija socijalna prilagodba, depresivnost i općenito snižena kvaliteta života. Brojna istraživanja ukazuju na socijalnu fobiju, tj. povećani strah od socijalnih kontakata kod bolesnika s akne, uz značajan utjecaj na smanjenje kvalitete života (104).

Od posebnog je zanimanja psihosocijalni utjecaj akne u adolescenciji, životnom razdoblju u kojem njihova pojava dovodi do potrebe razvoja novih strategija suočavanja s promjenama u tjelesnom izgledu, koje su značajne i bez akne. Drugo, godine adolescencije su kritično doba za razvoj identiteta, čiji je važan dio razvoj slike o vlastitome tijelu, spolno sazrijevanje i socijalizacija osobe (105). Utjecaj akne na sliku o vlastitom tjelu glavni je čimbenik koji se povezuje sa simptomima depresije i suicidalnosti (106).

Subjektivna procjena težine bolesti je glavni prediktivni kriterij traženja medicinskog tretmana bolesti, a to su oni bolesnici kojima bolest predstavlja i veće psihološko opterećenje, bez obzira na težinu kliničke slike (107).

Bolesti kože, poput acne vulgaris, često se smatraju nevažnima u usporedbi s bolestima drugih organskih sustava, međutim, instrumenti za ispitivanje kvalitete života kod bolesnika s akne ukazali su da akne mogu rezultirati u smanjenom samopoštovanju, poteškoćama u društvenom funkcioniranju, kao i u povećanoj

incidenciji anksioznosti, depresije, i suicidalnosti, te imati značajan utjecaj na smanjenje kvalitete života (106).

Brojna su istraživanja pokazala da 30-50% bolesnika s akne u dobi 12.-20.godina ima simptome anksioznosti, depresije, smanjenog samopoštovanja i samopouzdanja, osjećaja srama i socijalne izolacije (104,106,108-110). U više velikih studija nađena je velika učestalost kliničke depresije kod adolescenata s akne (111,112).

U istraživanju Uhlenhake i sur. nađeno je da čak 8,8% bolesnika s akne ima simptome kliničke depresije (113), dok su u straživanju Fried i sur. (2005) nađeni udruženi simptomi depresije i suicidalnosti u 7,2% bolesnika s akne (114). Iako se često smatra da se izraženi psihički problemi javljaju uz teške oblike akne, pokazalo se da i pacijenti s blagim do umjereno teškim oblikom bolesti također izvještavaju o depresiji, anksioznosti i teškoćama u socijalnim situacijama, sličnim onima iz istraživanja na težim oblicima akne (115).

U istraživanju Gupta i sur. na grupi bolesnika s psorijazom, akne, atopijskim dermatitisom, alopecijom areatom, nađeno je da su bolesnici s akne i psorijazom imali znatno jače izražene simptome depresije od druge dvije grupe bolesnika. Rezultati izraženih simptoma depesivnosti među bolesnicima sa blagom i umjereno teškom kliničkom slikom akne upućuju na veliki utjecaj čak i blažih oblika bolesti na sliku pojedinca vlastitom tijelu (106). Kod malog broja bolesnika sa kliničkom slikom blažih akne prisutni su psihološki problemi koji su u izrazitoj disproporciji sa kliničkom težinom bolesti, a kod kojih se primarno radi o sindromu dismorfofobije (116, 117).

U istraživanju Gupta i sur. nađeno je da među bolesnicima s akne čak 5,6% bolesnika ima suicidalne ideje (106). Povezanost akne sa suicidalim idejama može biti

nezavisan simptom od simptoma anksioznosti i depresivnosti, što upućuje na utjecaj drugih psiholoških simptoma kao što su ljutnja, socijalna izolacija i smanjeno samopoštovanje, a važno je napomenuti da čemu samo 40% bolesnika sa suicidalnim idejama ima izražene i simptome depresije (118).

U prospektivnoj studiji autora Ng CH i sur. uključeno je 215 bolesnika s akne od kojih je 174 u terapiji imalo lijek isotretinoin, a 41 peroralni antibiotik; kod 8,4% bolesnika prije početka terapije BDI score je bio ≥10, što govori u prilog simptoma depresije, ali se tijekom terapije taj score nije mijenjao za grupu bolesnika na peroralnom antibiotiku dok je u grupi bolesnika na isotretinoinu evidentiran statistički značajan pad u BDI scoru tijekom terapije (119), što je i rezultat brojnih drugih studija koje su pokazale se da uspješna terapija isotretinoinom uz kliničko poboljšanje bolesti smanjuje simptome anksioznosti i depresivnosti, te stoga ima povoljan utjecaj na psihološko stanje bolesnika (116, 120).

Važno je napomenuti da je u procjeni kliničke slike kod bolesnika s akne potrebno procijeniti i stupanj ožljavanja kože, s obzirom da sami ožiljci mogu biti udruženi sa povežanim rizikom razvoja psihopatologije. Ožiljci na licu, posebice kod muškaraca, predstavljaju pojačani rizik za razvoj suicidalnosti, zbog čega je vrlo važno rano uvođenje isotretinoina u terapiju kod bolesnika s akne koji imaju pojačanu sklonost nastanka ožiljka (121, 122).

Pacijenti s akne pate od emocionalnog stresa i psiholoških problema potaknutih bolešću, ali težina tih problema nije u korelaciji s objektivnom kliničkom težinom akne, što je vidljivo iz često uočenog nesrazmjera između subjektivnih i kliničkih procjena težine akne, pri čemu su procjene pacijenata uobičajeno pomaknute prema višim

vrijednostima (107). Samoprocjena stanja bolesti često je mnogo teža od kliničke objektivne evaluacije od strane dermatologa, što govori u prilog potrebe individualom pristupu bolesniku uz prihvaćanje činjenice da i klinički blaži oblik akne može znatno psihički opteretiti bolesnika (9).

Poboljšanje stanja akne povezano je sa smanjenom depresivnošću i anksioznošću i s većim zadovoljstvom onim aspektima slike o svom tijelu koji inače obično nisu povezani s izgledom kože, kao npr. oblik tijela i težina, što naglašava duboki učinak izgleda kože na pacijentovu ukupnu sliku tijela (115). Klinička procjena stanja akne ne može se prihvatiti kao kvalitetna procjena za moguće psihološke posljedice koje bolest može izazvati. Subjektivna procjena težine bolesti pokazala je bolju korelaciju sa dobivenim rezultatima u upitnicima kojima se mjeri kvaliteta života, nego li je to bio slučaj sa objektivnom kliničkom procjenom (123).

U liječenju bolesnika s acne vulgaris izuzetno je važan odnos liječnik-pacijent, kako bi se razumjela individualna situacija i društveno okruženje. Međutim, psihološki je pristup često zanemaren, zbog čega može doći i do slabije suradnje te nezadovoljstva učinkom liječenja (124).

S obzirom na visoku prevalenciju bolesti u adolescenciji koja može potaknuti ili pogoršati psihološke smetnje tijekom važnog perioda razvoja ličnosti, izuzetno je važno evaluiranje psihološkog aspekta radi pravilnog terapeutskog pristupa. Zbog svega navedenog izrazito je važno multidisciplinarno praćenje takvih bolesnika od strane dermatologa, psihologa i psihijatra (Liaison pristup) jer sama dermatološka terapija ne može postići punu svrhu, već pacijentu treba pomoći u razrješavanju emocionalnih teškoća izazvanih s akne (107, 108).

U pojedinim slučajevima kada dermatološka terapija ne dovodi do poboljšanja stanja uočeno je da je psihološki čimbenik presudan u daljnjem liječenju bolesti, te je uočeno povoljno djelovanje psihoterapije (125).

Adekvatnom psihodijagnostikom moguće je procijeniti utjecaj bolesti na oboljelog, a također utvrditi osobine pojedinca i njegove socijalne okoline koje mogu utjecati na tijek bolesti i uspješnost liječenja. U skladu s tim mogu se planirati učinkoviti programi psihosocijalne intervencije, koji bi uključivali komponente zdravstvenog obrazovanja, upravljanja stresom i suočavanja s bolešću (126).

## 1.7. Isotretinoin (13-cis retinoična kiselina): psihopatologija

Isotretinoin (13-cis retinoična kiselina) je izuzetno učinkovit lijek koji se primjenjuje kod teškog nodulocističnog oblika akne od 1982.godine, te kao druga linija terapije i kod umjereno teških oblika akne rezistentnih na primjenu peroralne antibiotske teraije, kao i kod izražene sklonost stvaranju ožiljaka ili ako bolest dovodi do naglašenog psihičkog opterećenja bolesnika (121, 127).

Od početka primjene isotretinoin se dovodi u vezu sa nepovoljnim psihijatrijskim djelovanjem uključujući razvoj depresije, promjena raspoloženja, nasilnog ponašanja, suicidalnosti, te psihotičnih reakcija tijekom primjene lijeka (10,11). Zbog brojnih prikaza slučaja pojave različitih psihičkih smetnji tijekom primjene isotretinoina kod bolesnika s akne, FDA (Food and Drug Administration) je 1998. godine izdao upozorenje o povećanom riziku razvoja depresivnih simptoma, psihoze i suicidalnih ideja, kao i pokušaja suicida kod osoba s akne koje uzimaju lijek isotretinoin, iako je do danas ovaj

učinak lijeka ostao kontroverzan i nema konačnog konkluzivnog stava vezanog uz mogući psihološki učinak lijeka (128, 129).

U razdoblju između 1982.-2004. godine FDA registrirao je 4992 različitih psihijatrijskih nuspojava, uključujući depresiju, suicidalne ideje, te 192 pokušaja suicida kod bolesnika s akne u SAD koji su liječeni isotretinoinom. Registrirano je 37 izvršenih suicida kod od kojih 24 bolesnika tijekom terapije isotretinoinom i 13 bolesnika nakon što je terapija završena.

Isotretinoin je rangiran kao četvrti od 10 najčešćih lijekova u FDA) bazi podataka koji se povezuju s rizikom razvoja depresije i suicida kao mogućom nuspojavom (130). Jedno od prvih opisa moguće veze liječenja isotretinoinom s javljanjem psihičkih smetnji dao je Meysken 1982.godine (131). Već slijedeće godine Hazen i sur. izvještavaju o javljanju depresivnih simptoma kod 6 bolesnika u grupi od 110 bolesnika s akne liječenih isotretinoinom uz regresiju simptoma po prestanku uzimanja lijeka (10). Brojni prikazi slučaja upućuju na povezanost razvoja psihopatologije kod bolesnika s akne liječenih isotretinoinom (132-134). Duke i Guenther prikazali su dva slučaja adolescenta koja su tijekom terapije isotretinoinom razvili promjene ponašanja uz iritabilnost, nesanicu i gubitak apetita, uz povlačenje simptoma po prekidu terapije (135).

U razdoblju od 1982.-1998.god. FDA je registrirao 431 slučaj rezolucije psihijatrijskih simptoma nakon prekida uzimanja lijeka isotretinoina (pozitivan *de-challenge)* i recidiva psihijatrijskih simptoma kod ponovnog uvođenja lijeka u terapiju (pozitivni *re-challenge*). Među ovim bolesnicima 28 je bilo depresivno, 5 su imali psihotične reakije, 5 nespecifične promjene ponašanja, a 3 su imali suicidalne ideje

(128). Među bolesnicima koji su izvršili suicid tijekom terapije isotretinoinom medijan trajanja terapije bio je 3 mjeseca. Među tim bolesnicima samo ih je 22% imalo anamnezu psihijatrijske bolesti prije početka terapije isotretinoiom (130).

U dosadašnjim retrospektivnim i prospektivnim studijama nije se uspjela potvrditi jasna povezanost između primjene isotretinoina, razvoja depresije i suicidalnosti (118, 136). U retrospektivnoj studiji Serrana i sur. na 877 bolesnika koji su liječeni isotretinoinom nađeno je 1,5% novih slučajeva depresije tijekom 20 tjedana terapije, što se nije značajno razlikovalo od prosječne godišnje incidencije u općoj populaciji koja iznosi 2,9% (137).

U retrospektivnoj studiji Jick i sur. sakupljeni su podaci 7195 bolesnika s akne liječenih isotretinoinom i 13700 bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom iz zdravstvenog registra Kanade, te 340 bolesnika koji su primali isotretinoin i 676 bolesnika na peroralnoj antibiotskoj terapiji iz Velike Britanije. Usporedbom relativnog rizika za simptome depresije, psihozu i suicidalnost između grupa nije nađena statistički značajna razlika (118). U retrospektivnoj studiji Scheinmana i sur. u grupi od 700 dermatoloških bolesnika liječenih isotretinoinom zabilježeno je 1% depresivnih simptoma, uz nestanak simptoma depresije unutar tjedan dana po ukidanju lijeka iz terapije (138).

Nasuprot tome, prospektivne studije tijekom liječenja bolesnika s akne isotretinoinom pokazale su smanjenje simptoma depresije i anksioznosti (116, 119,120, 139). U prospektivnoj studiji Hull i Demkiw-Bartel prikazali su 124 bolesnika liječenih isotretinoinom od kojih je 4% razvilo depresivne simptome tijekom liječenja, bez tendencije smanjena simptoma tijekom terapije (139). U prospektivnoj studiji Šimić i

sur. uključeno je 85 bolesnika s umjereno teškim i teškim akne od koji je 41 liječeno isotretinoinom, a 44 bolesnika je dobijalo placebo (C vitamin), pri čemu nije bilo razlike između grupa vezano za simptome depresivnosti i anksioznosti, a obje su grupe pokazale poboljšanje psihološkog statusa tijekom terapije (140). Većina do sada objavljenih studija upučuju na incidenciju od 0,5-1% novih slučajeva depresije tijekom primjene isotretinoina, koji se nisu mogli sa sigurnošću povezati sa primjenom lijeka isotretinoina (141).

Iako točan molekularni mehanizam djelovanja isotretinoina još uvijek nije u potpunosti jasan, novija istraživanja upućuju na mogući celularni mehanizam, kod retinoidom posredovane promjene raspoloženja, uz razvitak depresivnih simptoma kao posljedica smanjenjem neurogeneze u hipokampusu i/ili mijenjanja ekspresije komponenta serotonergičnog neurotransmiterskog sustava (142).

Većina autora koja izvještava o pojedinim slučajevima razvoja psihopatologije kod bolesnika koji su liječeni isotretinoinom navode početak javljanja simptoma unutar prvih mjesec dana od početka terapije. Međutim, simptomi depresije tijekom liječenja isotretinoinom javljali su se od 1. dana od početka terapije, ali i do 6 mjeseci nakon prestanka terapije (10,121,133,143-144).

No, unatoč brojnim prospektivnim i retrospektivnim studijama do danas nije u potpunosti razjašnjena uloga isotretinoina na razvitak psiholoških simptoma, posebice simptoma depresije, koji mogu imati ozbiljne posljedice kao što je suicid, te je stoga izuzetno važno praćenje psihološkog statusa bolesnika tijekom uzimanja isotretinoina uz pravovremenu identifikaciju bolesnika kod kojih je potrebno isključiti lijek i započeti psihijatrijsko liječenje (136,145).

Kod bolesnika s teškim nodulocističnim oblikom akne koje imaju sklonost ožiljavanju može se razviti teško stanje depresije uz rizik pojačane sklonosti suicidu (106), što bi opravdavalo ranije uvođenje isotretinoina u terapiju zbog izuzetno povoljnog terapijskog učinka i smanjenog stvaranja ožiljaka (121, 146).

Iz navedenih istraživanja ne može se donijeti zaključak koji bolesnici imaju veći rizik razvoja simptoma depresije tijekom terapije isotretinoinom, iako se kod bolesnika s težom kliničkom slikom akne može češće očekivati razvoj depresivnih simptoma. S druge strane klinička procjena akne je često u disproporciji sa subjektivnom procjenom pojedinca, što još dodatno otežava predviđanje mogućeg nepovoljnog učinka lijeka (106, 108).

Nedostatak dvostruko slijepo, placebo-kontroliranih studija, kao i činjenica da akne same nose povećani rizik depresivnosti i suicidalnosti, su glavni razlozi zbog kojih je moguća veza između isotretinoina i psihijatrijskih nuspojava još uvijek nejasna i kontroverzna.

## 1.8. Neurobiologija retinoida i biološki mehanizmi u psihopatologiji

Poznato toksično djelovanje retinoida na središnji živčani sustav (SŽS) kod ljudi viđa se kod kronične intoksikacije vitaminom A koji dovodi do glavobolje, dvoslika, umora, iritabilnosti, mučnine, depresije i psihotičnih simptoma (147). Akutno toksično djelovanje vitamina A je relativno rijetko, a viđa se kod uzimanja doze od 150 mg vitamina A kod odraslih osoba i 100 mg kod djece (128).

Većina bioloških učinaka vitamina A ostvaruje se preko retinoične kiseline (RA) koja se veže za nuklearne receptore i regulira ekspresiju gena, a osnovna uloga RA je u

regulaciji stanične proliferacije i diferencijacije preko regulacije genske transkripcije (148, 149). Kod fetalnog razvoja vitamin A je od esencijalnog značenja za normalan rast organa i organskih sustava.

Teratogeno djelovanje lijeka isotretinoina na fetus može se manifestirati brojnim malformacijama organa, od kojih neke uključuju i SŽS (prozencefalija, eksencefalija i hidrocefalusa) (150).

### 1.8.1. Metabolizam retinoida

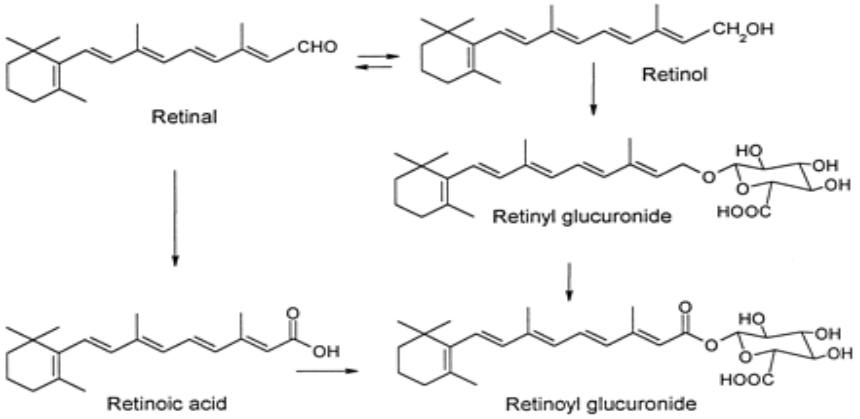
Vitamin A (retinol) je esencijalni nutrijent koji se u organizam unosi hranom životinjskog podrijetla, ali se u obliku provitamina beta-karotena dobija i iz biljnih izvora. Oksidacijom retinola u plazmi nastaje retinaldehid koji se daljnjom oksidacijom ireverzibilno konvertira u RA, koja je biološki najaktivniji prirodni retinoid (151). RA je lipofilna i gotovo u potpunosti veana za albumin u serumu, te se dijelom metabolizira putem sustava citokrom P450 u brojne izomere uključujući *all-trans retinoičnu kiselinu* (ATRA), 4-oxo-isotretinoin iz kojeg nastaje *4-oxo tretinoin*.

U jetri se RA katabolizira i konjugira u retinoil-ß glukuronid koji se izlučuje putem žući, pri čemu se veliki dio reabsorbira enterohepatičkom cirkulacijom i dalje izlučuje putem bubrega. Nakon što RA uđe u stanicu veže se za citosolne retinoične receptore RAR i RXR, te s njima formira komplekse, koji se translociraju u jezgru u kojoj se veže za određene sekvence DNA, te se pokreće genska transkripcija (152). RAR i RXR receptori se razlikuju u terminalnoj amino domeni, a svaki od njih ima po tri podtipa, među kojima su najčešći RAR- α i RXR- ß podtip, koji se nalaze u gotovo svim tkivima, dok RXR- α, RAR- α i RAR -γ prevladavaju u sebocitima epidermisa.

Retinoidni receptori reguliraju gensku transkripciju vežući se kao dimerički kompleksi na specifične regije DNA u odgovarajućim genima. Receptori mogu stimulirati ili potisnuti gensku ekspresiju u ovisnosti o vezanim ligandima. RAR receptor veže ATRA i *9-cis retinoičnu kiselinu* (9-cRA), dok RXR receptor veže samo 9-cRA. RXR može djelovati i neovisno o ligandu, tj. za njegovu funkciju ligand nije neophodan. 13-cisRA (isotretinoin) se slabo veže za RA receptore, ali ona u tkivima izomerizacijom prelazi u ATRA, i potom se veže za RA receptore putem kojih regulira transkripciju gena (153).

Retinoidi imaju različite mehanizme djelovanje na staničnu biologiju uključujući regulaciju stanične diferencijacije i proliferacije, kao i sinteze RNA, sinteze proteina, post-translacijske glikozilacije, biosinteze prostaglandina, utjecaja na stabilnost lizosomalne membrane i strukture stanične membrane (151,152). 13-cisRA ima manju toksičnost od ATRA ali odličnu biološku aktivnost, koja se u koži prvenstveno odnosi na inhibiciju funkcije sebacealne žlijezde koja je reverzibilna i ovisna o dozi (154).

Tsukada i sur. u svojem istraživanju intracelularne biologije isotretinoina u sebocitima i keratinocitima pokazali su da se 13-cisRA nakon ulaska u sebocite brzo konvertira u ATRA, ali da je takva konverzija u keratinocitima minimalna. Također su potvrdili utjecaj na redukciju djelovanja CYP1A1 (metabolizirajući enzim za pretvorbu retinala u RA). Dokazano je da je antiproliferativni učinak retinoida na sebocite posredovan putem RAR, a ne preko RXR. Osim redukcije sebuma 13-cisRA ima i antiinflamatorno djelovanje vjerojatno putem inhibicije prostaglandina E2 i kolagenaza (153).




Slika 2. Metabolizam retinoične kiseline

### 1.8.2. Biološki mehanizmi u neuropatologiji retinoida

RA receptori su raspoređeni u cijelom mozgu, posebice u limbičkom sustavu i to u hipokampusu i medijalnom prefrontalnom korteksu, te cingulate korteksu i subregijama talamusa i hipotalamusa (150).

U isrtraživanju Stahl i sur. su prikazali različite neuralne putove koji su uključeni u patogenezu psihijatrijskih bolesti. U biološkoj podlozi depresije važan je prekid neurotransmisije u monoaminskom sustavu (primarno noradrenalina i serotonina) koji mogu biti odgovorni za promjene raspoloženja. Dvije centralne točke limbičkog sustava su hipokampus i amigdala koje koordiniraju učenje i emocije. Promijenjena funkcija u ovim područjima može se manifestirati simptomima depresije (155).

Podaci novijih istraživanja potvrdili su da je hipokampus moždana regija u kojoj se stalno stvaraju novi neuroni, što se naziva neurogeneza. Perzistentna hipokampalna neurogeneza važna je za učenje i oblikovanje memorije (156). Jedna od teorija o patogenezi depresije sugerira smanjenu neurogenezu hipokampusa i prefrontalnog korteksa (157). Mogući mehanizmi kojima ATRA utječe na razvitak depresije ispitivani

su na animalnom modelu, gdje je nađeno da depresivno ponašanje nastaje kao posljedica smanjene neurogeneze u hipokampusu i prefrontalnom korteksu uz smanjenje volumena hipokampusa (158).

Retinoidi mogu smanjiti funkciju orbitofrontalnog korteksa putem djelovanja a hipokampus, uz moduliranje dopaminergične funkcije u medijalnom prefrontalnom korteksu, te time inducirati deficit hipokampalne funkcije i smanjena orbitofrontalne funkcije (149).

Dopaminska hipoteza depresije bazira se na smanjenoj dopaminergičkoj neurotransmisiji u prefrontalnom koreteksu. Psihomotorna retardacija, nedostatak motivacije i nemogućnost koncentracije su tipični znakovi depresije koji su povezani sa smanjenom dopaminskom transmisijom (159). RA povećava ekspresiju gena uključenih u signalno dopaminsko provođenje što je suprotno očekivanom s obzirom na utjecaj RA na razvoj depresije. Postavljena je hipoteza da početna indukcija dopaminergičkog sustava rezultira negativnom povratnom spregom i dugotrajnim smanjenem dopaminergičkog prijenosa čime se modulira djelovanje dopamina. S druge strane kod bolesnika koji su liječeni antidepresivima nađena je veća količina D2 receptora, uz smanjenjen afinitet liganda za receptor, pa je pretpostavka da RA potiče nastanak D2 receptora sa slabijim afinitetom za ligande (160).

U istraživanju O'Reilly i sur. potvrđeno je na animalnom modelu da dugotrajnim davanjem 13cis-RA dolazi do depresivnog ponašanja životinja zbog promjene ekspresije komponenti serotoninergičkog neurotransmiterskog sustava. Pokazalo se da primjena 13-cisRA inducira povećanje broja 5-HT1A receptora i razinu serotonin "reuptake" transportera *in vitro* čime se smanjuje raspoloživost serotonina na sinapsama (142).

Promjena u dopaminskom provođenju je jedan od primarnih patogenetskih čimbenika u razvoju psihoze i shizofrenije. Iako su poznata najmanje četiri tipa dopaminskih receptora, isotip 2 ($D_2R$) se najviše povezuje sa shizofrenijom. Pretjerana stimulacija $D_2R$ u mezolimbičkom sustavu smatra se važnim čimbenikom ra razvoj psihoze (152). Godman i sur. su opisali tri moguća mehanizma koja bi mogla upućivati na ulogu retinoida u patogenezi shizofrenije. Prvo, kod bolesnika sa shizofrenijom i kod članova njihovih obitelji prisutne su određene kongenitalne malformacije koje su podudarne onima koje se javljaju kod retinoidne toksičnosti ili deficita kao što su poremećaj mišljenja, mikrocefalija, ageneza corpusa calosuma i povećani vetrikuli. Drugo, u genetskoj podlozi shizofrenije važno je javljanje genetičkih markera (geni kandidati) kao što su 6p22, 22q12-13 koji su lokusi retinoičnog puta ili njegove metaboličke kaskade. Specifični primjeri uključuju gene za lipoprotein lipazu (koja je uključena u reverzibilnu razgradnju retinil estera u retinol), te alkohol dehidrogenazu (koji je važan za pretvorbu retinola u retinal). I treće, transkripcijska aktivnost vezana za retinoidni signalni put djeluje na neurotransmitere koji su uključeni u psihopatologiji, kao što je transkripcija D2 dopaminskog receptora regulirana preko RA (161).

Jedino istraživanje o djelovanju RA na mozak kod ljudi provedeno je 2005. godine kada su Bremner i sur. proveli istraživanje na 28 bolesnika, od kojih je 13 liječeno isotretinoinom, a 15 peroralnim antibiotikom, te su usporedili nalaz PET scan mozga prije početka te nakon 4 mjeseca terapije, a samo je u grupi bolesnika koji su primali isotretinoin nakon 4 mjeseca terapije bio evidentan smanjen metabolizam glukoze u orbitofrontalnom korteksu, ali se kod tih bolesnika nisu manifestirali klinički znakovi depresije. Nalaz smanjenog metabolizma u orbitofronalnom korteksu pokušao

se objasniti djelovanjem RA na smanjenje ortitofrontalne funkcije indukcijom deficita funkcije hipokampusa, s obzirom da hipokampus modulira dopaminergičnu funkciju u medijalnom prefrontalnom korteksu (149).

Unatoč brojnim čimbenicima koji dovode u vezu primjenu isotretinoina i razvoj psihopatologije i dalje nema jednoznačnog mišljenja niti se sa sigurnošću može potvrditi takva veza kod ljudi zbog nekoliko razloga: primarno, nedostaju istraživanja koja bi potvrdila učinke RA kod ljudi; drugo: moguće djelovanje isotretinoina preko više različitih neurotransmiterskih sustava dovodi do razvoja različite psihopatologije; treće vjerojatno je učinak RA ovisan o konstituciji i vulnerabilnosti pojedinca o čemu će ovisiti manifestacija psiholoških simptoma.

Zbog svega navedenog važno je upozoriti na praćenje mogućih nuspojava tijekom primjene isotretinoina na razvoj psihopatologije, što se posebno odnosi na populaciju adolescenata kod kojih i s obzirom na vulnerabilan period odrastanja postoji veći rizik depresije i suicida, a posebice uz postojanje akne koje same po sebi mogu predstavljati osnovu za razvoj psihičkih smetnji.

# 2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

## 2.1. HIPOTEZA

U grupi bolesnika s akne liječenih izotretinoinom doći će do značajnijeg poboljšanja psihološkog statusa, kao i poboljšanja objektivne kliničke slike i subjektivne procjene bolesti, negoli u grupi bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom.

## 2.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Polazeći od biopsihosocijalnog modela bolesti i zdravlja (4), formulirali smo sljedeće ciljeve istraživanja:

Ispitati povezanost objektivne kliničke slike akne i subjektivne procjene težine bolesti s psihičkim smetnjama i razinom specifičnog stresa povezanog s akne, te utvrditi razlikuju li se ovi parametri ovisno o težini kliničke slike i vrsti terapije.

U okviru postavljenog cilja formulirani su specifični ciljevi:

1. Utvrditi povezanost objektivne kliničke slike akne te subjektivne procjene težine bolesti s razinama anksioznosti, depresivnosti, suicidalnosti kao i percipiranih psihosocijalnih poteškoća uzrokovanih s akne prije početka terapije;
2. utvrditi dolazi li do promjene subjektivnog doživljaja bolesti i psihološkog funkcioniranja bolesnika tijekom terapije akne;
3. u grupi bolesnika kod kojih je uveden u terapiju izotretinoin, ispitati postoji li razlika, u odnosu na prvo mjerenje, u objektivnoj kliničkoj slici, subjektivnoj procjeni težine bolesti i psihičkih simptoma (anksioznosti, depresivnosti i suicidalnosti) tijekom mjesec dana te tri mjeseca nakon početka terapije.

# 3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

## 3.1 **Ispitanici**

Analizirani su podaci prikupljeni tijekom provođenja prospektivne longitudinalne studije u okviru znanstveno-istraživačkog projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa RH (br. 0134017) u KB "Sestre milosrdnice», pod naslovom: „Povezanost kvalitete života i psihološkog aspekta bolesnika s acne vulgaris", u razdoblju od 2002.-2007.godine, te podaci koji su se nastavili prikupljati do zaključno kraja 2009.godine nakon završetka provođenja projekta.

Uključeno je ukupno 171 bolesnika ženskog i muškog spola s umjereno teškom (acne papulopustulosa) i teškom kliničkom slikom (acne conglobata) acne vulgaris, u dobi od 13 do 24 godine, koji su liječeni ambulantno u Poliklinici Klinike za kožne i spolne bolesti KB «Sestre milosrdnice» ili su bili hospitalizirani na stacionarnim Odjelima Klinike za kožne i spolne bolesti KB »Sestre milosrdnice».

Bolesnici su podijeljeni u dvije grupe prema vrsti primjenjene terapije: 85 bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom (azitromicin ili tetraciklini ili doksiciklin) i 86 bolesnika liječenih peroralnim retinoidom (isotretinoinom). Kod bolesnika s akne kod kojih je u terapiju uveden peroralni retinoid isotretinoin tražio se potpis suglasnosti za primjenu lijeka (kod maloljetnih osoba potpis suglasnosti se tražio od roditelja ili zakonskog zastupnika) uz usmene i pisane upute o primjeni lijeka i mogućim nuspojavama.

Zbog poznatog teratogenog djelovanja lijeka isotretinoina, kod djevojaka se prije započinjanja terapije izvršio test na trudnoću (određivanjem β-HCG), uz potpisivanje

suglasnosti za striktno provođenje kontracepcije tijekom terapije do ukupno mjesec dana nakon završetka terapije. Preporučena oralna kontracepcija (ciproteron acetat 2 mg/etinil estradiol 35mg), uz prethodni ginekološki pregled, provodila se kod svih ispitanica, osim kod pojedinih djevojaka mlađih od 16 godina, čiji su u roditelji zbog dobi djeteta i negativne anamneze o spolnim odnosima bili protiv uvođenja kontracepcije, te su se svojim potpisom obavezali da će se kontracepcija uvesti u slučaju promjene stanja. Kod svih bolesnica test na trudnoću ponavljao se jednom mjesečno.

Lijek isotretinoin smo uključili u terapiju po nalazu negativnog testa na trudoću i to 2. dana menstruacijskog ciklusa. Prema težini kliničke slike doza isotretinoina kreatala se u rasponu od 0,5-1,0 mg/kg/dan do ukupne kumulativne doze od 120 mg/kg do završetka terapije, uz praćenje mogućih nuspojava mjesečnim kontrolama slijedećih laboratorijskih vrijednosti: KKS, Hb, Hct, jetreni enzimi (AST,ALT,GGT,ALP) i lipidogram. Prije početka uzimanja lijeka tražio se i pregled oftalmologa da se isključe moguće kontraindikacije za primjenu lijeka. Bolesnici su također bili upozoreni da se uz terapiju isotretinoinom ne uzimaju tetraciklinski antibiotici i vitamin A.

U drugoj grupi bolesnika primjenjen je jedan od slijedećih peroralnih antibiotika: azitromicin prema shemi za akne (3 uzastopna dana 500 mg dnevno, potom 1x tjedno do ukupno 9 tjedana) ili tetraciklin 2x500 mg dnevno ili doxiciklin 1x100 mg dnevno ukupno 12 tjedana.

Svaki se bolesnik obrađivao na isti način, praćenjem putem standardiziranih kvantitativnih psihometrijskih upitnika te kroz individualni intervju s kliničkim psihologom, uz kliničku procjenu težine akne od strane dermatologa i to prije početka terapije, te nakon 4 tjedna i nakon 12 tjedana terapije

Prilikom ovog istraživanja poštovana su sva etička načela, a identitet bolesnika čuvan je prema načelima profesionalne liječničke tajne.

## 3.2 Metode

Za procjenu i praćenje psihološkog stanja bolesnika primjenjeni su standardizirani, kvantitativni psihometrijski upitnici, uz praćenje svakog bolesnika od strane educiranog ispitivača-psihologa.

**3.2.1**. **Lista općih podataka** dala je uvid u biografske podatke, a pacijenti su na osnovi liste obrađeni prema spolu, starosti i dužini trajanja bolesti (prilog 1).

**3.2.2. Upitnik samoprocjene** je autorov upitnik kojim na skali Likertovog tipa pacijenti sami procjenjuju utjecaj koji akne imaju na njihov izgled (prilog 2)

Pitanja su postavljena tako de se obuhvate sve varijable koje mogu imati utjecaja na emocionalnu i psihosocijalnu reakciju bolesnika u odnosu na vlastitu procjenu bolesti kože.

Subjektivna procjena težine bolesti obuhvaćena je pitanjem: *U kojoj je mjeri Vaša koža danas zahvaćena aknama?*; kojom su bolesnici na skali Likertovog tipa od 1 do 5 procjenili intenzitet kožnih promjena, pri čemu je oznaka 1 označavala najmanji, a oznaka 5 najveći intenzitet promjena.

Subjektivna procjena postojanja ožiljaka na koži obuhvaćena je pitanjem: *Koliko imate ožiljaka od akni*?; kojom su boesnici na skali Likertovog tipa od 1 do 5 procjenili

zahvaćenost kože ožiljcima, pri čemu je oznaka jedan označavala vrlo malo ožiljaka, a oznaka 5 izrazito veliki broj ožiljaka

Procjena bolesnika koliko akne imaju nepovoljan učinak na njihov izgled obuhvaćena je pitanjem: *Koliko vas muči utjecaj akne na vaš izgled?;*kojom su bolesnici na skali Likertovog tipa od 1 do 5 procjenili koliko prema njihovoj procjeni akne nepovoljno utječu na njihov izgled, pri čemu je oznaka jedan označavala vrlo mali utjecaj, a 5 izrazito jak utjecaj na izgled.

### 3.2.3. Psihometrijski upitnici:

**3.2.3.1.** ***Assessments of the Psychological and Social Effects of Acne*** **(APSEA**) je specifični upitnik za akne kojim se procjenjuje psihosocijalni status kao posljedica akne. Upitnik je važan za praćenje utjecaja akne na psihički status i kvalitetu života tijekom terapije. APSEA upitnik uključuje 15 pitanja, od kojih je 9 bodovano kao kontinuirana linearna vizualna analogna skala od 0 do 10, a preostalih 6 pitanja su pridruženi bodovi 0, 3, 6 i 9 (prema odgovorima označenim u zasebnim kućicama). Maksimalan zbroj bodova je 144, pri čemu viši rezultat označava veće psihosocijalne smetnje kao posljedica akne (162). U našem istraživanju primjenili smo varijantu ovog testa u kojem je ukupan zbroj bodova 117, s obzirom da je linearna vizualna analogna skala od 0 do 10 zamijenjena numeričkom skalom od 1 do 7 (prilog 3).

**3.2.3.2.** ***Beck Depression Inventory*** **(BDI**) (163) je međunarodno prihvaćen instrument za ispitivanje simptoma depresije. BDI je upitnik depresivnosti koji se primjenjuje za

praćenje težine depresije kod bolesnika, te za detekciju mogućih depresivnih stanja u normalnoj populaciji. BDI upitnik obuhvaća 21 pitanje u kojem se prate simptomi depresije kod bolesnika starijih od 13 godina. Numerički raspon dobivenih rezultata može biti od 0-63. Ukupan rezultat na BDI upitniku se interpretira na sljedeći način:

- rezultati u rasponu od 0 do 9 ukazuju na normalno nedepresivno stanje;
- rezulltati u rasponu od 10-15 ukazuju na blagu depresiju;
- rezultati u rasponu 16 do 23 ukazuju na umjerenu depresiju;
- rezultati u rasponu od 24 do 63 ukazuju na klinički manifestnu tešku depresiju (Prilog 4).

***Suicidalnost*** **-**iz upitnika BDI izdvojili smo zasebno pitanje koje se odnosi na suicidalnost (9.pitanje), koja je definirana kroz 4 varijable sa bodovanjem od 0 do 3, pri čemu veći zbroj označava veću sklonost suicidu: 0= uopće ne pomišljam na samoubojstvo; 1= pomišljam na samoubojstvo ali to ne bih mogla/-o učiniti; 2= željela/-o bih se ubiti; 3= ubila/-o bih se da imam priliku.

**3.2.3.3.** ***State-Trait Anxiety Inventory*** **(STAI)** (164) je upitnik anksioznoti kojim se mjeri stanje anskioznosti kao crta ličnosti, ali i kao trenutno stanje. Sastoji od dva upitnika od po dvadeset tvrdnji namijenjenih mjerenju anksioznosti kao stanja i anksioznosti kao crte ličnosti. (Prilog 5)

**Anksioznost kao stanje (STAI-S)** odnosi se na anksioznost koju se percipira «sada, u ovom trenutku», a koja se javlja kao reakcija na određenu situaciju. Ljestvicom

stanja anksioznosti kao stanja procjenjuju se bitna obilježja toga stanja: strepnja, napetost, nervoza, zabrinutost.

**Anksioznost kao crta ličnosti (STAI-T)** mjeri stupanj anksioznosti kao relativno stabilnu crtu ličnosti, definiranu kao dugotrajnu anksioznost koja se ne odnosi na specifične situacije. Viši rezultat odražava viši stupanj anksioznosti. Upitnik anksioznosti kao stanja i kao osobine ličnosti često se upotrebljava u istraživanjima i kliničkoj praksi. Skup tvrdnji primjenjuje se kao linearna kombinacija. Ukupni rezultat na svakom od upitnika određuje se zbrajanjem procjena na svih dvadeset tvrdnji i to na ljestvici Likertovog tipa od 5 stupnjeva. Minimalni mogući rezultat iznosi 0, a maksimalni 80. Viši rezultat odražava viši stupanj anksioznosti, a granična vrijednost za kliničko stanje anksioznosti je ukupni rezultat 39/40.

### 3.2.4. Validirani kvantitativni sustav kliničke procjene acne vulgaris (Global Acne Grading System)

Za kliničku dermatološku procjenu i praćenje akne primjenili smo validirani kvantitativni „scoring“ sistem - Global Acne Grading System (GAGS) kojim se procjenjuje klinički stupanj akne prema broju i vrsti upanih lezija, te njihovoj lokalizaciji i proširenosti (165).

Ovaj sustav obuhvaća 6 lokacija, od kojih je 5 na licu i jedna koja obuhvaća gornji dio leđa i prsa, a svakoj se lokaciji pridodaje određeni faktor (1-3). Svaki tip lezije dobija ocjenu prema težini (stupanj 0-4).

Tablica 1. Objektivna procjena težine kliničke slike akne izračunava se prema sustavu Global Acne Grading System – GAGS

| Lokalizacija promjena | Faktor x supanj promjene (0-4)*=lokalni bod |
|---|---|
| I čelo | 2 |
| II desni obraz | 2 |
| III lijevi obraz | 2 |
| IV nos | 1 |
| V brada | 1 |
| VI prsa i leđa | 3 |

* 0= nema promjene; ≥1 jedan komedon; 2≥ jedna papula ;3≥ jedna pustula; 4≥ jedan nodulus

Ukupna ocjena jednaka je zbroju svih lokalnih bodova, a klinička težina akne procjenjuje se prema ukupnom rezultatu:

Ukupni rezultat u bodovima:

1-18 blage akne

19-30 srednje teške akne

31-38 teške akne

≥ 39 vrlo teške akne

### 3.3. Protokol i plan istraživanja

Nakon redovnog posjeta dermatologu ili za vrijeme hospitalizacije bolesnicima je ukratko objašnjen plan i cilj istraživanja, te im je ponuđeno da sudjeluju u istraživanju, a svoju su suglasnost potvrdili potpisivanjem informiranog pristanka, što su za maloljetne osobe učinili roditelj ili zakonski zastupnik.

Tijekom studije provodili smo sljedeće postupke:

- upitnik općih podataka bolesnika (socio-demografski podaci)
- samoprocjena težine akne - prema Likertovoj skali (5 stupnja prema samoprocjeni težine bolesti)-
- primjena kvantitativnih psihometrijskih upitnika (APSEA, BDI, STAI) kako bi se dobio uvid u psihičko i emocionalno stanje bolesnika *(Primjenu psihologijskih instrumenata provodio je educirani ispitivač-psiholog).*
- razgovor s psihologom (mišljenje psihologa)
- standardna klinička dermatološka procjena oblika akne prema GAGS sistemu koja je provođena od strane istraživača

Svi opisani postupci provodili su se:

- preliminarno (prije započinjanja terapije)- 0.pregled
- u tijeku terapije - nakon 4 tjedana (1.pregled)
- u tijeku terapije - nakon 12 tjedana- (2.pregled)

### 3.4. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka učinjena je upotrebom programske podrške STATISTICA, 8 (StatSoft,Inc.)(166)w. Rezultati prikupljeni specifičnim instrumentima su konvencionalno univarijatno i multivarijatno analizirani.

Međugrupne razlike analizirane su, ovisno o prirodi distribucija vjerojatnosti rezultata, primjerenim parametrijskim (t-test) odnosno neparametrijskim (Man Whitney U-test i $\chi 2$) statističko-analitičkim postupcima.

Za utvrđivanje razlike u vrijednostima između dva mjerenja provedenim na istim ispitanicima korišten je t-test za zavisne uzorke, odnosno Wilcoxon Signed Ranks test ovisno o prirodi varijabli.

Korelacije između pojedinih varijabli izračunate su Pearsonovim koeficijentom korelacije odnosno Spearmanovim koeficijentom obzirom da su neke distribucije odstupale od normale, a da se radilo o varijablama izraženim na ordinalnoj skali. P vrijednosti ispod 0,05 smatrale su se statistički značajnima.

# 4. REZULTATI

## 4.1. Rezultati epidemiološkog ispitivanja

U provedenom istraživanju sudjelovalo je 171 ispitanika s umjereno teškom i teškom kliničkom slikom akne. Bolesnici su podijeljeni u dvije grupe prema vrsti primjenjene terapije od kojih je 85 bolesnika liječeno peroralnim antibiotikom i 86 bolesnika liječeno isotretinoinom.

Tablica 2. Ukupan broj (N) i postotak ispitanika (%) prema spolu i vrsti primjenjene terapije

| spol | terapija isotretinoin | | antibiotik | | Ukupno | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *N* | *%* | *N* | *%* | *N* | *%* |
| muškarci | 55 | 64.0 | 33 | 38.8 | 88 | 48.5 |
| žene | 31 | 36.0 | 52 | 61.2 | 83 | 51.5 |
| Ukupno | 86 | 100.0 | 85 | 100.0 | 171 | 100.0 |

Pogledamo li raspodjelu ispitanika prema spolu vidimo da je u grupi bolesnika liječenih isotretinoinom bilo više osoba muškog spola (64%) nego li ženskog spola (36%), dok je u grupi bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom bilo više osoba ženskog spola (61%), a muškog spola 39%. Ova raspodjela prema spolu sa većim brojem muških ispitanika u grupi liječenih isotretinoinom je očekivana s obzirom da je kod muških ispitanika klinička slika akne bila značajno teža, nego li u ženskih ispitanika (Tablica 2).

Tablica 3. Prikaz broja ispitanika (N), prosječnog rezultata (M) i standardna devijacija (SD) bolesnika prema dobi i vrsti terapije

| | | terapija | |
|---|---|---|---|
| dob | | isotretinoin | antibiotik |
| | *N* | 86 | 85 |
| | *M* | 17.64 | 17.56 |
| | *SD* | 2.46 | 2.47 |

Prosječna dob obje grupe ispitanika bila je 17,5 godina, a skupine se međusobno nisu razlikovale značajno prema dobi (t-test=0,198, df 169, p=0.843). U grupi bolesnika liječenih isotretinoinom, najmlađi ispitanik je imao 14 godina, a najstariji 23 godine, dok je u grupi bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom najmlađi ispitanik imao 13 godina, a nastariji 23 godine (Tablica 3).

## 4.2. Rezultati kliničkog ispitivanja

Tablica 4. Ukupan broj (N) i postotak (%) ispitanika prema dužini trajanja akne i prema terapiji

| | isotretinoin | | antibiotik | |
|---|---|---|---|---|
| Trajanje akni | *N* | *%* | *N* | *%* |
| < 1god | 14 | 16.3 | 22 | 25.9 |
| 1-5 god | 58 | 67.4 | 50 | 58.8 |
| 5-10 god | 12 | 14.0 | 12 | 14.1 |
| Više od 10g | 2 | 2.3 | 1 | 1.2 |
| Ukupno | 86 | 100.0 | 85 | 100.0 |

Prema dužini trajanja akne kod obje grupe ispitanika dobiven je podatak o trajanju bolesti između 1do 5 godina i to kod 67,4% bolesnika liječenih isotretinoinom, odnosno kod 58,8% bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom. Podjednaka je bila zastupljenost obje grupe bolesnika sa dužinom trajanja akne više od 5 godina.

S druge strane, znatno je više bolesnika kod kojih akne traju manje od godinu dana zastupljeno u grupi liječenih peroralnim antibiotikom, i to ukupno 22 bolesnika (25,9%), nego li u grupi bolesnika liječenih isotretinoinom, ukupno 14 bolesnika (16,3%), što se može objasniti time da se isotretinoin uvodi u terapiju kod umjereno teških i teških oblika bolesti nakon prethodno višemjesečnog neuspješnog liječenja peroralnim antibiotikom, kao druga linija terapije, a kao prva linija terapije indiciran je samo kod vrlo teškog nodulocističnog oblika akne (Tablica 4).

Bolesnici su raspodijeljeni u dvije grupe ovisno o indikaciji za pojedini tip terapije, te je na početku uvođenja terapije procjenjena težina kliničke slike prema grupama, korištenjem kvantitativnog sustava kliničke promjene GAGS (*Global Acne Grading System*).

Tablica 5. Ukupan broj (N) i postotak (%) bolesnika prema objektivnoj težini kliničke slike mjerene GAGS sustavom na početku liječenja, ovisno o vrsti terapije:

| GAGS Početak liječenja | | terapija | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | isotretinoin | antibiotik | |
| < 19 | *N* | 0 | 1 | 1 |
| | *%* | 0.0 | 1.2 | 0.6 |
| 19-30 | *N* | 49 | 80 | 129 |
| | *%* | 57.0 | 94.1 | 75.4 |
| 31-38 | *N* | 31 | 4 | 35 |
| | *%* | 36.0 | 4.7 | 20.5 |
| 39 - 44 | *N* | 6 | 0 | 6 |
| | *%* | 7.0 | .0 | 3.5 |
| Ukupno | *N* | 86 | 85 | 171 |
| | *%* | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

$p<0,05$

U grupi bolesnika kod kojih je postavljena indikacija za primjenu isotretinoina bilo je ukupno 6 bolesnika (7%) koji su imali klinički nalaz vrlo teških akne (GAGS ≥ 39), dok

u grupi bolesnika kod kojih je bila indicirana peroralna antibiotska terapija niti jedan bolesnik nije imao klinički nalaz vrlo teških akne, što je i za očekivati s obzirom da je najtež nodulocistični oblik akne primarna indikacija za primjenu isotretinoina.

U grupi teških i umjereno teških akne, prema mjerenju GAGS sustavom, bilo je 36% , odnosno 57% bolesnika predviđenih za terapiju isotretinoinom, dok je u grupi predviđenih za peroralni antibiotik samo 4,7% bilo sa kliničkom slikom teških akne, a 94,1% sa slikom umjereno teških akne. U grupi kliničke slike blagih akne bio je samo jedan bolesnik kod kojeg je predviđena peroralna antibiotska terapija.

$\chi^2$ testom nađena je statistički značajna razlika ($p<0,05$) u distribuciji bolesnika prema težini kliničke slike ovisno o predviđenoj terapiji (Tablica 5).

Tablica 6. Aritmetička sredina (M), standardna devijacija (SD) i test značajnosti razlike (t) raspodjele bolesnika prema ukupnoj procjeni težini kliničke slike na početku liječenja, ovisno o vrsti terapiji:

| Početak liječenja | | isotretinoin | antibiotik | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| GAGS | *M* | 30.31 | 25.5 | 7.898 | 0.000** |
| | *SD* | 4.61 | 3.3 | | |

M=medijan, SD=standardna devijacija
**razlika je značajna uz $p < 0.01$

Ukupna procjena težine kliničke slike na početku liječenja za cijelu grupu bolesnika na isotretinoinu bila je 30,31, što je na gornjoj granici kiničke procjene za umjereno teške akne, pri čemu je najmanji GAGS score bio 20 (umjereno teške akne), a najveći 44 (vrlo teške akne).

Ukupna procjena težine kliničke slike na početku liječenja za grupu bolesnika na peroralnom antibiotiku bila je 25,5 (što odgovara kliničkoj procjeni za umjereno teške akne), pri

čemu je najmanji skore bio 18 (gornja granica kliničke procjene za blage akne), a najveći 38 (teške akne).

Nađena je statistički značajna razlike (t- test; $p<0,001$) u procjenjenoj težini kliničke slike na početku liječenja između dvije grupe bolesnika, i to u prilog distribucije težih kliničkih oblika akne u grupi liječenih isotretinoinom, što je za očekivati s obzirom da je lijek isotretinoin indiciran za primjenu kod teških i vrlo teških oblika akne ili umjereno teških akne rezistentnih na ostalu terapiju, ili kod naglašene sklonosti oživljavanju čime se mogu objasniti i pojedini slučajevi umjereno teških akne kod kojih je započeta terapija isotretinoinom. (Tablica 6)

Tablica 7. Ukupan broj (N) i postotak (%) bolesnika prema težini kliničke slike i prema vrsti terapije nakon 12 tjedana liječenja:

| GAGS 12 tjedana liječenja | | terapija isotretinoin | antibiotik | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| < 19 | N | 84 | 85 | 169 |
| | % | 97,7% | 100,0% | 98,8% |
| 19-30 | N | 2 | 0 | 2 |
| | % | 2,3% | ,0% | 1,2% |
| Ukupno | N | 86 | 85 | 171 |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Nakon 12 tjedana liječenja kod svih je bolesnika došlo do dobrog kliničkog poboljšanja akne, te se prema raspodjeli bolesnika ocijenjenoj po sustavu GAGS više ne nalazi niti jedan bolesnik sa vrlo teškim ili teškim oblikom akne u obje grupe. U grupi bolesnika liječenih isotretinoinom samo su 2 bolesnika ostala sa kliničkom slikom umjereno teških akne, dok su svi ostali bolesnici iz obje grupe terapije zastupljeni u grupi klinički blagih akne, što govori u prilog odličnom kliničkom učinku liječenja obje vrste terapije (Tablica 7).

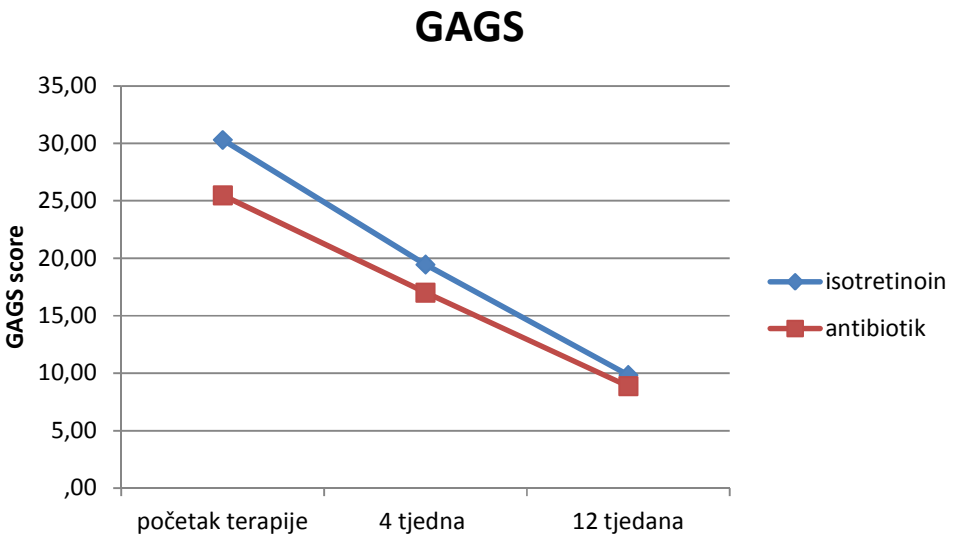
Tablica 8. Aritmetička sredina (M), standardna devijacija (SD) i test značajnosti razlike (t) raspodjele bolesnika prema težini kliničke slike nakon 12 tjedana liječenja, ovisno o vrsti terapiji:

| 12 tjedana liječenja | | isotretinoin | antibiotik | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| GAGS | *M* | 9.8 | 8.87 | 2.024 | 0.045* |
| | *SD* | 3.4 | 2.79 | | |

M=medijan, SD=standardna devijacija
*razlika je značajna uz $p < 0.05$

Median ukupne procjene težine kliničke slike nakon 12 tjedana liječenja za grupu bolesnika na isotretinoinu bio je 9,8 (što odgovara kiničko j procjeni blagih akne), pri čemu je najmanji rezultat bio 4 (blage akne), a najveći 19 (umjereno teške akne).
Ukupna procjena težine kliničke slike nakon 12 tjedana liječenja za grupu bolesnika na peroralnom antibiotiku bila je 8,87 (što odgovara kliničkoj procjeni za blage akne), pri čemu je najmanji rezultat bio 3 (blage akne), a najveći 18 (umjereno teške akne).

Nađena je statistički značajna razlike (t- test; $p<0,05$) u procjenjenoj težini kliničke slike nakon 12 tjedana liječenja između dvije grupe bolesnika. Kod obje grupe bolesnika došlo je do odličnog kliničkog odgovora na terapiju, a statistička značajnost razlike zadržala se s obzirom na razliku koja je bila izražena i na početku liječenja (Tablica 8).




Slika 1. Prikaz objektivne procjene kliničke slike mjerene GAGS sustavom tijekom liječenja za dvije grupe bolesnika ovisno o vrsti terapije.

Kao što je vidljivo na slici 1, poboljšanje objektivne kliničke slike mjerene prema GAGS sustavu bilo je u kontinuiranom poboljšanju tijekom terapije za obje grupe bolesnika, ali je pad rezultata objektivne procjene bio veći u grupi bolesnika liječenih isotretinoinom u odnosu na grupu liječenu peroralnim antibiotikom.

### 4.3. Analiza psihološkog statusa bolesnika s akne

#### 4.3.1. Analiza simptoma depresivnosti

Na početku uvođenja terapije svi su bolesnici ispunili BDI upitnik (*Beck Depression Inventory*), kako bi se odredilo eventualno postojanje depresivnih simptoma radi daljnjeg praćenja psihološkog statusa, ali i radi identifikacije bolesnika koji imaju razvijene simptome depresije.

Tablica 9. Prikaz ukupnog rezultata u BDI upitniku depresivnosti na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja za grupe bolesnika s akne prema vrsti terapije

| Početak liječenja | | isotretinoin | antibiotik | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| BDI | *M* | 7.05 | 7.3 | -0.258 | 0.797 |
| | *SD* | 7.58 | 7.3 | | |

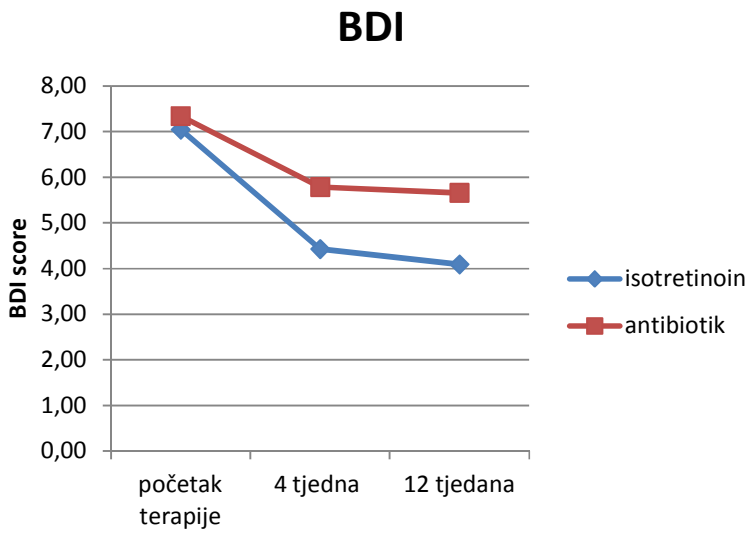
| 12 tjedana liječenja | | isotretinoin | antibiotik | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| BDI | *M* | 4.1 | 5.66 | -1.648 | 0.101 |
| | *SD* | 4.9 | 7.32 | | |

Legenda: p – statistička značajnost razlike, t test
M=medijan, SD=standardna devijacija

Ukupni rezultat u BDI upitniku za detektiranje simptoma depresivnosti na početku liječenja za grupu bolesnika na isotretinoinu bila je 7,05 (što je nedepresivno stanje) pri čemu je minimalan rezultat bio 0, a maksimalam 36, koji odgovara stanju klinički manifestne teške depresije, a rezultati se nisu statistički značajno razlikovali u obje grupe bolesnika na početku terapije (t test; p=0,797).

Ukupni rezultat u BDI upitniku depresivnosti nakon 12 tjedana liječenja grupu bolesnika na isotretinoinu bila je 4,1 (što je nedepresivno stanje) pri čemu je minimalan rezultat bio 0, a maksimalam 23, koji odgovara stanju klinički manifestne depresije.

U grupi bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom nakon 12 tjedana liječenja ukupni BDI rezultat bio je 5,66, (nedepresivno stanje), vrijednost minimalnog rezultata bio je 0, ali je maksimalni rezultat bio 30, što odgovara stanju klinički manifestne teške depresije. Nije nađena statistički značajna razlika prema ukupnom rezultatu u BDI upitniku među grupama (t test; p=0,101). (Tablica 9)

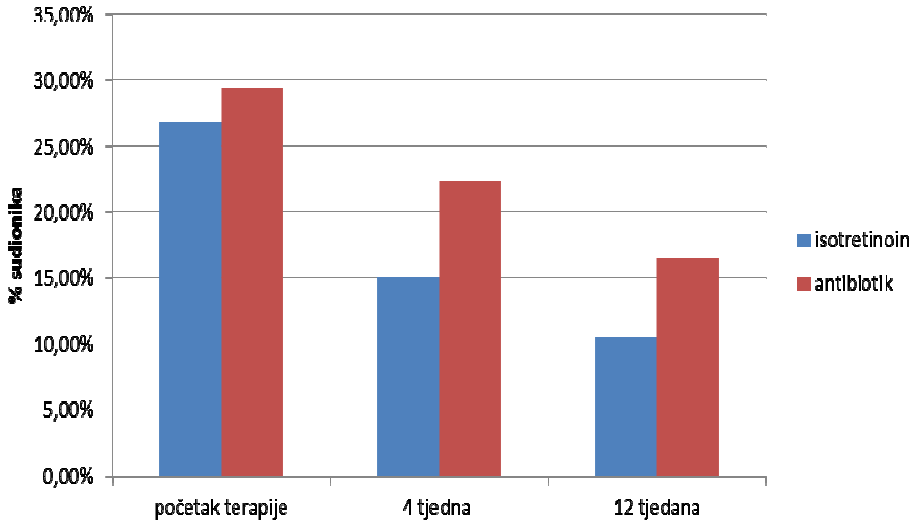



Slika 2. Prikaz rezulata upitnika BDI prema grupama bolesnika ovisno o vrsti terapije na početku liječenja, nakon 4 tjedana, te nakon 12 tjedana liječenja

U obje grupe bolesnika doško je do pada BDI rezultata tijekom terapije, uvrđena je statistički značajna razlika u ukupnom rezultatu BDI upitnika (za obje grupe bolesnika $p<0,01$) pri čemu je značajan pad rezultata bio evidentan već nakon 4 tjedna terapije, a sporiji trend pada rezultata nastavio se do 12 tjedana liječenja (Slika 2).

Testom značajnosti razlika između prvog i drugog mjerenja za obje grupe bolesnika uvrđena je statistički značajna razlika u ukupnom rezulatu BDI upitnika (t-test; $p<0,01$).

Kao posebne grupe prikazujemo bolesnike koji su prema BDI upitniku imali znakove depresivnosti (BDI rezultat ≥10), a koji je tijekom liječenja (nakon 4 tjedna terapije, te nakon 12 tjedana terpije) pokazivao trend pada, što se povezuje sa poboljšanjem kliničke slike akne, s obzirom da nitko od bolesnika nije primao psihijatrijsku terapiju.




Slika 3. Prikaz bolesnika sa BDI rezultatom ≥10 na početku, nakon 4 tjedna liječenja, te nakon 12 tjedana liječenja prema grupama ovisno o vrsti terapije

U grupi bolesnika s akne bilo je ukupno 48 bolesnika (27%) s BDI rezultatom ≥10, koji upućuje na depresivnost uz statistički značajan pad broja bolesnika s takvim nalazom tijekom liječenja (nakon 4 tjedna, te nakon 12 tjedana terapije) u obje grupe bolesnika.

U grupi bolesnika kod kojih je indicirano uvođenje isotretinoina u terapiju bilo je ukupno 23 bolesnika (27%) sa BDI rezultatom ≥10 što upućuje na postojanje simptoma depresivnost.

U grupi bolesnika kod kojih je indicirana peroralna antibiotska terapija rezultati su bile slične distribucije, sa ukupno 25 bolesnika (29%) koji su imali BDI rezultat ≥10, od čega je kod 14 bolesnika BDI rezultat govorio o prilog simptoma blage depresije, 9 umjerene i 2 teške depresije. Prema procjeni psihološkog stanja ukupno 4 bolesnika sa simptomima umjerene i teške depresije uputili smo na pregled psihijatru, koji su oni odbili, te smo ih i dalje nastavili pratiti u okviru studije, uz psihološko praćenje i podršku od strane psihologa. Kliničkim intervjuom od strane psihologa zaključeno je da kod većine bolesnika nije bilo potrebe za psihijatrijskom intervencijom.

Nakon 12 tjedana terapije došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog BDI scora za obje grupe bolesnka ($p<0,01$). U grupi bolesnika liječenih isotretinoinom nakon 12 tjedana liječenja BDI score≥10 nađen je kod 9 bolesnika, a nije bilo niti jednog bolesnika sa BDI scorom koji bi upućivao na tešku depresiju (BDI scorom ≥24).

U grupi bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom tijekom liječenja se povećao broj osoba kod kojih je BDI score upućivao na tešku depresiju u odnosu na nalaz na početku primjene terapije (ukupno 5 bolesnika), iako je u samoj grupi došlo do pada ukupnog broja bolesnika koji su imali BDI score ≥10 (14 bolesnika) (Slika 3).

### 4.3.2. Analiza suicidalnosti

Iz upitnika BDI izdvojili smo zasebno pitanje (9.pitanje), koja je definirano kroz 4 varijable sa bodovanjem od 0 do 3.

Tablica 10. Prikaz izdvojene varijable suicidalnosti iz BDI upitnika prema iskazima bolesnika ovisno o vrsti terapije na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja

| | | terapija isotretinoin | | antibiotik | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Iskazi bolesnika: | *N* | *%* | *N* | *%* |
| Početak liječenja | Uopće ne pomišljam na samoubojstvo | 77 | 89,5% | 64 | 75,3% |
| | Pomišljam na samoubojstvo, ali ne bih to mogao/la učiniti | 8 | 9,3% | 16 | 18,8% |
| | Željela bih se ubiti | 1 | 1,2% | 5 | 5,9% |
| | Ubio/la bih se da imam priliku | 0 | 0% | 0 | 0% |
| | | | | $\chi^2$ test, | *p=0.038* |
| 12 tjedana liječenja | Uopće ne pomišljam na samoubojstvo | 82 | 95,3% | 74 | 87,1% |
| | Pomišljam na samoubojstvo, ali ne bih to mogao/la učiniti | 3 | 3,5% | 8 | 9,4% |
| | Željela bih se ubiti | 0 | 0% | 3 | 3,5% |
| | Ubio/la bih se da imam priliku | 1 | 1,2% | 0 | 0% |
| | | | | $\chi^2$ test, | *p=0.083* |

Učinjenom analizom potvrđeno je da na početku terapije najveći broj ispitanika ne iskazuje nikakve suicidalne misli u obje grupe ispitanika, odnosno 77 bolesnika (89,5%) u grupi liječenih isotretioinom, te 64 bolesnika (75,3%) u grupi liječenoj peroralnim antibiotikom.

Kod bolesnika kod kojih je indicirano uvođenje isotretinoina u terapiju 8 bolesnika (9,3%) pomišlja na samoubojstvo, a 1 bolesnik iskazuje želju za suicidom, dok niti jedan bolesnik ne pokazuje aktivnu namjeru suicida da mu se ukaže prilika.

U grupi bolesnika kod kojih je indicirano uvođenje peroralnog antibiotika u terapiju znatno je više bolesnika koji pomišljaju na samoubojstvo i to 16 bolesnika (18,8%) pomišlja na samoubojstvo, a 5 bolesnika (5,9%) iskazuje želju za suicidom, a niti jedan bolesnik ne pokazuje aktivnu namjeru suicida da mu se ukaže prilika.

Nađena je statistički značajna razlika u iskazivanju suicidalnosti na početku liječenja među grupama bolesnika ($\chi^2$ test, p=0,038), pri čemu je znatno više bolesnika sa suicidalnim idejama bilo u grupi na peroralnoj antibiotskoj terapiji (Tablica 10).

Učinjenom analizom nakon 12 tjedana liječenja potvrđeno je da najveći broj ispitanika ne iskazuje nikakve suicidalne misli u obje grupe ispitanika, odnosno 82 bolesnika (95,3%) u grupi liječenih isotretinoinom, te 74 bolesnika (87,1%) u grupi liječenih peroralnim antibiotikom.

Kod bolesnika liječenih isotretinoinom 3 (3,5%) pomišlja na samoubojstvo, a 1 bolesnik iskazuje aktivnu namjeru suicida.

U grupi bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom i nakon 12 tjedana liječenja znatno je više bolesnika nego u grupi liječenih isotretinoinom, ali znatno manje nego na početku terapije, koji pomišljaju na samoubojstvo, i to 8 bolesnika (9,4%) pomišlja na samoubojstvo, a 3 bolesnika (3.4%) iskazuje želju za suicidom, ali niti jedan bolesnik ne pokazuje aktivnu namjeru suicida da mu se ukaže prilika. Nije nađena statistički značajna razlika u suicidalnosti nakon 12 tjedana liječenja prema iskazima bolesnika među grupama (p=0,083) (Tablica 10).

**Test značajnosti razlike u iskazanoj suicidalnosti između dva mjerenja za skupinu bolesnika liječenu isotretinoinom**

Da bi se utvrdilo postoji li razlika u iskazanoj suicidalnosti između dva mjerenja korišten je *Wilcoxon Signed Ranks Test značajnosti razlike*.

U grupi bolesnika liječenih isotretinoinom u periodu od početka liječenja do navršenih 12 tjedana terapije nije utvrđena statistički značajna razlika u suicidalnosti, što je i očekivano obzirom da velika većina ispitanika nije niti u prvom mjerenju iskazivala suicidalnost (Z= -1,136; p=0,256). Javljaju se sporadični slučajevi koje će se naknadno individualno analizirati.

**Test značajnosti razlike u iskazanoj suicidalnosti između dva mjerenja za skupinu liječenu peroralnim antibiotikom**

U skupini liječenoj peroralnim antibiotikom utvrđena je statistički značajna razlika u iskazanoj suicidalnosti između dva mjerenja u smjeru manje suicidalnosti u drugom mjerenju (Z=-2,683; p=0,007). Međutim, treba napomenuti da je u oba mjerenja najveći broj ispitanika izjavio da uopće ne pomišlja na samoubojstvo, te kao skupina uopće nisu suicidalni. Javljaju se sporadični slučajevi koji će se individualno analizirati.

### 4.3.3. Analiza simptoma anksioznosti

Na početku uvođenja terapije svi su bolesnici ispunili STAI upitnik (*State and Trait Anxiety Inventory)*, kako bi se odredilo postojanje simptoma anksioznosti kod dvije grupe bolesnika (ovisno o vrsti indicirane terapije), radi daljnjeg praćenja psihološkog statusa, ali i radi identifikacije bolesnika koji imaju razvijene simptome anksioznosti.

Tablica 11. Prikaz ukupnog rezultata u STAI upitniku ankioznosti na početku liječenja za grupe bolesnika s akne prema vrsti terapije

| početak lliječenja | | isotretinoin | antibiotik | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| STAI-S | *M* | 37.02 | 38.5 | -0.882 | 0.379 |
| | *SD* | 11.03 | 11.1 | | |
| STAI-O | *M* | 38.49 | 39.9 | -0.857 | 0.393 |
| | *SD* | 10.38 | 11.2 | | |

M=medijan, SD=standardna devijacija
t test; p> 0.05

Učinjenom analizom za obje grupe bolesnika na početku terapije u STAI upitniku (STAI-S), kao momentalnog stanja, nađene su ukupne vrijednosti 37,02 za grupu bolesnika na isotretinoinu, te 38,5 za grupu bolesnika na peroralnom anibiotiku, što su granične vrijednosti za manifestnu kliničku anksioznost (granični rezultat 39/40), te nije nađena statistički značajna razlika između grupa (t-test; p=0,379). Minimalni rezultat u STAI–S upitniku za obje grupe bolesnika bio je 20 (bez znakova anksioznosti), dok je maksimalni rezultat bio 69 (klinički manifestna anksioznost).

U STAI upitniku (STAI-T), kao osobine ličnosti, na početku liječenja, nađene su ukupne vrijednosti 38,9 za grupu bolesnika na isotretinoinu, te 39,9 za grupu bolesnika na peroralnom anibiotiku, što su granične vrijednosti za manifestnu kliničku anksioznost (granični rezultat 39/40), te nije nađena statistički značajna razlika između grupa (t-test; p=0,393). Minimalni rezultat u STAI–T upitniku za obje grupe bolesnika bio je 20 (bez znakova anksioznosti), dok je maksimalni rezultat bio 64 za grupu bolesnika na isotretinonu, a 63 na grupi bolesnika na peroralnom antibiotiku (klinički manifestna anksioznost) (Tablica 11).

Tablica 12. Prikaz ukupnog srezultata u STAI upitniku ankioznosti nakon 12 tjedana liječenja za grupe bolesnika s akne prema vrsti terapije

| 12 tjedana liječenja | | isotretinoin | antibiotik | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| STAI-S | *M* | 34.5 | 36.38 | -1.151 | 0.251 |
| | *SD* | 10.0 | 11.02 | | |
| STAI-O | *M* | 35.9 | 38.13 | -1.343 | 0.181 |
| | *SD* | 10.0 | 11.75 | | |

M=medijan, SD=standardna devijacija
t- test; p> 0.05

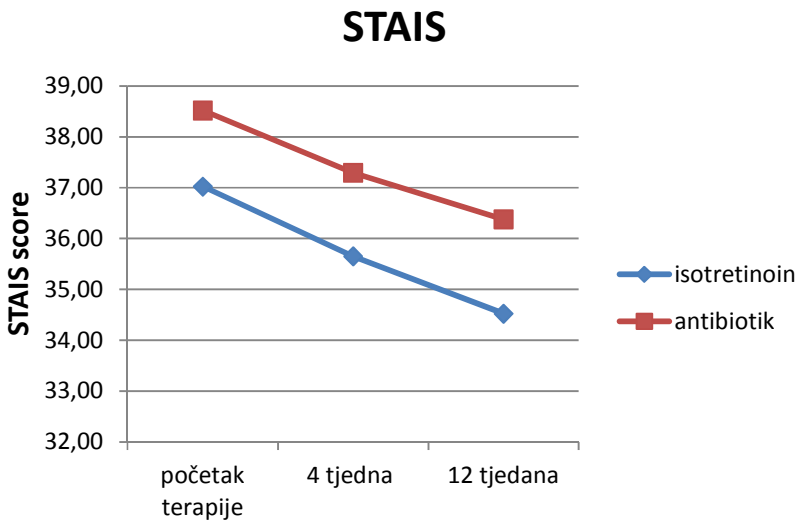
Učinjenom analizom za obje grupe bolesnika nakon 12 tjedana liječenja u upitniku anksioznosti kao stanja (STAI-S), ukupni rezultat iznosio je 34,5 za grupu bolesnika na isotretinoinu, te 36,38 za grupu bolesnika na peroralnom anibiotiku, što isključuje manifestnu kliničku anksioznost (granični rezultat 39/40), te nije nađena statistički značajna razlika između grupa (t-test; p=0,251). Minimalni rezultat u STAI –S

upitniku za obje grupe bolesnika bio je 20, dok je maksimalni rezultat bio 59, za grupu bolesnika na isotretinoinu, odnosno 61 za grupu bolesnika na peroralnom antibitoiku što odgovara stanju klinički manifestne anksioznosti.

U STAI upitniku kao osobine ličnosti (STAI-T), nakon 12 tjedana liječenja, ukupni rezultat je iznosio 35,9 za grupu bolesnika na isotretinoinu, te 38,13 za grupu bolesnika na peroralnom anibiotiku, što su granične vrijednosti za manifestnu kliničku anksioznost (granični rezultat 39/40), te nije nađena statistički značajna razlika između grupa (t-test; p=0,181). Minimalni rezultat u STAI –T upitniku za obje grupe bolesnika bio je 20, dok je maksimalni rezultat bio 60 za grupu bolesnika na isotretinonu, a 65 na grupi bolesnika na peroralnom antibiotiku (klinički manifestna anksioznost)(Tablica 12).

Iz navedenih rezultata vidljivo je da su bolesnici u obje grupe na početku liječenja, ali i nakon 4 tjedna i 12 tjedana liječenja, prema ukupnom u upitniku STAI-S i STAI-T, imali granične simptome kliničke anksioznosti kao trenutnog stanja, te osobine ličnosti, te da nije postojala statistički značajna razlika između grupa na početku i nakon 12 tjedana liječenja, dok je unutar grupa postojala statistički značajna razlika između rezultata na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja.

Testom značajnosti razlika između prvog i drugog mjerenja za obje grupe bolesnika utvrđena je statistički značajna razlika u ukupnom rezultatu STAI-S i STAI-O upitnika (za grupu na isotretinoinu $p<0,01$, a za grupu na peroralnom antibiotiku $p<0,05$), što govori u prilog padu simptoma anksioznosti u obje grupe, iako prema ukupnom rezultatu bolesnici kao grupa nisu bili anksiozni.




Slika 4. Prikaz rezultata upitnika STAI-S prema grupama bolesnika ovisno o vrsti terapije na početku liječenja, nakon 4 tjedana, te nakon 12 tjedana liječenja

### 4.3.4. Analiza samoprocjene stanja

Bolesnici su na početku liječenja i u daljnjem praćenju tijekom terapije ispunili Upitnik samoprocjene (autorov upitnik) kojim su na skali Likertovog tipa (1-5) sami procjenili utjecaj koje akne imaju na njihov izgled (prilog 2), sa posebnim osvrtom na procjenu težine bolesi (samoprocjena težine akne), na procjenu ožiljaka od akne (samoprocjena ožiljaka) i samoprocjene nepovoljnog utjecaja koje akne imaju na njihov izgled (utjecaj akne) .

Tablica 13. Deskriprivna statistika za mjere samoprocjene na početku terapije te nakon 12 tjedana terapije za grupu bolesnika liječenih isotretinoinom, te grupu liječenu peroralnim antibiotikom

| Isotretinoin N=86 | *M* | *SD* | *25 c* | *C* | *75 c* | *Wilcoxon Signed Ranks Test* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Proc.težine0 | 3.86 | .842 | 3.00 | 4.00 | 5.00 | | |
| Proc.težine 2 | 2.71 | .734 | 2.00 | 3.00 | 3.00 | -7.123 | 0.000** |
| Ožiljci 0 | 2.92 | 1.076 | 2.00 | 3.00 | 4.00 | | |
| Ožiljci 2 | 2.83 | 1.031 | 2.00 | 3.00 | 4.00 | -1.112 | 0.266 |
| Utjecaj akne 0 | 3.38 | 1.248 | 2.00 | 3.00 | 5.00 | | |
| Utj ecaj akne 2 | 3.00 | 1.095 | 2.00 | 3.00 | 4.00 | -3.183 | 0.001** |

| antibiotik N=85 | *M* | *SD* | *25 c* | *C* | *75 c* | *Wilcoxon Signed Ranks Test* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Proc.težine0 | 3.89 | .802 | 3.00 | 4.00 | 4.00 | | |
| Proc.težine2 | 2.67 | .679 | 2.00 | 3.00 | 3.00 | -7.167 | 0.000** |
| Ožiljci 0 | 3.01 | 1.006 | 2.00 | 3.00 | 4.00 | | |
| Ožiljci 2 | 2.93 | .884 | 2.00 | 3.00 | 3.00 | -.895 | 0.371 |
| Utjecaj akne0 | 3.66 | .983 | 3.00 | 4.00 | 4.00 | | |
| Utjecaj akne2 | 3.24 | 1.043 | 2.50 | 3.00 | 4.00 | -4.017 | 0.000** |

0=početak terapije; 2= 12 tjedana terapije; M= medijan
**razlika je značajna uz $p < 0.01$

Distribucija rezultata samoprocjene težine akne prema medijanu vrijednosti (M) kod obje grupe bolesnika bila je u višim vrijednostima, što odgovara i kliničkoj procjeni, uz dobar trend poboljšanja samoprocjene težine akne nakon nakon 12 tjedana liječenja za obje grupe bolesnika uz statistički značajnu razliku između mjerenja ($p< 0.01$).

Nasuprot tome, samoprocjena težine ožiljaka prema medijanu vrijednosti (M) na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja nije pokazala statistički značajno

poboljšanje niti za jednu grupu bolesnika, iz čega se zaključuje da pozitivan ishod liječenja nije imao učinka na prisutnost ožiljaka, odnoso na samoprocjenu ožiljaka od strane bolesnika.

Samoprocjena nepovoljnog utjecaja koje akne imaju na izgled bolesnika prema medijanu vrijednosti (M) pokazala je trend poboljšanja u obje grupe bolesnika, a uz statistički značajnu razliku između mjerenja ($p< 0.01$), što bi značilo da se uz poboljšanje kliničke slike smanjio i subjektivno procijenjen nepovoljni utjecaj koje akne imaju na izgled pojedinca (Tablica 13).

Zbog važnosti samoprocjene stanja akne na ukupni psihološki status bolesnika i radi uvida u međudjelovanje pojedinih varijabli prikazali smo kolika je povezanost između pojedinih psihometrijskih upitnika i samoprocjene stranja.

Zbog distribucije pojedinih varijabli koje odstupaju od normalne, za utvrđivanje povezanosti korišten je koeficijent korelacije Spearman Rho.

Tablica 14. Prikaz korelacija subjektivne procjene stanja bolesnika u odnosu na rezultate objektivne kliničke procjene (GAGS), psihosocijalnog utjecaja akne (APSEA), te rezultata na upitnicima depresivnosti (BDI) i anksioznosti (STAI) na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja za grupu na **isotretinoinu**

| Početak liječenja | GAGS | APSEA | BDI | STAI-s | STAI-o |
|---|---|---|---|---|---|
| Samoprocjena težine akne | 0.232* | 0.188 | 0.242* | 0.221* | 0.183 |
| Samoprocjena ožiljaka | 0.053 | 0.074 | 0.223* | 0.074 | 0.183 |
| Utjecaj akne | 0.012 | 0.473** | 0.440** | 0.411** | 0.407** |

| 12 tjedana liječenja | GAGS | APSEA | BDI | STAI-s | STAI-o |
|---|---|---|---|---|---|
| Samoprocjena težine akne | 0.168 | 0.160 | 0.155 | 0.144 | 0.059 |
| Samoprocjena ožiljaka | 0.191 | 0.237 | 0.183* | 0.179 | 0.023 |
| Utjecaj akne | 0.177 | 0.538** | 0.418** | 0.374** | 0.350** |

0=početak terapije; 2= 12 tjedana terapije
*korelacija je značajna uz $p < 0.05$
**korelacija je značajna uz $p < 0.01$

U grupi bolesnika liječenih isotretinoinom na početku terapije samoprocjena težine akne je dobro korelirala sa objektivnom kliničkom procjenom (GAGS), što se može objasniti time da su bolesnici imali teški oblik akne koji je zahtjevao peroralnu terapiju, te je klinička i subjektivna procjena dobro korelirala ($p < 0.059$). Samoprocjena težine akne dobro je korelirala i sa rezultatom na upitniku depresivnosti (BDI) i anksioznosti (STAI-S i STAI-O) ($p < 0.05$), što bi značilo da su teži klinički i subjektivno procjenjeni teži oblik akne bili povezani i sa izraženijim simptomima depresivnosti i anksioznosti (Tablica 14).

S druge strane, nije nađena značajna korelacija samoprocjenjene težine akne sa psihosocijalnim učinkom koje akne imaju na bolesnika, ali je nađeno da je samoprocjenjeni negativan utjecaj koje akne imaju na izgled bolesnika bio u visokoj korelaciji sa svim rezultatima na upitnicima APSEA, BDI i STAI, što nije bilo u korelaciji sa kliničkom procjenom ($p < 0.01$). Iz navedenoga se može zaključiti da samoprocjena nepovoljnog utjecaja akne, a ne samoprocjena težine akne predstavlja važniji čimbenik samoprocjene stanja u praćenju mogućeg psihološki nepovoljnog utjecaja akne na pojedinca.

Samoprocjena zahvaćenosti kože ožiljcima nije bila u statistički značajnoj korelaciji sa objektivnom kliničkom procjenom, što je za očekivati s obzirom da sustav GAGS primarno procjenjuje težinu upalnih lezija kod akne. S druge strane, samoprocjena intenziteta ožiljaka bila je u statistički značajnoj korelaciji sa rezultatima u upitniku depresivnosti ($p < 0.05$), što govori u prilog važnosti procjene inenziteta nastanka ožiljka na psihički status bolesnika i kada su upalne promjene u dobroj regresiji, ali i o važnosti subjektivne procjene, gdje se kod bolesnika koji procjenjuju sami veći intenzitet ožiljavanja može očekivati i veći rizik prisutnih simptoma depresivnosti.

Nakon 12 tjedana terapije isotretinoinom zadržale su se jednake korelacije samoprocjene jačine ožiljaka, te samoprocjene nepovoljnog utjecaja akne za sve varijable kao i na početku liječenja, uz istu statistički istu značajnu povezanost za pojedine varijable.

Međutim, samoprocjena težine akne nakon 12 tjedana terapije više ne pokazuje korelaciju niti sa objektivnom kliničkom procjenom niti sa primjenjenim psihometrijskim upitnicima, iz čega bi se moglo zaključiti da povoljan učinak liječenja mjeren objektivnom kliničkom procjenom (GAGS) nije bio adekvatno subjektivno pericipiran od strane bolesnika. S druge strane, samoprocjena težine stanja nakon 12 tjedana liječenja ne pokazuje korelaciju niti sa jednim od primjenjenih psihometrijskih upitnika, što govori u prilog niske vrijednosti i slabe konzistentnosti ovog parametra na procjenu mogućeg nepovoljnog psihološkog utjecaja koje akne mogu imati na pojedinca.

Tablica 15. Prikaz korelacija subjektivne procjene stanja bolesnika u odnosu na rezultate objektivne kliničke procjene (GAGS), psihosocijalnog utjecaja akne (APSEA), te rezultata na upitnicima depresivnosti (BDI) i anksioznosti (STAI) na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja za grupu **na peroralnom antibiotiku**

| Početak liječenja | GAGS | APSEA | BDI | STAI-s | STAI-o |
|---|---|---|---|---|---|
| Samoprocjena težine akne | 0.422** | 0.089 | 0.097 | 0.145 | 0.031 |
| Samoprocjena ožiljaka | -0.197 | 0.150 | 0.161 | 0.145 | 0.209 |
| Utjecaj akne | 0.248* | 0.315** | 0.288** | 0.285** | 0.295** |

| 12 tjedana liječenja | GAGS | APSEA | BDI | STAI-s | STAI-o |
|---|---|---|---|---|---|
| Samoprocjena težine akne | 0.197 | 0.207 | 0.136 | 0.187 | 0.164 |
| Samoprocjena ožiljaka | -0.179 | 0.327** | 0.346** | 0.191 | 0.278* |
| Utjecaj akne | 0.223* | 0.618** | 0.501** | 0.531** | 0.575** |

*korelacija je značajna uz $p < 0.05$
**korelacija je značajna uz $p < 0.01$

U grupi bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom na početku liječenja nađena je statistički značajna korelacija ($p < 0.01$) sa objektivnom procjenom stanja (GAGS), ali se ta korelacija gubi nakon 12 tjedana liječenja, što govori u prilog nesrazmjeru objektivne i subjektivne procjene težine akne. Samoprocjena ožiljaka na početku liječenja ne pokazuje korelaciju sa objektivnom procjenom težine bolesti, ali niti sa primjenjenim psihometrijskim upitnicima, dok je nakon 12 tjedana liječenja vidljiva statistički značajna korelacija ($p < 0.01$) sa rezultatima na upitnicima APSEA i BDI, što govori u prilog negativnog utjecaja ožiljnih promjena n psihološki status bolesnika.

Samoprocjena nepovoljnog utjecaja koje akne imaju na izgled bolesnika pokazala je za sve primjenjene upitnike (APSEA, BDI, STAI-S, STAI-O) statistički značajnu korelaciju ($p < 0.01$), kao i u grupi bolesnika liječenih isotretinoinom, i to na početku i nakon 12 tjedana liječenja, s tim da je nađena i statistički značajna korelacija ($p < 0.05$) sa objektivnom kliničkom procjenom težine bolesti, iz čega se može zaključiti da samoprocjena nepovoljnog utjecaja akne, važan prediktor mogućeg psihološki nepovoljnog utjecaja akne na pojedinca. Tablica 15.

### 4.3.5. Analiza psihosocijalnih poteškoća bolesnika vezanih uz akne

Psihosocijalne poteškoće vezane uz akne procjenili smo primjenom specifičnog upitnika za akne APSEA *(Assessments of the Psychological and Social Effects of Acne),* koji je važan za praćenje utjecaja akne na psihički status i kvalitetu života tijekom terapije akne.

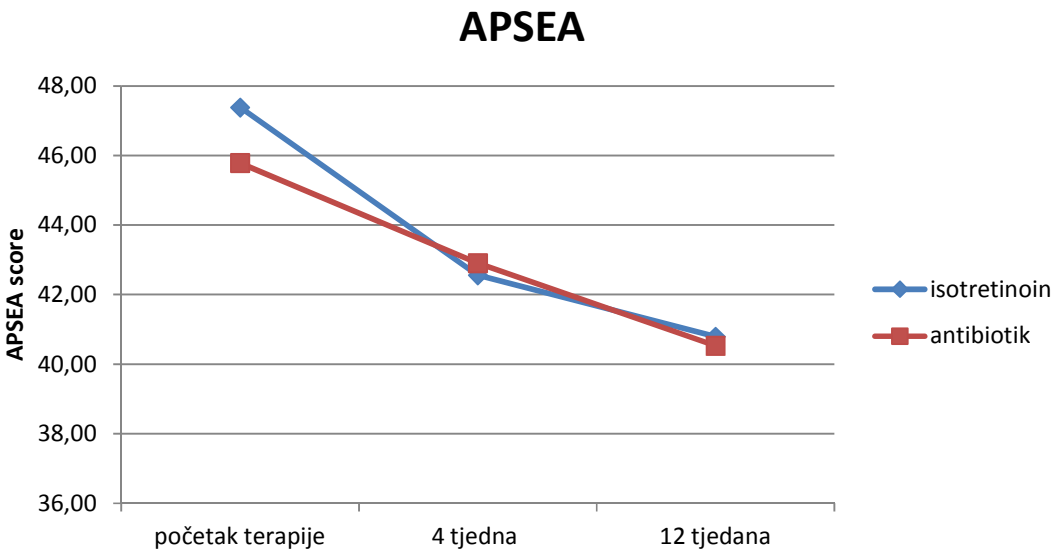
Tablica 16. Prikaz ukupnog rezultata uz test značajnosti razlika (t) za upitnik APSEA na početku terapije za grupe bolesnika s akne prema vrsti terapije

| Početak liječenja | | isotretinoin | antibiotik | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| APSEA | *M* | 47.38 | 45.8 | 0.597 | 0.551 |
| | *SD* | 19.14 | 15.6 | | |
| | *min* | 12 | 9 | | |
| | *max* | 104 | 89 | | |

| 12 tjedana liječenja | | isotretinoin | antibiotik | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| APSEA | *M* | 40.8 | 40.53 | 0.103 | 0.918 |
| | *SD* | 16.2 | 17.04 | | |
| | *min* | 12 | 10 | | |
| | *max* | 89 | 81 | | |

Legenda: p – statistička značajnost razlike, t test
M=medijan, SD=standardna devijacija

Učinjena je analiza za obje grupe bolesnika na početku i nakon 12 tjedana terapije uz rezultate APSEA upitnika koji se nisu statistički značajno razlikovali između grupa (početak liječenja:t-test p=0,551; 12 tjedana liječenja: t- test 0,103, p=0,918), što s obzirom na rezultat govori o umjereno jakom psihosocijalnom utjecaju koje akne imaju na pojedinca. Pri tome je važno izdvojiti da je u grupi bolesnika liječenih isotretinoinom na početku terapije maksilaman rezultat bio znatno veći, nego li u grupi na peroralnom antibiotiku, a nakon 12 tjedana liječenja došlo je do statistički značajnog pada rezultata u obje grupe bolesnika. Testom značajnosti razlika (t-test za zavisne uzorke) između prvog i drugog mjerenja za obje grupe bolesnika uvrđena je statistički značajna razlika u ukupnom rezultatu APSEA upitnika ( $p<0,01$) (Tablica 16).




Slika 5. Prikaz rezultata za upitnik APSEA prema grupama bolesnika ovisno o vrsti terapije na početku liječenja, nakon 4 tjedana, te nakon 12 tjedana liječenja

Tablica 17. Prikaz korelacije rezultata APSEA upitnika u odnosu na rezultate objektivne kliničke procjene (GAGS) i rezultata na upitnicima depresivnosti (BDI) i anksioznosti (STAI) na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja za grupu na **isotretinoinu**

| Početak liječenja | GAGS | BDI | STAI-s | STAI-o |
|---|---|---|---|---|
| APSEA | - 0.010 | 0.616** | 0.569** | 0.687** |

| 12 tjedana liječenja | GAGS | BDI | STAI-s | STAI-o |
|---|---|---|---|---|
| APSEA | 0.141 | 0.629** | 0.660** | 0.648** |

**korelacija je značajna uz $p < 0.01$

U grupi bolesnika liječenih isotretinoinom na početku i nakon 12 tjedana liječenja nije bilo korelacije rezultata u APSEA upitniku s objektivnom kliničkom

procjenom akne (GAGS), dok je nađena statistički značajna korelacija rezultata APSEA upitnika sa rezultatima u svim primjenjenim psihometrijskim upitnicima (BDI, STAI-S i STAI-O) (t test; p <0,01), što govori u prilog važnosti psihosocijalnog učinka koje akne imaju na psihički status bolesnika, a s druge strane primjene ovog upitnika i na procjenu pratećih simptoma anksioznosti i depresivnosti, s obzirom da objektivna klinička procjena bolesti nije u dobroj korelaiciji sa psihološkim statusom bolesnika. Tablica 17.

Tablica 18. Prikaz korelacije rezultata APSEA upitnika u odnosu na rezultate objektivne kliničke procjene (GAGS) i rezultata na upitnicima depresivnosti (BDI) i anksioznosti (STAI) na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja za grupu na **peroralnom antibiotiku**

| Početak liječenja | GAGS | BDI | STAI-s | STAI-o |
|---|---|---|---|---|
| APSEA | 0.151 | 0.602** | 0.590** | 0.604** |
| 12 tjedana liječenja | | | | |
| | GAGS | BDI | STAI-s | STAI-o |
| APSEA | 0.111 | 0.682** | 0.644** | 0.672** |

*korelacija je značajna uz p < 0.05
**korelacija je značajna uz p < 0.01

U grupi bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom na početku i nakon 12 tjedana nađena je jednaka statistički značajna korelacija rezultata APSEA upitnika sa rezultatima u svim primjenjenim psihometrijskim upitnicima (BDI, STAI-S i STAI-O) (t test; p<0,01), kao i u grupi bolesnika liječenih isotretinoinom, dok nije nađena korelacija sa objektivnom kliničkom procjenom bolesti (Tablica 18).

### 4.3.6. Analiza psihološkog profila bolesnika s akne

Tablica 19. Prikaz međusobne korelacije svih rezultata primjenjenih psihometrijskih upitnika i objektivne kliničke procjene na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja za grupu bolesnika na **isotretinoinu**

| Početak liječenja | GAGS0 | BDI0 | STAIS0 | STAIO0 | APSEA0 |
|---|---|---|---|---|---|
| GAGS0 | 1,000 | -0,043 | 0,016 | -0,031 | -0,010 |
| BDI0 | -0,043 | 1,000 | 0,649** | 0,682** | 0,616** |
| STAIS0 | 0,016 | 0,649** | 1,000 | 0,694** | 0,569** |
| STAIO0 | -0,031 | 0,682** | 0,694** | 1,000 | 0,687** |
| APSEA0 | -0,010 | 0,616** | 0,569** | 0,687** | 1,000 |

| 12 tj. liječenja | GAGS2 | BDI2 | STAIS2 | STAIO2 | APSEA2 |
|---|---|---|---|---|---|
| GAGS2 | 1,000 | 0,204 | 0,168 | 0,090 | 0,141 |
| BDI2 | 0,204 | 1,000 | 0,606** | 0,622** | 0,629** |
| STAIS2 | 0,168 | 0,606** | 1,000 | 0,804** | 0,660** |
| STAIO2 | 0,090 | 0,622** | 0,804** | 1,000 | 0,648** |
| APSEA2 | 0,141 | 0,629** | 0,660** | 0,648** | 1,000 |

0=početak terapije; 2= 12 tjedana terapije
*korelacija je značajna uz $p < 0.05$
** korelacija je značajna uz $p < 0.01$

Kao što se vidi iz rezultata, u našem istraživanju objektivna klinička procjena akne (GAGS), kao validiranog kvantitativnog instrumenta u procjeni težine bolesti u grupi bolesnika liječenih isotretinoinom nije bio u korelaciji niti sa jednom mjerom psihološkog statusa bolesnika, na početku niti nakon 12 tjedana terapije, što naglašava već spomenutu važnost fokusiranja na praćenje psihološke simptomatologije, neovisno o objektivno procjenjenoj kliničkoj težini bolesti.

Kao što je i očekivano nađene su statistički značajne korelacije među svim psihometrijskim upitnicima (t-test; $p < 0.01$) i APSEA upitniku na početku i nakon 12 tjedana terapije (Tablica 19).

Tablica 20. Prikaz međusobnih korelacija svih rezultata primjenjenih psihometrijskih upitnika i objektivne kliničke procjene na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja za grupu bolesnika na **peroralnom antibiotiku.**

| Početak liječenja | GAGS0 | BDI0 | STAIS0 | STAIO0 | APSEA0 |
|---|---|---|---|---|---|
| GAGS0 | 1,000 | 0,167 | 0,182 | 0,139 | 0,151 |
| BDI0 | 0,167 | 1,000 | 0,739** | 0,752** | 0,602** |
| STAIS0 | 0,182 | 0,739** | 1,000 | 0,784** | 0,590** |
| STAIO0 | 0,139 | 0,752** | 0,784** | 1,000 | 0,604** |
| APSEA0 | 0,151 | 0,602** | 0,590** | 0,604** | 1,000 |

| 12tjedana liječenja | GAGS2 | BDI2 | STAIS2 | STAIO2 | APSEA2 |
|---|---|---|---|---|---|
| GAGS2 | 1,000 | 0,126 | 0,229 | 0,128 | 0,111 |
| BDI2 | 0,126 | 1,000 | 0,605** | 0,643** | 0,682** |
| STAIS2 | 0,229 | 0,605** | 1,000 | 0,842** | 0,644** |
| STAIO2 | 0,128 | 0,643** | 0,842** | 1,000 | 0,672** |
| APSEA2 | 0,111 | 0,682** | 0,644** | 0,672** | 1,000 |

0=početak terapije; 2= 12 tjedana terapije; M= medijan
*korelacija je značajna uz $p < 0.05$
** korelacija je značajna uz $p < 0.01$

U gore prikazanoj tablici vide se da kao i u grupi bolesnka liječenih isotretinoinom, niti u grupi bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom nije nađena korelacija između objektivne kliničke procjene akne (GAGS), kao validiranog kvantitativnog instrumenta u procjeni težine bolesti, niti sa jednom mjerom psihološkog statusa bolesnika, na početku niti nakon 12 tjedana terapije, što naglašava već

spomenutu važnost fokusiranja na praćenje psihološke simptomatologije, neovisno o objektivno procjenjenoj kliničkoj težini bolesti.

Kao što je i očekivano nađene su statistički značajne korelacije među svim psihometrijskim upitnicima (t-test; $p < 0.01$) i APSEA upitniku u obje grupe bolesnika na početku i nakon 12 tjedana terapije bez razlike u obje grupe bolesnika. Tablica 20.

Tablica 21. Korelacije rezultata prvog i drugog mjerenja za skupinu liječenu isotretinoinom

| *isotretinoin* | *r* |
|---|---|
| BDI 0 & BDI 2 | 0.635** |
| STAIS 0 & STAIS 2 | 0.712** |
| STAIO 0 & STAIO 2 | 0.744** |
| APSEA 0 & APSEA 2 | 0.669** |

0=početak terapije; 2= 12 tjedana terapije; M= medijan
*korelacija je značajna uz $p < 0.05$
** korelacija je značajna uz $p < 0.01$

Pearsonovim koeficijentom korelacije ispitali smo da li postoji statistički značajna povezanost između rezultata na početku i nakon 12 tjedana liječenja za obje grupe ispitanika (Tablica 21).

Tablica 22. Korelacije rezultata prvog i drugog mjerenja za grupu liječenu peroralnim antibiotikom

| | *r* |
|---|---|
| BDI 0 & BDI 2 | 0.745** |
| STAIS 0 & STAIS 2 | 0.679** |
| STAIO 0 & STAIO 2 | 0.770** |
| APSEA 0 & APSEA 2 | 0.661** |

0=početak terapije; 2= 12 tjedana terapije; M= medijan

* korelacija je značajna uz $p < 0.05$
** korelacija je značajna uz $p < 0.01$

U obje skupine utvrđena je visoka, statistički značajna povezanost između rezultata prvog i drugog mjerenja što ukazuje da su ispitanici unutar grupe a tijekom vremena zadržali svoj relativni poredak po pitanju indikatora psihičkog stanja.

Dakle, gledano unutar skupine, oni koji su bili inicijalno manje anksiozni i u drugom mjerenju su među manje anksioznim ispitanicima, dok su oni koji su pri inicijalnom mjerenju iskazivali visoku anksioznost i/ili depresivnost i u drugom mjerenju bili među ispitanicima s višom anksioznosti i/ili depresivnosti (Tablica 22). Temeljem ovog rezultata možemo u buduće očekivati da će u prosjeku inicijalno visoko anksiozni ili depresivni ispitanici i nakon poboljšanja stanja, nakon nekoliko mjeseci terapije, biti izrazitije anksiozni odnosno depresivni iako će doći do poboljšanja i stanja kože i psihičkog stanja, a to se odnosilo na obje skupine ispitanika, bez obzira na vrstu terapije.

Za testiranje razlika između prvog i drugog mjerenja kliničke procjene i psihičkog stanja korišten je t-test za zavisne uzorke

Tablica 23. Test razlika između prvog i drugog mjerenja kliničke procjene i psihičkog stanja za grupu bolesnika liječenih isotretinoinom

| isotretinoin | *M* | *SD* | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|
| BDI 0 | 7,05 | 7,58 | | |
| BDI 2 | 4,09 | 4,87 | 4.678 | 0.000** |
| STAIS 0 | 37,02 | 11,03 | | |
| STAIS 2 | 34,52 | 10,02 | 2.882 | 0.005** |
| STAIO 0 | 38,49 | 10,38 | | |
| STAIO 2 | 35,88 | 10,04 | 3.301 | 0.001** |
| APSEA 0 | 47,38 | 19,14 | | |
| APSEA 2 | 40,79 | 16,21 | 4.178 | 0.000** |
| GAGS 0 | 30,31 | 4,61 | 53.188 | 0.000** |
| GAGS 2 | 9,84 | 3,42 | | |

0=početak terapije; 2= 12 tjedana terapije; M= medijan
** vrijednost je značajna uz $p < 0.01$

Kao što se vidi iz rezultata u grupi bolesnika liječenih isotretinoinom došlo je do statistički značajne razlike u između dva mjerenja za sve primjenjene psihometrijske (BDI, STAI, APSEA-S), kao i za test psihosocijalnog utjecaja akne APSEA uz statistički značajnu razliku $p< 0,01$. Također je nađena i statistički značajna razlike u kliničkoj procjeni akne (GAGS) između dva mjerenja uz s $p< 0,01$ (Tablica 23).

Tablica 24.Test razlika između prvog i drugog mjerenja kliničke procjene i psihičkog stanja za grupu liječenu antibiotikom

| | *M* | *SD* | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|
| BDI 0 | 7.34 | 7.338 | | |
| BDI 2 | 5.66 | 7.323 | 2.963 | 0.004** |
| STAIS 0 | 38.52 | 11.138 | | |
| STAIS 2 | 36.38 | 11.021 | 2.225 | 0.029* |
| STAIO 0 | 39.91 | 11.238 | | |
| STAIO 2 | 38.13 | 11.748 | 2.095 | 0.039* |
| APSEA 0 | 45.79 | 15.593 | | |
| APSEA 2 | 40.53 | 17.044 | 3.589 | 0.001** |
| GAGS 0 | 25.48 | 3.294 | 56.004 | 0.000** |
| GAGS 2 | 8.87 | 2.794 | | |

0=početak terapije; 2= 12 tjedana terapije; M= medijan

**razlika je značajna uz $p < 0.01$
*razlika je značajna uz $p < 0.05$

Kao što se vidi iz rezultata u grupi bolesnika liječenih proralnim antibiotikom došlo je do statistički značajne razlike između dva mjerenja (početak terapije i 12 tjedana terapije) za primjenjene psihometrijske (BDI, APSEA) uz statistički značajnu razliku $p< 0,01$, dok su rezultati u testu STAI-S i STAI-O pokazali statistički značajnu razliku $p< 0.05$, između dva mjerenja. Također je nađena i statistički značajna razlike u kliničkoj procjeni akne (GAGS) između dva mjerenja uz $p< 0,01$ (Tablica 24).

# 5. RASPRAVA

Odavno je jasno da akne nisu samo kozmetski problem, već da na bolesnika imaju i velik psihosocijalni utjecaj. Različita istraživanja pokazala su da adolescenti s akne imaju znatno veći rizik depresije i suicidalnih ideja, te smanjeno samopoštovanje u odnosu na vršnjake koji nemaju akne (104, 106, 119). Iako se često smatra da se izraženi psihički problema javljaju uz klinički teški oblike akne, pokazalo se da i pacijenti s blagim do umjerenim oblicima također izvještavaju o depresiji, anksioznosti i teškoćama u socijalnim situacijama, sličnim onima na istraživanju s objektivno težim oblikom akne (115). Brojna istraživanja ukazuju na socijalnu fobiju, tj. povećani strah od socijalnih kontakata bolesnika s akne, što se manifestira smanjenjem socijalnih interakcija (108, 167).

Subjektivna procjena težine akne je glavni prediktivni kriterij za traženje medicinske pomoći, te je nađeno da se samo 17-22% bolesnika s akne javlja dermatologu, što je ujedno i grupa bolesnika kod kojih se može očekivati veći psihološki komorbiditet (12). Gloor i sur. su izvjestili da objektivna klinička težina akne nije glavni motivirajući čimbenik za traženje liječenja, što se objašnjava činjenicom da bolesnici koji su zaokupljeni svojim izgledom reagiraju i na znatno manji intenzitet kožnih promjena zbog zabrinutosti od reakcije okoline, uz subjektivnu percepciju nagrđenog izgleda i lošeg učinka akne na cjelokupnu sliku tijela (168). S druge strane, bolesnici sa objektivno težom kliničkom slikom mogu se osjećati manje zaokupljeni kožnim promjenama ako su dobro prihvaćeni od okoline i imaju izgrađeno samopouzdanje. Od posebnog je interesa psihosocijalni utjecaj akne u adolescenciji, izuzetno vulnerabilnom životnom razdoblju u kojem se javlja potreba za razvojem novih strategija suočavanja s

promjenama u tjelesnom izgledu, koje su značajne i bez akne. Drugo, godine adolescenije smatraju se kritičnim za razvoj identiteta, čiji je važan dio i slika o vlastitom tijelu (105). Pokazalo se da su bolesnici koji imaju vanjske znakove bolesti stalno podsjećani na bolest, na činjenicu koliko su vulnerabilni, s čime se povezuje nisko samopoštovanjem nisko samopouzdanje, slabija socijalna prilagodba, depresivnost i općenito snižena kvaliteta života (108, 169).

Hipoteza vezana uz psihološki utjecaj akne razvila se korištenjem koncepta evolucijske psihologije. Hipoteza koja se bazira na konceptu evolucijske psihologije može biti važan pokazatelj razumijevanja emocionalnog utjecaja koje akne imaju na pojedinca. Iako su akne rijetko razmatrane u kontekstu evolucijske perspektive, primjećeno je da izgled kože, odnosno privlačan izgled ima ključnu važnost u odašiljanju signala reproduktivnog potencijala Prema tome nisko samopouzdanje i sklonost nepovoljnim socijalnim usporedbama manifestacija su mehanizma obrane/ suočavanja prema kojima se drugi vide kao znatno atraktivniji i sposobniji od nih samih. Interpretacija dobivenih rezultata prema nekim teorijama govori o kožnoj bolesti koja je nepovoljno utjecala na izgled osobe, dominantno lica koje je od primarne važnosti za socijalne interakcije (170).

Rezultati ove studije ukazali su da nije bilo značajnih razlika u psihološkom profilu između dvije grupe bolesnika na početku liječenja. U grupi bolesnika kod kojih je predviđeno uvođenje isotretinoina u terapiju klinička slika akne je bila teža, što je u skladu sa kliničkom praksom za primjenu lijeka isotretinoina kod teških nodulocističnih akne. Međutim, teža klinička slika u grupi liječenoj isotretinoinom mogla bi dovesti do

izraženijih depresivnih simptoma što bi se moglo dovesti u vezu sa primjenjenim lijekom, iako su rezultati ovog prospektivnog praćenja pokazali da je tijekom liječenja došlo do poboljšanja svih praćenih psiholoških parametra, što je u skladu sa rezultatima ranijih istraživanja koji su pokazali značajno poboljšanje psihološkog statusa kod bolesnika s akne kao posljedica učinkovitog liječenja isotretinoinom (116, 162). Ovi rezultati govore protiv postojanja moguće uzročne veze između liječenja isotretinoinom i poticanja psihopatologije u bolesnika s akne.

## 5.1 Psihološki profil bolesnika s akne

### 5.1.1. Akne i depresivnost

U velikoj retrospektivnoj studiji Uhlenhake i sur. nađena je 2-3 puta veća prevalencija kliničke depresije među bolesnicima s akne (ukupno 8,8%) u odnosu na prevalenciju depresivnosti u općoj populaciji (113). U istraživanju Rehn i sur. nađeno je 9,7% bolesnika s akne koji su imali simptome depresivnosti (BDI ≥10) (171).

U našem istraživanju u grupi bolesnika s akne bilo je ukupno 48 bolesnika (27%) sa BDI scorom ≥10, koji upućuje na depresivnost uz statistički značajan pad broja bolesnika s takvim nalazom tijekom liječenja (nakon 4 tjedna, te nakon 12 tjedana terapije) u obje grupe bolesnika. Nakon 12 tjedana liječenja testom značajnosti razlika između prvog i drugog mjerenja za obje grupe bolesnika uvrđena je statistički značajna razlika u ukupnom *scoru* BDI upitnika (t-test; $p<0,01$). Ovakav rezultat u odnosu na prethodna istraživanja mogao bi se objasniti činjenicom da je obuhvaćena grupa bolesnika imala tešku kliničku sliku akne, te da, iako BDI score može upozoriti na težinu depresivnih

simptoma, sam rezultat ne predstavlja osnovu za dijagnozu kliničke depresije niti klinički značajnih depresivnih simptoma.

Isto tako ovakav rezultati nije bio indikacija za prekidanje liječenja isotretinoinom već su bolesnici sa rezultatima u BDI upitniku koji su upućivali na stanje kliničke depresije bili upućeni psihijatru radi evaluacije stanja depresivnosti, te uvođenja terapije (120).

### 5.1.2. Akne i suicidalnost

S obzirom da suicidalnost može biti nezavisan simptom od simptoma anksioznosti i depresivnosti, što upućuje na mogući utjecaj drugih psiholoških simptoma kao što su ljutnja, socijalna izolacija i smanjeno samopoštovanje, važno je obratiti pažnju na moguću prateće suicidalne ideje neovisno o drugim psihopatološkim simptomima (118, 171).

U studiji Frieda i sur. nađeno je 7,2% bolesnika s akne koji su imali suicidalne ideje i simptome depresije (114), dok je u istraživanju Gupta i sur. suicidalne ideje imalo 5,6% bolesnika (106), a u istraživanju Rehn i sur. 14,5% bolesnika s akne, pri čemu u ovom istraživanju nije nađena razlika u depresivnim simptomima niti iskazanim suicidalim idejama ovisno o težini kliničke slike (171).

U našem istraživanju na početku liječenja u grupi bolesnika s akne nađeno je ukupno 30 bolesnika (18%) koji su imali suicidalne misli, pri čemu nije bilo statistički značajne razlike između grupa. Nakon 12 tjedana liječenja znatno je manji broj bolesnika iskazivao suicidalne ideje, pri čemu je u grupi bolesnika liječenih isotretinoiom bilo 4 bolesnika (5%) odnosno 11 bolesnika (13% ) u grupi liječenoj

peroralnim antibiotikom, odnosno 15 bolesnika (8,7%) u cijeloj grupi ispitanika neovisno o primjenjenoj terapiji, što je više u odnosu na rezultate dosadašnjih istraživanja, a može se objasniti težom kliničkom slikom ispitivane grupe bolesnika s akne u našem istraživanju. Ovakav rezultat smanjenja broja bolesnika koji iskazuju suicidalne misli u skladu je s poboljšanjem ukupnog psihološkog morbiditeta tijekom liječenja, te govori u prilog pravovremenoj učinkovitoj terapiji kojom se smanjuje rizik suicidalnosti kod bolesnika s akne.

### 5.1.3. Ožiljavanja kod akne

Stupanj ožiljavanja kod akne ovisi o težini kliničke slike i trajanju bolesti, a često ožiljci nastaju ako je učinkovito liječenje odgođeno, pri čemu ne samo nodulocistične, već i papulopustulozne akne mogu voditi intenzivnom ožiljavanju, zbog čega je važno što ranije započeti liječenje da bi se izbjegle trajne ožiljne promjene, koje mogu izazvati dugotrajnu psihičku traumu, te predstavljati rizični čimbenik za suicid, posebice kod muškaraca sa teškim nodulocističnim oblikom akne. S obzirom da se ožiljci koji zaostaju nakon akne osim na koži ostavljaju duboke ožiljke i na psihu pojedinca, važan je i podatak o procjeni ožiljaka od strane bolesnika s obzirom na visoku korelaciju intenziteta ožiljavanja sa simptomima depresivnosti (121).

U našem istrašivanju samoprocjena težine ožiljaka, prema medijanu vrijednosti, na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja nije pokazala statistički značajno poboljšanje niti za jednu grupu bolesnika, iz čega se zaključuje da pozitivan ishod liječenja nije imao učinka na prisutnost ožiljaka, odnosno na samoprocjenu ožiljaka od strane bolesnika.

Samoprocjena zahvaćenosti kože ožiljcima nije bila u statistički značajnoj korelaciji sa objektivnom kliničkom procjenom, što je za očekivati s obzirom da sustav GAGS primarno procjenjuje težinu upalnih lezija kod akne. S druge strane, samoprocjena intenziteta ožiljaka bila je u statistički značajnoj korelaciji sa rezultatima u upitniku depresivnosti (BDI) ($p < 0.05$), što govori u prilog važnosti procjene inenziteta nastanka ožiljka na psihički status bolesnika i kada su upalne promjene u dobroj regresiji, ali i o važnosti subjektivne procjene, gdje se kod bolesnika koji procjenjuju sami veći intenzitet ožiljavanja može očekivati i veći rizik prisutnih simptoma depresivnosti.

### 5.2. Samoprocjena nepovoljnog utjecaja akne na izgled u odnosu na objektivnu težinu kliničke slike i psihološki status bolesnika

Kao što se vidi iz rezultata, u našem istraživanju objektivna klinička procjena akne (GAGS), kao validiranog kvantitativnog instrumenta u procjeni težine bolesti, u obje grupe bolesnika nije bio u statistički značajnoj korelaciji niti sa jednom mjerom psihološkog statusa bolesnika, na početku niti nakon 12 tjedana liječenja, što naglašava već spomenutu važnost fokusiranja na praćenje psihološke simptomatologije, neovisno o objektivno procjenjenoj kliničkoj težini bolesti. Ovi rezultati podudaraju se sa ranijim istraživanjima Welpa i Gielera (172), te Niemera (107) u kojima nije nađena statistički značajna korelacija između težine kliničke slike i psiholoških parametara.

U istraživanju Wu i sur. (173) navodi se važnost istovremene primjene objektivne i subjektivne procjene težine akne, s obzirom da bolesnici koji procjenjuju svoje akne kao teže imaju i veći psihološki komorbiditet, što će u slučaju samo

objektivne kliničke procjene biti zanemareno, što može dovesti do loše suradljivosti bolesnika, ali i daljnjeg razvoja psihopatologije.

S druge strane, u našem istraživanju objektivna dermatološka klinička procjena pokazala je statistički značajnu korelaciju ($p<0,05$) sa samoprocjenom težine akne i to samo na početku liječenja za obje grupe bolesnika, što se može objasniti objektivno teškom kliničkom slikom akne na početku liječenja koja je procjenjena takvom i od strane bolesnika. Međutim, nakon 12 tjedana liječenja više nije bilo statistički značajne korelacije u rezultatima objektivne i subjektivne kliničke procjene, što možemo objasniti time da učinak liječenja od strane bolesnika nije percipiran proporcionalno objektivnoj kliničkoj procjeni, što se podudara sa ranijim istraživanjem Kellett i sur. u kojem klinička dermatološka procjena akne i samoprocjena težine bolesti tijekom liječenja nije pokazala značajnu korelaciju, iz čega se zaključuje da klinička procjena bez obzira na težinu kliničke slike akne ne dozvoljava procjenu mogućeg psihološkog komorbiditeta (116). S druge strane, u našem istraživanju nije nađena očekivana statistički značajna korelacija samoprocjene težine akne tijekom liječenja sa rezultatima u primjenjenim psihometrijskim upitnicima, kao što je nađeno u većine dosadašnjih studija (63,116), ali je nađena statistički značajna korelacija ($p<0,01$) samoprocjene nepovoljnog utjecaja akne na izgled sa rezultatima u svim psihometrijskim upitnicima, što govori u prilog razvoja psiholoških problema kod bolesnika s akne u ovisnosti o težini percepcije negativnog učinka koje akne imaju na pojedinca, bez obzira na samoprocjenu i objektivnu procjenu težine akne.

### 5.3. Procjena psihološkog statusa tijekom liječenja isotretinoinom

U liječenju bolesnika s akne važno je bolesnika sagledati u okviru poznavanja učestale psihopatologije koja prati ovu bolest, neovisno o objektivnoj kliničkoj procjeni težine bolesti. S druge strane, poznavanje problematike i još uvijek nejasnog utjecaja lijeka isotretinoina na poticanje simptoma depresivnosti i suicidalnosti, te promjena ponašanja, uz odličnu kliničku učinkovitost lijeka kod teškog oblika akne ili reistentsnih oblika bolesti, važno je i praćenje psihološkog statusa bolesnika uz pravovremenu identifikaciju mogućih psiholoških nuspojava tijekom provođenja terapije, kao posljedica uzimanja lijeka.

Poboljšanje stanja akne tijekom liječenja isotretinoinom povezano je sa smanjenjem simptoma depresivnosti i anksioznosti i većim zadovoljstvom onim aspektima slike o svom tijelu koji obično nisu povezani s izgledom kože, što naglašava duboki efekt izgleda kože na pacijentovu ukupnu sliku percepcije svoga tijela (115). Relativno je malo istraživanja koja su uzela u obzir povoljan utjecaj učinkovitog liječenja akne na psihosocijalno funkcioniranje pojedinca. U studiji Grahame i sur. nađeno je da su akne povezane sa značajnim psihološkim komorbiditetom prije početka liječenja, ali je tijekom učinkovitog liječenja uočeno poboljšanje psihološkog statusa bolesnika (174). Druga su istraživanja (115, 175) pokazala da uspješno dermatološko liječenje dovodi do značajnog poboljšanja bolesnikove percepcije vlastitoga tijela, čime se objašnjava pozitivan učinak pravovremenog i učinkovitog liječenja na psihološko zdravlje i kvalitetu života bolesnika.

U prospektivnoj studiji autora Ng CH i sur. (120) kod 8,4% bolesnika prije početka terapije BDI score je bio ≥10, što govori u prilog simptoma blage depresije, ali

se tijekom terapije taj score nije mijenjao za grupu bolesnika na peroralnom antibiotiku dok je u grupi bolesnika na isotretinoinu evidentiran statistički značajan pad u BDI scoru tijekom terapije, što je i rezultat brojnih drugih studija koje su pokazale se da uspješna terapija isotretinoinom uz kliničko poboljšanje smanjuje simptome anksioznosti i depresije, te stoga ima povoljan utjecaj na psihološko stanje bolesnika (116, 119).

Isotretinoin je izuzetno učinkovit lijek u liječenju najtežeg nodulocističnog oblika akne s obzirom da djeluje na sva četiri poznata mehanizma u patofiziologiji nastanka bolesti, te dovodi do trajne remisije bolesti u 85% bolesnika. S druge strane od samog početka njegove primjene do danas upitna je uloga lijeka u poticanju razvoja simptoma depresije, anksioznosti, promjena ponašanja, ali i suicidalnosti (176). Važno je napomenuti, da je potencijalni izvor nesuglasja različitih kliničkih istraživanja upravo činjenica da su akne dermatološka bolest koja sama po sebi nosi rizik depresivnih simptoma, suicidalnih ideja, ali i drugih psiholoških problema kao što je anksioznost, sram, sniženo samopouzdanje i socijalna izolacija (106,108,128). U kontekstu mogućeg mehanizma neuropsihološkog djelovanja isotretinoina, istraživanja na animalnom modelu pokazala su da retinoidi prelaze moždanu barijeru i mogu dovesti do smanjenja hipokampalne neurogeneze, te mijenjati dopaminergični signalni sustav koji je važan u nastanku depresije, a može utjecati i na promjene ponašanja (160). Iako ovi rezultati upućuju na mogući psihopatološki mehanizam djelovanja u ljudi, za sada nema evidentnih dokaza o tome.

Važno je istaknuti da nije moguće predvidjeti koji će bolesnici biti skloni razvoju depresije tijekom liječenja isotretinoiom, s obzirom da se u nastanku depresivnih

simptoma pretpostavlja multifaktorijalomi mehanizam na podlozi biopsihološkog fenomena uz konstitucionalnu sklonost pojedinca (177).

Različite studije pokazale su kontradiktorne rezultate na razvoj psiholoških smetnji kod bolesnika s akne tijekom liječenja isotretinoinom. U studiji Goulden i sur. nađeno je 0,5-1% bolesnika koji su razvili depresiju tijekom liječenja isotretinoinom (141), dok se u prospektivnoj studiji Hull i sur. 4% bolesnika na početku liječenja prezentiralo depresivnim simptomima koji se nisu smanjivali tijekom liječenja isotretinoinom (139). S druge strane, rezultati brojnih drugih studija pokazale su da uspješna terapija isotretinoinom uz kliničko poboljšanje smanjuje simptome anksioznosti i depresije, te stoga ima povoljan utjecaj na psihološko stanje bolesnika (116, 119).

Rezultati naše prospektivne studije pokazali su da liječenje isotretinoinom dovodi do značajnog poboljšanja ne samo kliničke slike akne, već i značajnog poboljšanja svih praćenih psiholoških varijabli, kao što su simptomi depresivnosti, anksioznosti i psihosocijalnog utjecaja koje akne imaju na bolesnika.. Tijekom liječenja isotretinoinom evidentirano je statistički značajno poboljšanje kliničke slike, te poboljšanje subjektivne procjene utjecaja akne na bolesnika, što se pokazalo kao važna subjektivna mjera u praćenju svih ostalih psiholoških varijabli uključujući depresivnost, anksioznost i psihosocijalni utjecaj akne na bolesnika.

### 5.4. Pristup bolesniku s akne

Iz nalaza većine suvremenih istraživanja spomenutih u ovom prikazu, ali i prema rezultatima ove studije, proizlazi jasna potreba da se u radu s pacijentima s akne uz dermatološki aspekt bolesti odrede i njezine psihološke posljedice. Kod bolesnika s akne

je neophodan interdisciplinarni pristup dermatologa, psihologa, te po potrebi i psihijatra, jer sama dermatološka terapija ne može postići svoju punu svrhu, već pacijentu treba pomoći i u razrješavanju emocionalnih teškoća izazvanih s akne (107). Prije odluke o liječenju potrebno je uz kliničku procjenu težine bolesti dobiti uvid u udruženost akne sa psihološkim komorbiditetom uz samooprocjenu bolesnika o negativnom utjecaju koje akne imaju na pojedinca. Temeljem rezultata ovog prospektivnog istraživanja postavlili smo smjernice za interdisciplinarno praćenje bolesnika s akne, s naglaskom na praćenje psihološkog statusa tijekom terapije isotretinoinom, što će u konačnici voditi većoj sigurnosti u primjeni lijeka, uz njegovu pravovremenu primjenu kod teških nodulocističnih akne ili drugih tipova akne rezistentnih na drugu terapiju, kao i kod bolesnika sa naglašenom sklonošću nastanka ožiljka, čime bi se smanjio psihološki morbiditet, što bi rezultiralo većim zadovoljstvom liječenjem, boljom suradljivosti bolesnika i poboljšanja kvalitete liječenja.

Izvorni znanstveni doprinos ovog istraživanja je u evaluaciji terapijskog učinka lijeka isotretinoina na kliničku sliku te njegovog utjecaja na psihološki status bolesnika s akne uz utvrđivanje mogućeg razvoja psihopatologije kao posljedice djelovanja lijeka isotretinoina, s obzirom da su podaci dosadašnjih istraživanja kontradiktorni, a istraživanje o ovoj problematici u našoj populaciji nije rađeno.

Rezultati ovog istraživanja pomoći će da se na modelu bolesnika s akne, razjasni priroda interakcija između bioloških, psiholoških i socijalnih činitelja bolesti, te da se dobije uvid koliko je psihološka varijabla povezana sa subjektivnim doživljajem bolesti, odnosno koliko putem kliničke slike bolesti možemo predvijeti psihološku varijablu, što je izuzetno važno u praćenju bolesnika s akne, te predviđanju mogućeg psihološkog komorbiditeta.

Pored znanstvenog doprinosa ovog istraživanja potrebno je istači i praktične primjene ovog istraživanja gdje se na modelu bolesnika s akne dobio uvid u psihološku problematiku i praćenje bolesnika s akne, uz osmišljavanje programa praćenja bolesnika u svakodnevnoj kliničkoj praksi putem standardiziranih psihometrijskih upitnika, u svrhu poboljšanja zdravstvene skrbi, uz pravovremeno detektiranje rizičnih bolesnika za koje je interdisciplinarni pristup (dermatologa-psihologa- psihijatra) od iznimnog značaja.

Za istači je također da su rezultati ovog istraživanja korišteni kao jedna od osnova za postavljanje temelja psihodermatologije u Hrvatskoj, koji je omogućio interdisciplinarnu suradnju dermatologa, psihologa i psihijatra u liječenju različitih dermatoloških bolesti, kao i za utvrđivanje smjernica za praćenje i liječenje bolesnika s kroničnim dermatozama koje imaju velik psihopatološki učinak na bolesnika, ali i za podršku dermatoonkološkim bolesnicima koji imaju brojne poteškoće u suočavanju sa bolešću, a za koje je ovakav interdisciplinarni pristup od velikog značaja za psihološko zdravlje i kvalitetu života.

## 6. ZAKLJUČAK

- Poboljšanje kliničke slike akne tijekom liječenja usko je povezano sa značajnim poboljšanjem svih negativnih psiholoških i psihosocijalnih učinaka akne koji su bili identificirani prije početka liječenja.

- Objektivna klinička procjena akne u obje grupe bolesnika nije bila u korelaciji niti sa jednom mjerom psihološkog statusa bolesnika, na početku niti nakon 12 tjedana terapije, što naglašava već spomenutu važnost fokusiranja na praćenje psihološke simptomatologije, neovisno o objektivno procjenjenoj kliničkoj težini bolesti.

- Distribucija rezultata samoprocjene težine akne kod obje grupe bolesnika na početku terapije odgovarala je kliničkoj procjeni, što se podudara sa činjenicom da su ispitanici imali teži oblik akne, dok nakon 12 tjedana liječenja više nije nađena statistički značajna korelacija samoprocjene težine akne i objektivne kliničke procjene

- Samoprocjena nepovoljnog utjecaja koje akne imaju na izgled pokazala je znatno bolju korelaciju sa svim praćenim psihološkim varijablama nego li je to slučaj sa samoprocjenom težine akne i objektivne procjene težine bolesti.

- U grupi bolesnika liječenih isotretinoinom u periodu od početka liječenja do navršenih 12 tjedana terapije utvrđeno je statistički značajno smanjenje broja bolesnika sa suicidalnim idejama, čime se može isključiti potencijalni rizik isotretinoina na poticanje suicidalnosti.

- Utvrđena je statistički značajna razlika u ukupnom BDI rezultatu uz smanjenje ukupnog rezultata tijekom liječenja, što upućuje na smanjenje simptoma depresivnosti za obje grupe bolesnika ($p<0,01$).

- Bolesnici u obje grupe su na početku liječenja, ali i nakon 4 tjedna i 12 tjedana liječenja, imali granične simptome anksioznosti kao stanja, te anksioznosti kao osobine ličnosti, te nije postojala statistički značajna razlika između grupa na početku i nakon 12 tjedana liječenja, ali je nađeno statistički značajno smanjenje simptoma anksioznosti ($p<0,01$) tijekom provođenja terapije za obje grupe ispitanika.

- Nađena je statistički značajna korelacija subjektivne procjene intenziteta ožiljaka sa simptomima depresivnosti u grupi bolesnika liječenih istoretinoinom ($p < 0.05$), te grupi bolesnika na peroralnom antibiotiku ( $p < 0.01$).

- Samoprocjena težine ožiljaka na početku liječenja i nakon 12 tjedana liječenja nije pokazala statistički značajno poboljšanje niti za jednu grupu bolesnika, iz čega se zaključuje da pozitivan ishod liječenja nije imao učinka na prisutnost ožiljaka, odnoso na samoprocjenu ožiljaka od strane bolesnika.

- U grupi bolesnika liječenih isotretinoinom na početku i nakon 12 tjedana liječenja nije nađena statistički značajna korelacije rezultata u upitniku APSEA s objektivnom kliničkom procjenom akne (GAGS), dok je nađena statistički značajna korelacija

rezultata APSEA upitnika sa rezultatima u svim primjenjenim psihometrijskim upitnicima (BDI, STAI-S i STAI-O) (t-test; $p < 0,01$), što govori u prilog važnosti psihosocijalnog učinka koje akne imaju na psihički status bolesnika, a s druge strane primjene ovog upitnika i na procjenu pratećih simptoma anksioznosti i depresivnosti, s obzirom da objektivna klinička procjena bolesti nije u dobroj korelaciji sa psihološkim statusom bolesnika.

- Nađena je statistički značajna razlika (t- test; $p<0,05$) u procjenjenoj težini kliničke slike nakon 12 tjedana liječenja između dvije grupe bolesnika. Kod obje grupe bolesnika došlo je do dobrog kliničkog odgovora na terapiju, a statistička značajnost razlike zadržala se s obzirom na razliku koja je bila izražena i na početku liječenja.

## 7. LITERATURA


1. Medansky RS, Handler RM. Dermatopsychosomatics:Classification, physiology, and therapeutic approaches. J Am Acad Dermatol 1981;5:125-35.
2. Papadopoulos L, Bor R, Legg C. Psychological factors in cutaneous diseases. An overview of research. Psychol Health Med 1999; 4:107-26.
3. Gupta MA, Gupta AK. Psychodermatology: An update. J Am Acad Dermatol 1996;34(6): 1030-46.
4. Engel GL.The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. Science 1996; 196:129-36.
5. O'Leary A. Stress, emotion, and human immune function. Pychological Bulletin 1990; 108:363-82.
6. Wiedenfeld SA, Bandura A, Levine S, O'Leary A, Brown S, Raska K. Impact of perceived self-efficacy in coping with stressors on components of the immune system. Journal of Personality and Social Psychology 1990;59:1082-94.
7. Sulzberger MB, Zaidems SH. Psychogenic factors in dermatological disorders. Med Clin North Am 1948;32:669.
8. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical cinditions using generic questionnaires. Br J Dermatol 1999;140:672-6.
9. Tadinac Babić M, Kotrulja L, Oremović L, Poduje S. Quality of life in patients with acne. Soc psihijat 2001;29:194-8.
10. Hazen PG, Carney JF, Walker AE. Depression-a side effect of 13-cis retinoic acid therapy. J Am Acad Dermatol 1983:9:278-9.

11. Bigby M, Stern RS. Adverse reactions to isotretinoin: report from the Adverse Drug Reaction Reporting System. J Am Acad Dermatol 1990;22: 1112-3.
12. Poli F, Dreno B, Verschoores A. An epidemiological study of acne in female adults:results of a survey conducted in France. JEADV 2001;15:541-5.
13. Stern RS. Dermtologists and offeice-based care od dermatologic disease in th 21st century. J Invest Dermatol Symp Proc 2004;9:126-30.
14. Freyre EA, Rebaza RM, Sami DA, Lozada CP. The prevalence of facial acne in Peruvian adolescents and its relation to their ethnicity.J Adolesc Health 1998; 22:480-4.
15. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis C. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. J Invest Dermatol 2009;129:2136-41.
16. Tan HH, Tan AW, Barkham T, Yan XY. Zhu M. Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. Br J Dermatol 2007;157:547-51.
17. Emerson GW, Strauss JS. Acne and acne care. Arch Dermatol 1972;105:407-11.
18. Evans DM, Kirk KM, Nyholt DR, Novac C, Martin NG. Teenage acne is influenced by genetic factors. Br J Dermaotl 2005: 152:579-81.
19. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dreno B. Heredity: a prognostic factor for acne. Dermatology 2006; 212:145-9.
20. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: The risk of smoking. Br J Dermatol 2001; 145(1):100-4.
21. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. Br Med J 1979; 28: 1 (6171):1109-10.
22. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ.Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol 1999;41:577-80.

23. Rademaker M, Garioch JJ, Simpson NB. Acne in schoolchildren: no longer a concern for dermatologists. BMJ 1989;298:1217-9.
24. Kilkenny M, Merlin K, Plunkett A, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students. Br J Dermatol 1998; 139:840-5.
25. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne- a twin study. Br J Dermatol 1988; 118(3):393-6.
26. 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;119(6):1317-22.
27. Degitz K, Placzek M, Borelli C i sur. Pathophysiology of acne. JDDG 2007;4 (5): 316-23.
28. Paraskevaidis A, Drakoullis N, Roots I, Orfanos CE, Zouboulis CC. Polymorphisms in the human cythochrome P-450 1A1 gen (CYP 1A1) as a foctor for developing acne. Dermatology 1998;1996:171-5.
29. Yong ELL, Im J, Qi W i sur. Molecular basis of androgen receptor diseases. Ann Med 2000;32:15-22.
30. Coordaian L, Lindeberg S, Hurtado M i sur. Acne vulgaris: a disease of Western civilisation. Arch Dermatol 2002;138:1584-90.
31. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N i sur. Dietary glicemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. J Am Acad Dermatol 2007;57:819-23.
32. Adebamowo C, Spiegelman D, Berkey CS i sur. Milk consumption and acne in adolescent girls. Dermatol Online J 2006; 12:1-13
33. Adebamowo C, Spiegelman D, Berkey CS i sur. Milk consumption and acne in teenaged

boys. J Am Acad Dermatol 2008;58:787-93.

34. Basta-Juzbašić A. Bolest lojnica i folikula dlaka. U:Lipozenčić J i sur.Dermatovenerologija. 3.izd. Medicinska naklada, Zagreb, 2008:399-412.
35. Kumasaka BH, Odland PB. Acne vulgaris –topical and systemic therapies. Postgraduate medicine 19992(5):181-94.
36. Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea. 2.izd. Berlin:Springer-Verlag.,1993.
37. Golden V, Cunliffe WJ. Postadolescent acne- a review of the clinical features. Br J Dermatol 1997;136:66-70.
38. Cunnliffe WJ, Gollnick H. Acne fulminans. In: Cunliffe WJ, Gollnick H. Acne. Diagnosis and Management. London, England: Martin Dunitz Ltd; 2001:84-6.
39. Iqbal M, Kolodney MS. Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. J Am Acad Dermatol. 2005;52(5):118-20.
40. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology:acne. Dermatol Ther 2008;21:86-95.
41. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. Clin Dermatol. 2010;28(1):2-7.
42. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q i sur. New developments in our understanding acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol 2009; 18:821-32.
43. Holland DB, Cunliffe WJ, Norris JF. Differential response of sebaceous glands to exogenous testosterone. Br J Dermatol. Jul 1998;139(1):102-3.
44. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M i sur. What is the pathogenesis of acne. Exp Dermatol 2005;14: 143-52.

45. Chen W, Thiboutot T, Zouboulis C. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. J Invest Dermatol 2002;119:992-1007.

46. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. Exp Dermatol 2009;18:833-41.

47. Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the tye 1 5α reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. J Invest Dermatol 1995;105:209-14.

48. Toyoda M,Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. Eur J Dermatol 2002;12:422-7.

49. Zouboulis CC, Bohm M. Neuroendokrine regulation of sebocytes: A pathogenetic link between stress and acne. Exp Dermatol 2004;13:31-5.

50. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. Mediators Inflamm 2010; 2010: 1-6.

51. Rosenfield RL, Deplewski D, Kentsis A, Ciletti N. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. Dermatology 1998; 196:43-6.

52. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit develoopment. Endocr Rev 2000; 21: 363-92.

53. Zouboulis CC. Moderne aspekte der Aknepathogenesis. JDDG 2010;1(8):7-14. pa

54. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM i sur. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. Br J Derm 2000; 142:1084-91.

55. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, Dreno B. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. Eur J Dermatol 2004;14:4-12.

56. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. J Invest Dermatol 1996; 106:176-82.

57. Burkhart CN. Clinical Assessments of Acne Pathogenesis ith Treatment Implications. Int Pediatrics 2003;18 (1):14-19.

58. Kozlowska U, Blume-Peytavi U, Kodelja i sur. Proinflammatory interleukin-1 induces VEGF/VPF expressions in cells of the human pilosebaceous unit. J Invest Dermatol 1997;108:382.

59. Thiboutot D, Jabara S, Mc Allister JM i sur. Human skin is steroidogenesis tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes and an immortalized sebocyte line (SEB-1): J Invest Dermatol 2003;120:905-14.

60. Watt FM. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. EMBO 2002;21:3919-26.

61. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG i sur. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol 2003;121:20-7.

62. Jappe U, Ingham E Henwood J i sur. Propionibacterium acnes and inflammation in acne: P.acnes has T-cell mitogenic activity. Br J Dermatol 2002;146:202-9.

63. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE i sur. Proinflammatory cytokine production by human keratynocites stimulated with Propionibacterium acnes and P.acnes GeoEl. Br J Dermatol 2004;150:421-8.

64. Isard O, Knol AC, Aries MF i sur. Propionibacterium acnes activates the IGF/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. J Invest Dermatol 2011;131:59-66.

65. Bohm M, Schiller M, Stander S i sur. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. J Invest Dermatol 2002;118:533-9.

66. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris.

J Am Acad Dermatol 2003; 49:S200-S210.

67. Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D. Management of acne: a report from a global alliance to Outcomes in Acne. J Am Dermatol 2003;49(1):1-37.
68. Kerkhof PCM, Kleinpenning MM, De Jong EMG i sur. Current and future treatment options for acne. J Dermatol Treat 2006; 17:198-204.
69. Kang S. The mechanism of action of topical retinoids. Cutis 2005;75:14-24.
70. Bershad S, Poulin YP, Berson DS i sur. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. Cutis 1999; (Suppl 2S) 64:8-20.
71. Bikowski JB. Mechanism of the comedolytic and anti-inflammatory properties of topical retinoids. J Drugs Dermatol 2005:4:41-7.
72. Thelitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation through maintenance treatment with adapalene gel, 0,1%. JEADV 2007;21:747-53.
73. Gollnick H, Schramm M. Topical therapy in acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1996;11 (Suppl 1):8-12.
74. Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. Dermatology 1998;196:130-4.
75. Thiboutot D, Gollnick H i sur. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to improve Outcomes in Acne Group. J Am Acad Dermatol 2009;60: S1-S50.
76. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A i sur. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: multicenter, randomized, investigator-blinded study. J Am Acad Dermatol 2007;57:791-9.
77. Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ i sur. Efficacy and tolerability of combined topical

treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. J Am Acad Dermatol 2007;6:616-22.

78. Del Rosso JQ. Study results of benzoyl peroxide 5%/Clindamycin 1% Topical gel, Adapalene 0,1% gel, and use in combination for Acne vulgaris. J Drugs in Dermatol 2007;616-22.
79. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline. Arch Dermatol 1997; 133:1224–30.
80. Webster G, Del Rosso JQ. Anti-inflammatory activity of tetracyclines. Dermatol Clin 2007;25:133-5.
81. Bosuyt L, Bosschaert J, Richert B i sur. Lymecicline in the treatment of acne: an efficacious, safe and cost-effective alernative for minocycline. Eur J Dermatol 2003;13: 130-5.
82. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E i sur. Antibiotic resistant acne: lessons from Europe. Br J Dermatol 2003; 148:467-78.
83. Tan SG, Cunliffe WJ. The unwanted effects of clindamycin in acne. Br J Dermatol 1976; 94(3):313-5.
84. Kapadia N, Talib A. Acne treated successfully with azithromycin.J Dermatol 2004;43:766-7.
85. Gruber F, Grubišić-Greblo H, Kaštelan M, Brajac I, Lenković M, Zamolo G. Azythromycin
86. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: the role of combination therapies. J Am Acad Dermatol 1995;32 (5)31-40.
87. Lucky AW, Henderson TA, Olson WH I sur.. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 1997; 37:746–54.

88. Van Wloten WA, Sigurdsson V. Selecting an oral contraceptive agent for the treatment of acne in women. Am J Clin Dermatol 2004;5:435-41.

89. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne. JEADV 2005; 19 (2):163-6.

90. Layton A. The use of isotretinoin in acne. Dermato-Endocrinol 2009;1 (3)162-9.

91. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy for acne. Dermatol Ther 2006;19:272-9.

92. Layton AM, Dreno B, Gollnick HM i sur. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:773-6.

93. Clark SM, Cunliffe WJ. Acne flare and isotretinoin—incidence and treatment. Br J Dermatol. 1995;133:26.

94. Layton AM, Knaggs H, Taylor J i sur. Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later: a safe and successful treatment. Br J Dermatol 1993;129:292-6.

95. Tekin NS, Ozdolap S, Sarikaya S i sur. Bone mineral density and bone turnover markers in patients receiving a single course f isotretinoin for nodulocystic acne. Int J Dermatol 2008; 47:622-5.

96. Berbis P. Retinoid drug; interactions. Ann Dermatol Venereol. 1991;118:271–2.

97. Marsden JR. Effects of isotretinoin on carbamazepine pharmacokinetics. Br J Dermatol. 1988;119:403–404.

98. Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. Cutis. 1995;55:165–8.

99. Folnegović-Šmalc V. Uloga psihijatra u liječenju psorijaze. Psoriasis 1998;41:11-3.

100. Musaph H: Psychodermatology. U: Hill OW, ur. U: Modern Trends in psychosomatic Medicine. London, Butterworths;1976:457-72.

101. Klauder JV. Emotions and bodily changes. U: Dunbar HF, ur. Emotions and Bodily Changes: A surwey of Literature on Psychosomatic Interrelationships:1910-1953. New York, NY: Columbia University Press; 1954:598-648.

102. Spielberger CD. Priručnik za upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti- STAI. Zagreb: Naklada «Slap»;1998.

103. Koo JYM. Psychodermatology.Arch Dermatol 1992; 128:381-8.

104. Koo JYM,Smith LL:Psychologic Aspects of Acne.Pediatr Dermatol 1991;8:185-8.

105. Smith JA, Krowchuk DP. Impact of acne on quality of life in adolescents. U: Rajagopalan R, Sherertz EF, Anderson RT, eds. Care management of skin diseases: Life quality and economic impact. New York: Marcel Dekker, 1998.

106. Gupta MA, Gupta AK: Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol 1998;139:846-50.

107. Niemeier V, Kupfer J, Demmelbauer-Ebner M, Stangier U, Effendy I, Gieler U. Coping with acne vulgaris. Evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne. Dermatology 1998;1996:108-15.

108. Koo JYM. The psychosocial aspect of acne: Patient's perceptions, J Am Acad Dermatol 1995;32:26-30.

109. Fried RG. Wechsler A. Psychological problems in the acne patient. Dermatol Therapy 2006;19:237-40.

110. Morgan M, Mc Creedy R, Simpson J I sur. Dermatology quality of life scales: a measure of the impact of skin diseases. Br J Dermatol 1997; 136:202-6.

111. Kilkenny M, Stathakis V, Hibbert M i sur. Acne in Victorian adolescents: associations with age, gender, puberty and psychiatric symptoms. J Paediatr Child Health 1997;33: 430-3.

112. Purvis D, Robinson E, Merry S i sur. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross sectional survey in Ney Zealand secondary school students. J Paed Child Health 2006;42:793-6.

113. Uhlenhake E,Yentzer BA,Feldman AR.Acne vulgaris and depression:a retrospective examination. J Cosm Dermatol 2010,9:59-63.

114. Fried RG, Gupta MA Gupta AK. Depression and skin disease. Dermatol Clin 2005;23: 657-64.

115. Gupta MA, Gupta AK, Shork NJ, Ellis CN, Voorhees JJ. Psychiatric aspects of the treatment of mild to moderate facial acne. Some preliminary bservations. Int J Dermatol 1990; 29:719-21.

116. Kellett SC, Gawkrodger DJ. The psychosocial and emotional impact of acne and the effect of treatment with Isotretinoin. Br J Dermatol 1999;140:272-82.

117. MacDonald-Hull S, Cunliffe WJ, Hughes BR. Treatment of the depressed and dysmorphophobic acne patient. Clin Exp Dermatol. 1991;16:210–1.

118. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. Arch Dermatol 2000;136:1231-6.

119. Ng CH, Tam MM, Celi E i sur. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. Australas J Dermatol 2002;43:262-8.

120. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne

vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. Int J Dermatol 2009;48(1):41-6.

121. Cotteril JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatology patients. Br J Dermatol 1997;137:246-50.

122. Goodman GJ. Post-acne scarring: a short review of its pathophysiology. Australas J Dermatol 2001;42:84-90.

123. Gupta MA, Johnson AM, Gupta AK. The Development of an Acne Quality of Life Scale: Reliability, Validity, and Relation to Subjective Acne Severity in Mild to Moderate Acne vulgaris. Acta Derm Venereol (Stockh) 1998;78:451-6.

124. Korczak D. Psychische Situation der Akne Patienten: Persőnlichkeitsstruktur und Arzt-Patient-Beziehnung. Fortschr Med 1989;107:309-13.

125. Koblenzer CS. Psychotherapy for intractable inflammatory dermatoses. J Am Acad Dermatol 1995;32:609-12.

126. Tadinac M, Jokić-Begić N, Hromatko I, Kotrulja L, Lauri-Korajlija A. Kronična bolest, depresivnost i anksioznost. Soc Psihijat 2006; 34(4); 169-174.

127. Orfanos CE, Zouboulis CC.Oral Retinoids in the Treatment of Seborrhoea and Acne. Dermatology 1998;196:140-7.

128. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P i sur. Isotretinoin and psychopatholoy: a review. Ann Gen Pschiatry 2009; 8:2-9.

129. Jacobs DG, Deutsch NL, Brewer M. Suicide, depression and isotretinoin: is there a causal link? J Am Acad Dermatol. 2001;45:168–75.

130. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. Depression and suicide in patients treated with isotretinoin. N Engl J Med 2001;344:460.

131. Meyskens FL. Short clinical reports. J Am Acad Dermatol 1982;6:732.

132. Barak Y, Wohl Y, greenberg Y, Bardayan Y, Friedman T, Shoval G, Knobler HY. Affective psychosis following Accutane(isotretinoin) treatment. Int Clin Psychopharmacol 2005;20(1):39-41.

133. Ng CH, Tam MM, Hook SJ. Acne, isotretinoin treatment and acute depression. World J Biol Psychatry 2001;2(3):159-61.

134. La Placa M. Acute depression from isotretinoin. Another case. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19(3):387.

135. Duke EE, Guenther L. Psychiatric reactions to the retinoids. Can J Dermatol 1993;5:467.

136. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY i sur. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. J Dermatol 2009;36(5):255-61.

137. Serrano A, Rodriguez L, Linares M i sur. Isotretinon and depression:a fact? Acta Derm Sifiliogr 2003;94:535-8.

138. Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR i sur. Acute depression and isotretinoin. J Am Acad Dermatol 1990;22:1112-4.

139. Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne:prospective evaluation of adverse events. J Cutan Med Surg 2000;4:66-70.

140. Šimić D, Šitum M, Letica E, Penavić JZ, Živković MV, Tomić T. Psychological impact of isotretinoin treatment in patients with moderate and severe acne. Coll Antropol 2009; 33(2): 15-9.

141. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin in the a treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol 1994;131.360-3.

142. O'Reilly K, Bailey SJ, Lane MA. Retinoid-mediated regulation of mood: possible cellular

mechanisms. Exp Biol Med 2008;233 (3):251-8.

143. Gati S, Serri F. Acute depression from isotretinoin. J Am Acad Dermatol 1991;25:132.

144. Bachmann C, Grabarkiewicz J, Theisen FM i sur. Isotretinoin, depression and suicide ideation in an adolescent boy. Pharmacopsychiatry 2007;40:128.

145. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Berard A.Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. J Clin Psychiatry 2008;69(4):526-32.

146. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role os isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy!facts and controversies.Clin Dermatol 2010;28(1):24-30.

147. O'Donnel J. Polar hysteria: an expression of hypervitaminosis A. Am J Ther 2004;1:507-16.

148. Mc Caffery PJ, Adams J, Maden M i sur. Too much of a good thing: retinoic acid as an endogenous regulator of neural differentiation and exogenous teratogen. Eur J Neurosci 2003;18:457-72.

149. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, i sur. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin.AM J Psychiatry 2005;162:983-91.

150. Zetterstrom RH, Lindqvist E, Urquiza M. A role of the retinoids in the CNS: differential expression of binding proteins and receptors and evidence for presence of retinoic acid. Eur J Neurosci 1999;11:407-16.

151. Chytil F, Ong DE. Cellular retinol and retinoic acid-binding proteins in vitamin A action. Fed Proc 1979;38:2510-8.

152. Strahan JE, Raimer S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects. Int J Dermatol 2006;45:789-99.

153. Tsukada M, Schroder M, Roos TC i sur. 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on

human sebocytes through selective isomerisation to all-trans retinoic acid and binding to retinoic acid receptors. J Invest Dermatol 2000;115:321-7.

154. Farrell LW, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of sever cystic acne with 13-cis retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple dose trial. J Am Acad Dermatol 1980;3:602.

155. Stahl SM. Depression and bipolar disorders. U: Essential Psychopharmacology: Neuroscience Basis and Practical Application, 2. izd. Cambridge: Cambride University Press, 2002.

156. Crandell J, Sakai Y, Zhang J i sur. 13-cis retinoic acid suppreses hippocampal cell division and hippocampal dependent learning in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:5111-6.

157. Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? Biol Psychiatry 2004; 56:140-5.

158. Sakai Y, Crandall JE, Brodsky J, McCaffery P. 13-cis retinoic acid supresses hippocampal cell survival in mice.Ann NY Accad Sci 2004;1021:436-40.

159. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. Arch Gen Psychiatry 2007;64:327-37.

160. Krezel W, Ghyselinck N, Samad TA, i sur. Impaired locomotion and dopamine signaling in retinoid receptor mutant mice. Science 1998; 279:863-7.

161. Godman AB. Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:7240-4.

162. Layton AM, Seukeran D, Cunliffe WJ. Scarred for life? Dermatology 1997; 195(1):15-21.

163. Beck AT, Ward CH, Mendelson M i sur. An Inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561-71.

164. Spielberger CD. Priručnik za upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti- STAI.

Zagreb; Naklada “Slap”, 1998.

165. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol 1997; 38:416-81.

166. Statistica, wer.8; Statsoft, Inc., 2007.

167. Motley RJ, Finlay AY:. How much disability is caused by acne? Clin Exp Dermatol 1989;14:194-8.

168. Gloor M, Eicher C, Wiebelt H i sur. Soziologische untersuchung bei Acne vulgaris. Űber Den Krankheitswert de acne vulgaris. Z Hautkr 1978;53:871-80.

169. Ginsburg IH, Link BG. Feeling of stigmatization in patient with psoriasis. J AM Acad Dermatol 1989;20 (1):56-63.

170. Kellet S, Gilbert P. Acne: a biopsychosocial and evolutionary perspective with a focus on shame. Br J Health Psychology 2001;6(1):1-24.

171. Rehn LMH, Meririnne E, Hook Nikanne J, Isometsa E i sur. Depressive symptoms, suicidal ideation and acne: a study of male Finnish conscripts. JEADV 2008; 22:561-7.

172. Welp K, Gieler U: Akne vulgaris: Morphologische, endokrinologische und psychosomatiscvhe Aspekte. Z Hautkr 1990;65:1139-45.

173. Wu SF, Kinder BN, Trunnell TN I sur. Role of anxiety and anger in acne patients: a relationship with the severity of the disorder. J Am Acad Dermatol 1988; 18:325-33.

174. Grahame V, Dick DC, Morton CM i sur. The psychological correlates of treatment efficacy in acne. Dermatol Psychosom 2002;3(3):119-25.

175. Newton JN, Mallon E, Klassen A i sur. The effectivness of acne treatment: an assessment by patients of the outcome of therapy. Br J Dermatol 1997; 137:563-7.

176. Harper JC, Thibout DM. Pathogenesis of acne: recent research advaces. Adv Dermatol

2003; 19:1-10.

177. Hong C, Schweitzer I. The association between depression and isotretinoin usage in acne. Austr New Zeal J Psych 2003;37:78-84.

## 8. SAŽETAK

Acne vulgaris najčešća je upalna bolest kože koja se javlja u doba puberteta i adolescencije. Akne mogu rezultirati smanjenim samopoštovanjem, poteškoćama u društvenom funkcioniranju, kao i u povećanoj incidenciji anksioznosti, depresije i sklonosti suicidu. Isotretinoin je lijek indiciran u liječenju teškog oblika akne, ali se njegova primjena dovodi u vezu s nepovoljnim psihijatrijskim djelovanjem uključujući razvoj depresije, suicidalnosti i psihotičnih reakcija, iako je do danas njegovo potencijalno psihopatološko djelovanje ostalo kontroverzno. Hipoteza istraživanja je da će u grupi bolesnika s akne liječenih isotretinoinom doći do značajnijeg poboljšanja psihološkog statusa, kao i poboljšanja objektivne kliničke slike i subjektivne procjene težine bolesti, nego li u grupi bolesnika liječenih peroralnim antibiotikom. Analizirani podaci dobiveni su tijekom provođenja prospektivne studije znanstveno-istraživačkog projekta uz primjenu standardiziranih kvantitativnih psihometrijskih upitnika prije početka i tijekom terapije. Dobivenim rezultatima utvrđeno je da lijek isotretinoin tijekom liječenja dovodi do objektivnog poboljšanja kliničke slike, ali i subjektivne procjene bolesti, uz poboljšanje psihološkog statusa bolesnika, te smanjenje simptoma depresivnosti, suicidalnosti i anksioznosti. Iz perspektive praćenja bolesnika s akne potrebno je osim kliničke procjene tijekom liječenja postaviti smjernice i o subjektivnoj procjeni bolesti, odnosno o subjektivnom negativnom doživljaju koju akne imaju na pojedinca, što se pokazalo važnim za praćenje psihološkog komorbiditeta.

*Ključne riječi:acne vulgaris, psihološki aspekt, anksioznost, depresija, suicid, isotretinoin*

## 9. SUMMARY

Acne vulgaris is the most common skin disorder affecting young people during puberty and adolescence. Acne can result in lowered self-esteem, social withdrawal and increased incidence of anxiety, depression and suicidal ideation. Isotretinoin is the drug indicated in the treatment of severe form of disease, but many data reports its association with possible psychiatric side effects, including symptoms of depression, suicidal ideation and psychotic reaction, but until now its potential psychopathological influence remained controversal. Our hypothesis is that successfull treatment with isotretinoin would have positive influence on psyhological status of patient with better clinical and self- assessment improvement compared with patient threated with peroral antibiotic. The data analysed have been obtained from the prospective study during scientific project using standardised psihometric questionnaires before and during treatment. Results obtained have confirmed that clinical severity score for acne significantly decreased over treatment time, as asessed by both the patient and the dermatologyst with remarcable improvement of psychological status, with less pronounced symptoms of depression, suicidality and anxiety. In follow up study it is very important to involve both clinical and self- assessment of acne, with special emphasis on subjective negative perception of acne influence, what has the great importance in detecting possible psychological morbidity.

*Keywords: acne vulgaris, psychological impact, axiety, depression, suicide, istotretinoin*

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24.03.1966. godine u Zagrebu, gdje sam maturirala, te upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (1985.g.). Diplomirala sam 1991. godine (prosjek ocjena 4,34). Tijekom studija sudjelovala sam na tri kongresa s vlastitim radovima, te 1990. godine bila nagrađena Rektorovom nagradom za najbolji studentski rad. Tijekom studija radila sam kao demonstrator na Zavodu za biokemiju, te histologiju Tijekom studija obavljala sam stručnu praksu na Internoj Klinici (Eppendorf Universitäts Klinik, Hamburg, te General Hospital, Murcia, Španjolska), u okviru studentske razmjene. Pripravnički staž odradila sam u Klinici za plućne bolesti «Jordanovac», te 1993. godine položila stručni ispit. Po završetsku studija provela sam dva mjeseca na stručnoj praksi u LKH-Graz. 1993/94. godine radila sam kao volonter na KBC «Merkur» (Interna-kardiologija), te sudjelovala na I kongresu kardiologa Hrvatske sa vlastitim radom.Program specijalizacije iz Dermatologije i venerologije započela sam obavljati u Kliničkom bolničkom centru «Šalata» u ožujku 1995. godine. Specijalistički ispit položila sam u lipnju 2000.godine . Završila sam stručni poslijediplomski studij iz Dermatologije i venerologije 1996.godine. 2004.g.obranila sam magistarski rad iz područja psihodermatologije pod naslovom:“Povezanost stresa i psiholoških karakteristika bolesnika s psorijazom“.

Program uže specijalizacije iz pedijatrijske dermatovenerologije započela sam obavljati 2005. godine, te položila subspecijalistički ispit u listopadu 2008.godine. U okviru programa uže specijalizacije završila sam stručni poslijediplomski studij iz Kliničke pedijatrije 2006.g.

U svrhu daljnjeg stručnog usavršavanja iz pedijatrijske dermatologije 2006.g. sam boravila u Pedijatrijskoj Klinici „Great Ormond Street“ u Londonu, na Odjelu Dječje dermatologije, te u AKH Klinici u Beču na edukaciji iz dermatoskopije. Završila sam poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. Kategorije «Pristup bolesniku s alergijom i astmom» 2001. godine,

te završila tečaj naprednog održavanja života djece i novorođenčadi („European Paediatric Life Support“) u Organizaciji društva za reanimatologiju HLZ svibanj, 2010.g.

Aktivno sam sudjelovala na brojnim domaćim i međunarodnim kongresima, simpozijima i znanstvenim skupovima dermatovenerologa i pedijatra s vlastitim radovima. Do sada sam objavila veći broj radova od toga: 5 članka koji se citiraju u current contents-u (CC) i 10 radova koji se citiraju u Index medicusu.

Sudjelovala sam u organizaciji 1.hrvatskog kongresa psihodermatologije s međunarodnim sudjelovanjem 2004.g. kao tajnica kongresa, te sam bila članica organizacijskog odbora 3.kongresa hrvatskih dermatovenerologa u Splitu (2006.g), te članica znanstvenog odbora kongresa EADV-Spring u Cavtatu (svibanj 2010.g).

Sudjelovala kao stručni suradnik u znanstvenoistraživačkom projektu Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa RH od 2002.-2007. godine u Klinici za kožne i spolne bolesti KB“Sestre milosrdnice“ iz područja psihodermatologije. Od 2006.godine sudjelujem kao predavač na nastavi postdoktorskog studija na Medicinskom fakultetu u Zagrebu na predmetu Telemedicine.

Članica sam Hrvatskog Dermatovenerološkog Društva (HDD), Europskog Društva Dermatologije i Psihijatrije (ESDP), Europske Akademije Dermatovenereologije (EADV) i Europskog Društva Pedijatrijske Dermatologije (ESPD).

Od 19. lipnja 2000. godine zaposlena sam kao specijalist dermatovenerolog u Kliničkoj bolnici «Sestre Milosrdnice», u Klinici za kožne i spolne bolesti, u kojoj sam voditeljica subspecijalističke Ambulante za dječju dermatovenerologiju, te voditeljica Dnevne bolnice Klinike. 26.listopada 2010. priznat mi je naziv primarijus. Tečno govorim engleski, njemački, talijanski i španjolski jezik, a služim se i francuskim.