

Akne u dječjoj dobi

Muharemović, Vanesa

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:330736>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Vanesa Muharemović

Akne u dječjoj dobi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc.dr. sc.Zrinke Bukvić Mokos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

SADRŽAJ

1.	SAŽETAK	
2.	SUMMARY	
3.	UVOD	1
4.	KLASIFIKACIJA AKNE PREMA DOBI BOLESNIKA	2
4.1.	NOVOROĐENAČKA AKNE (<i>ACNE NEONATORUM</i>).....	2
4.1.1.	Patofiziologija	2
4.1.2.	Klinička slika.....	3
4.1.3.	Diferencijalna dijagnoza	3
4.2.	AKNE DOJENAČKE DOBI (<i>ACNE INFANTUM</i>)	4
4.2.1.	Patofiziologija	4
4.2.2.	Klinička slika.....	4
4.2.3.	Diferencijalna dijagnoza	5
4.3.	AKNE U SREDNJEM DJETINJSTVU	6
4.3.1.	Patofiziologija	6
4.3.2.	Klinička slika.....	6
4.3.3.	Diferencijalna dijagnoza	6
4.4.	PREADOLESCENTNA AKNE.....	7
4.4.1.	Patofiziologija	7
4.4.2.	Klinička slika.....	8
4.4.3.	Diferencijalna dijagnoza	8
5.	KLASIFIKACIJA AKNE PREMA TEŽINI KLINIČKE SLIKE.....	8
5.1.	<i>Acne comedonica</i>	9
5.2.	<i>Acne papulopustulosa</i>	9
5.3.	<i>Acne nodularis / acne conglobata</i>	9
6.	LIJEČENJE	10
6.1.	LOKALNO LIJEČENJE.....	10
6.1.1.	Benzoil peroksid	10

6.1.2.	Lokalni antibiotici	11
6.1.3.	Retinoidi	12
6.1.3.1.	Tretinoin	13
6.1.3.2.	Adapalen.....	13
6.1.4.	Azaleična kiselina.....	13
6.1.5.	Dapson.....	14
6.2.	SUSTAVNO LIJEČENJE	14
6.2.1.	Antibiotici	14
6.2.2.	Izotretinoin	15
6.2.3.	Hormoni.....	16
6.2.3.1.	Oralna hormonska kontracepcija	17
6.2.3.2.	Antiandrogeni.....	17
6.3.	LIJEČENJE POJEDINIH TIPOVA AKNE DJEČJE DOBI.....	17
6.3.1.	Novorođenačka akne (<i>Acne neonatorum</i>)	17
6.3.2.	Akne u dojenačkoj dobi (<i>Acne infantum</i>)	18
6.3.3.	Akne u srednjem djetinjstvu.....	18
6.3.4.	Preadolescentna akne	19
6.4.	TERAPIJA ODRŽAVANJA.....	19
7.	ZAKLJUČAK.....	20
8.	ZAHVALE	21
9.	LITERATURA.....	22
10.	ŽIVOTOPIS.....	27

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AP-1	aktivator proteina 1
BIH	benigna intrakranijalna hipertenzija
BPO	benzoil peroksid
COX-2	ciklooksigenaza-2
DHEAS	dehidroepiandrosteron sulfat
FDA	engl. Food and Drug Administration (hrv. Američka agencija za hranu i lijekove)
FSH	folikulostimulirajući hormon
KAH	kongenitalna adrenalna hiperplazija
LH	luteinizirajući hormon
NCP	neonatalna cefalična pustuloza
OHK	oralna hormonska kontracepcija
<i>P.acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
PCOS	engl. polycystic ovary syndrome (hrv. sindrom policističnih jajnika)
TLR	<i>toll like</i> receptor
TNF- α	engl. tumor necrosis factor alpha (hrv. faktor nekroze tumora alfa)

1. SAŽETAK

Akne u dječjoj dobi

Vanesa Muharemović

Akne je kronična upalna dermatoza koja se najčešće javlja u adolescentnoj dobi. Ukoliko se pojavi do dvanaeste godine života ili do menarhe u djevojčica riječ je o akne dječje dobi. S obzirom na dob bolesnika razlikujemo sljedeće tipove akne dječje dobi: neonatalnu akne, akne u dojenačkoj dobi, akne u srednjem djetinjstvu i preadolescentnu akne.

Patofiziologija neonatalne akne nije u potpunosti razjašnjena, dok u ostalih tipova akne u djetetrebama misliti na mogući hormonski poremećaj. Stoga se dijagnostički pristup temelji na endokrinološkoj obradi, što je posebice važno kod akne u srednjem djetinjstvu.

Prema težini kliničke slike razlikujemo tri oblika akne: *acne comedonica*, *acne papulopustulosa* i *acne nodularis/acne conglobata*.

Terapija akne dječje dobi ovisi o dobi bolesnika i težini kliničke slike. Neonatalnu akne obično nije potrebno liječiti osim neonatalne cefalične pustuloze gdje se primjenjuju lokalni azoli. Ostali oblici akne dječje dobi liječe se lokalnom primjenom benzoil peroksida, antibiotika i retinoida ili kombinacijom ovih lijekova, a u težim slučajevima primjenjuje se sustavna antibiotska terapija. U najtežim oblicima bolesti primjenjuje se sustavni izotretinoin. Lokalni retinoidi prvi su izbor u terapiji održavanja.

Pravovremeno uvođenje odgovarajuće terapije te edukacija roditelja i djece temelj su za postizanje terapijskog uspjeha.

Ključne riječi: akne dječje dobi, patofiziologija, liječenje.

2. SUMMARY

Acne in childhood

Vanesa Muharemović

Acne is a chronic inflammatory dermatologic disorder commonly affecting adolescent population. If begins in childhood before twelfth year or before menarche in girls it is called acne in childhood. This group of acne patients may be categorized into the four clinical entities based on the time of onset: neonatal acne, infantile acne, mid-childhood acne and preadolescent acne.

Pathophysiology of neonatal acne is only partially understood, while other types of acne may be caused by underlying hormonal abnormalities that should be considered. Therefore, diagnostic approach is based on endocrinology processing which is very important for the mid-childhood acne.

There are three basic clinical forms of acne: comedonal acne, papulopustular acne and nodular/conglobate acne.

Therapeutic approach depends on the severity of the clinical presentation and the patient's age. Neonatal acne doesn't require the treatment except in case of neonatal cephalic pustulosis when topic azoles are used. Therapy of other types of acne consists of topical application of benzoyl peroxide, antibiotics and retinoids or their combination; while in severe forms systemic antibiotic therapy is applied. Isotretinoin is used in the most severe forms. Topical retinoids are the first choice of maintenance therapy.

Timely administered therapy and education of parents and children are the foundation of reaching the therapeutic success.

Key words: acne in childhood, pathophysiology, treatment.

3. UVOD

Akne je jedna od najčešćih dermatoza od koje boluje oko 80-85% osoba u adolescentnoj dobi. Radi se o polietiološkoj dermatizi koja nastaje na seborejičkim predjelima kože, a obilježena je poremećenom keratinizacijom sebacealnih folikula s posljedičnim nastankom komedona, upalnih eflorescencija i ožiljaka.

U etiopatogenezi bolesti sudjeluje više čimbenika od kojih su najznačajniji naslijeđe, povećana produkcija loja, poremećena keratinizacija folikula, hormoni i anaerobne bakterije *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Nasljeđivanje je vjerojatno autosomno dominantno, pri čemu se nasljeđuje veličina žlijezda lojnica i njihova funkcionalna osjetljivost što za posljedicu ima pojačano izlučivanje loja. Hormonski utjecaj očituje se kroz poremećen odnos spolnih hormona, bilo povišenjem androgena ili sniženjem estrogena, što je posebice izraženo u pubertetu. Dodatno, smatra se da su androgeni receptori sebocita pojačano osjetljivi na normalne vrijednosti cirkulirajućih androgena. Androgeni uzrokuju hipertrofiju i hiperprodukciju žlijezda lojnica. Promjene u sastavu epidermalnih lipida, bakterijskih metabolita i upalnih medijatora dovode do folikularne hiperkeratoze (Degitz et al. 2007). Tako promijenjeni način keratinizacije sužava pilosebacealno ušće, pa loj zaostaje u folikulu te nastaje primarna lezija u akne – mikrokomedon. Nadalje nastaju komedoni u kojima se umnožava *Propionibacterium acnes* koja djeluje kemotaksijski na neutrofile te pospješuje daljnji razvoj upale. Posljedica su upalne promjene odnosno papule, pustule i apscendirajući čvorovi.

Najčešći oblik bolesti je *acne vulgaris*, dok se među posebnim oblicima izdvaja *acne neonatorum*, *acne excoriee des jeunes files*, *acne menstruationis*, *acne fulminans*, *acne venenata*, *acne cosmetica* te *acne professionalis*.

Akne do dvanaeste godine života naziva se aknom dječje dobi, a ista obuhvaća slijedeće kliničke tipove: neonatalnu akne, akne u dojenačkoj dobi, akne u srednjem djetinjstvu i preadolescentnu akne. Obzirom na težinu kliničke slike razlikujemo blagi oblik akne (*acne comedonica*), umjereno teški oblik (*acne papulopustulosa*) te teški oblik akne (*acne nodularis/acne conglobata*).

4. KLASIFIKACIJA AKNE PREMA DOBI BOLESNIKA

Ukoliko se akne pojavi do dvanaeste godine života ili do menarhe u djevojčice, riječ je o akne dječje dobi. Poslije dvanaeste godine života ili menarhe u djevočiće bolest se klasificira kao adolesecentna akne. Razlikuje se više oblika akne u dječjoj dobi prema razdoblju u kojem je akne nastala.

4.1. NOVOROĐENAČKA AKNE (*ACNE NEONATORUM*)

Novorođenačka akne obuhvaća razdoblje od rođenja do šestog tjedna života. Kod 20% novorođenčadi je pronađen ovaj oblik akne (Jansen et al. 1997). Riječ je o samolimitirajućem obliku koji se najčešće spontano povlači kroz nekoliko dana do nekoliko tjedana. Podijeljena su stručna mišljenja o tome treba li pod pojmom neonatalne akne smatrati samo „pravu akne“ s komedonima i upalnim promjenama (papulama i pustulama) ili se u neonatalnu akne mogu ubrojiti i druge heterogene papulopustulozne erupcije na licu novorođenčeta, uključujući neonatalnu cefaličnu pustulozu (NCP). Danas većina autora u neonatalnu akne ubraja i NCP.

4.1.1. Patofiziologija

Iako patofiziologija *acne neonatorum* nije potpuno razjašnjena poznato je nekoliko patofizioloških čimbenika: hormoni, povećano lučenje žlijezda lojnica te gljiva *Malassezia spp.*

Postnatalno su prisutne povišene razine placentalnih hormona nego u starijoj dojenčadi pa se smatra da utjecaj na žlijezde lojnice imaju transplacentarno preneseni hormoni s majke na dijete (Agache et al. 1980).

Dodatno, gljive *Malassezia sympodialis* i *Malassezia globosa* vjerojatno imaju patogenetsku ulogu u NCP pri čemu se radi o upalnoj reakciji na pojačanu kolonizaciju ovim gljivama. U prospektivnoj kohortnoj studiji koja je obuhvaćala 56 novorođenčadi u dobi od 3 tjedna, *Malassezia spp.* je utvrđena u njih 29 (56%) (Bernier et al. 2002), dok je u drugoj studiji *Malassezia spp.* bila pozitivna u 9 od 13 (69%) novorođenčadi (Rapelanoro et al. 1996).

4.1.2. Klinička slika

Bolest se može očitovati papulama i pustulama na licu bez komedona (NCP) te rjeđe upalnim promjenama s komedonima („prava akne“). NCP se očituje pustulama na eritematoznoj podlozi najčešće smještenim na licu, obrazima, bradi, čelu te vratu i prsištu (Bergman & Echeinfeld 2002).

4.1.3. Diferencijalna dijagnoza

Novorođenačku akne potrebno je razlikovati od drugih dermatoza slične kliničke prezentacije tijekom prvog mjeseca života. Stoga diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze slijedeće dermatoze: NCP, prolazna neonatalna pustulozna melanoza, *erythema toxicum neonatorum* te bakterijska infekcija ili infekcija *Candidom*.

Prolazna neonatalna pustularna melanoza manifestira se u prvim danima života, najčešće u tamnopute novorođenčadi. Bolest se razvija kroz dva stadija: u prvom stadiju nastaju pustule koje rupturiraju te u drugom stadiju zaostaju smeđe makule koje mogu perzistirati tjednima, pa i mjesecima. *Erythema toxicum neonatorum* manifestira se u prvih 72 sata života osipom s eritematoznim makulama, papulama i pustulama te se za nekoliko dana povlači bez liječenja.

Ukoliko se uoče klinički znakovi infekcije poput povišene tjelesne temperature i poteškoća s hranjenjem potrebno je posumnjati na infekcije koje mogu biti bakterijske, virusne ili gljivične.

4.2. AKNE DOJENAČKE DOBI (*ACNE INFANTUM*)

Akne u dojenačkoj dobi obuhvaća period od šestog tjedna života do prve godine, češće kod dječaka nego kod djevojčica (Eichenfield et al. 2013).

4.2.1. Patofiziologija

Glavni patofiziološki mehanizam je povišena razina androgena fetalne nadbubrežne žlijezde: dehidrepiandrosterona (DHEA) i dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS).

U prvom tjednu života ovi hormoni rastu do razine gotovo jednake kao kod odraslih, da bi do šestog mjeseca života pokazale značajan pad te se ponovni porast događa tijekom osme i devete godine (Agache et al. 1980). Urazdoblju pojačanog lučenja hormona pojačano je lučenje žlijezda lojnica, a s padom razine hormona smanjuje se produkcija loja i poboljšava se klinička slika.

4.2.2. Klinička slika

Bolest se očituje komedonima te upalnim lezijama (papule, pustule, ciste i nodusi) koji se nalaze najčešće na obrazima te rjeđe na čelu i bradi (Barnes et al. 2005).

Ukoliko se radi o težem obliku akne, akne rezistentnoj na liječenje te u slučajevima kliničkih znakova endokrinološke bolesti (ubrzan rast, povećanje testisa, pubična i aksilarna dlakavost), potrebno je učiniti endokrinološku obradu.

Pojava akne u dojenačkoj dobi predstavlja predispoziciju za razvoj težih oblika akne u adolescentnoj dobi, a posebice u slučaju pojave nodusa, cističnih promjena te drenažnih sinusa (Barnes et al. 2005).

4.2.3. Diferencijalna dijagnoza

Klinička slika akne u dojenačkoj dobi je specifična i lako prepoznatljiva te je stoga temelj za postavljanje dijagnoze.

Ipak, diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir perioralni dermatitis, kožne infekcije, seborejički dermatitis, milijarna pustuloza te eozinofilni pustulozni dermatitis.

Perioralni dermatitis se manifestira pojavom grupiranih papula, papulopustula i papulovezikula promjera 1-2 milimetra, smještenih na eritematoznoj podlozi. Promjene se nalaze u predjelu perioralne regije te periokularno i perinazalno. Dugotrajna primjena lokalnih kortikosteroida može uzrokovati pojavu ove bolesti te njene egzacerbacije. Liječi se lokalnom primjenom antibiotika (eritromicin, metronidazol).

Kožne infekcije mogu izgledom nalikovati na akne, a najčešći uzročnici su *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans*. Promjene se manifestiraju pustulama bez komedona.

Seborejički dermatitis dojenčeta je obilježen eritemom uz masne, adherentne ljuske u predjelu obrva, nazolabijalnih brazdi, čela, vjeđa i vlasišta, a promjene zahvaćaju i intertriginozne regije – vrat, retroaurokularne predjele, aksile i ingvinalnu regiju.

Miliaria pustulosa najčešće nastaje kao posljedica začepjenja i rupture izvodnih kanala žlijezda znojnice pa se najčešće javlja ljeti te zbog preutopljanja djeteta ili povišene tjelesne temperature. Obilježena je pojavom čvrstih papula i pustula koje su, za razliku od akne, najviše zastupljene u predjelu trupa.

4.3. AKNE U SREDNJEM DJETINJSTVU

Ovaj tip akne zahvaća djecu u dobi između prve i sedme godine. Radi se o najrjeđem tipu akne u dječjoj dobi.

4.3.1. Patofiziologija

U ovom razdoblju djetinjstva nadbubrežna žlijezda fiziološki luči neznatne količine androgena, pa je stoga pojava akne u srednjem djetinjstvu obično posljedica hormonskog poremećaja. Najčešći primarni endokrinološki poremećaji koji dovode do povećane razine androgenih hormona jesu kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH), adrenalni ili gonadalni tumori, Cushing-ov sindrom, pravi preuranjeni pubertet te sindrom policističkih ovarija (PCOS).

4.3.2. Klinička slika

Promjene na koži očituju se otvorenim i zatvorenim komedonima, papulama, pustulama te upalnim nodusima i cističnim promjenama. Najčešće se javljaju u predjelu obraza, ali je moguća pojava lezija i na presternalnoj regiji te na leđima (Piggott et al. 2011).

4.3.3. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir endokrinološke bolesti koje su primarni uzrok akne (KAH, adrenalni i gonadalni tumori, Cushing-ov sindrom, pravi preuranjeni pubertet, PCOS).

U tu svrhu se provodi dijagnostička obrada koja uključuje:

- određivanje koštane dobi: koštana dob je veća od kronološke uz povišene razine androgena, a manja od kronološke u Cushing-ovom sindromu;

- određivanje tjelesne mase i visine na percentilnoj krivulji rasta: ubrzan rast nalazi se u bolesnika s povišenom razinom androgena, a povećana tjelesna masa i usporen rast u bolesnika s Cushing-ovim sindromom;
- u bolesnika s adrenalnim i gonadalnim tumorima te u PCOS nalaze se povišene razine slobodnog testosterona i DHEAS, a u bolesnika s KAH povišene razine 17- α -hidroksiprogesterona.

4.4. PREADOLESCENTNA AKNE

Preadolescentna akne obuhvaća razdoblje od sedme do dvanaeste godine života ili do menarhe u djevojčica. *Acne vulgaris* u ovoj dobi može nastati kao posljedica preuranjenog spolnog sazrijevanja te prethoditi ostalim znakovima puberteta.

4.4.1. Patofiziologija

Četiri su glavna etiopatogenetska čimbenika u nastanku akne, kako preadolescentne, tako i adolescentne dobi. Androgeni hormoni, podrijetlom iz nadbubrežne žlijezde, testisa i ovarija, imaju svoje receptore na sebocitima (funkcionalnim stanicama žlijezda lojnica) te na intraduktalnim keratinocitima u infundibulumu. Stoga androgeni imaju dva učinka: stimulacija lučenja žlijezda lojnica te povećana keratinizacija u folikulu. Adrenarhe (sazrijevanje nadbubrežne žlijezde) i gonadarhe (sazrijevanje testisa i ovarija) prethode promjenama razine cirkulirajućih androgena. Dodatni etiopatogenetski čimbenik jest anaerobna bakterija *Propionibacterium acnes* koja se umnožava u sredini bogatoj lojem te djeluje proinflamatorno kemotaksijskim učinkom na neutrofile. Konačno, upala i imunološki odgovor nisu samo događaji koji nastaju u fazi nastanka upalnih promjena, nego je (prema novijim spoznajama) upalna reakcija prisutna i u inicijalnoj fazi komedogeneze (Mourelatos et al. 2007).

Prema nekim istraživanjima bitni čimbenik nastanka akne jest i nasljedna komponenta (Ballanger et al. 2006).

4.4.2. Klinička slika

Posebnost kliničke slike preadolescentne akne u odnosu na onu koja se javlja u adolescentnoj dobi jest centrofacijalna distribucija pretežno retencijskih lezija – otvorenih i zatvorenih komedona, uz manju zastupljenost upalnih promjena (papula i pustula). Lezije se obično nalaze na čelu, nosu i na bradi, a trup je najčešće pošteđen. Rana pojava menarhe u djevojčica te rana pojava komedona u centrofacijalnoj regiji smatraju se prediktorom težih oblika akne u adolescentnoj dobi.

4.4.3. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir *keratosis pilaris*, *miliaria*, *rosacea*, perioralni dermatitis te akneiformne erupcije uzrokovane lijekovima. Također valja izdvojiti skupinu bolesti kojima je zajednička značajka poremećena ravnoteža androgena i estrogena, uključujući Cushing-ovu bolest, KAH, benigne ili maligne tumore nadbubrežne žlijezde i spolnih žlijezda, stvarni preuranjeni pubertet te preuranjenu adrenarhe.

U evaluaciji mogućih hormonskih uzroka koristimo se fizikalnim pregledom (antropološka mjerenja, utvrđivanje spolnog razvoja po Tanneru, znakovi virilizacije), radiološkim pretragama (određivanje koštane dobi) te laboratorijskim određivanjem hormona (testosteron, DHEAS, LH, FSH i prolaktin).

5. KLASIFIKACIJA AKNE PREMA TEŽINI KLINIČKE SLIKE

Odabir terapije akne dječje dobi ovisi ne samo o dobi bolesnika nego i o težini kliničke slike. Prema aktualnim smjernicama Europskog dermatološkog foruma (EDF), prema težini

kliničke slike razlikuju se tri osnovna oblika akne: *acne comedonica*, *acne papulopustulosa* i *acne nodularis/acne conglobata*.

5.1. *Acne comedonica*

Acne comedonica je najblaži oblik bolesti u kojemu prevladavaju otvoreni i zatvoreni komedoni, a ponekad se mogu naći i rijetke upalne promjene – papule i pustule (Cunliffe 1989). Zatvoreni komedoni su bez vidljivog otvora, najčešće neprimjetni; dok otvoreni komedoni nastaju iz zatvorenih pri čemu otvor omogućuje istjecanje loja (Nast et al. 2012). Promjene se uglavnom nalaze na licu (Basta-Juzbašić 2014).

5.2. *Acne papulopustulosa*

Acne papulopustulosa je srednje težak oblik bolesti s upalnim i neupalnim lezijama (Burke & Cunliffe 1984). Od upalnih lezija nalazimo površinske papule i pustule iz kojih se mogu razviti dublje papulopustule i noduli (Nast et al. 2012). Promjene su prisutne na licu, prsima i leđima (Basta-Juzbašić 2014).

5.3. *Acne nodularis/acne conglobata*

Acne nodularis / acne conglobata je rijedak, ali najteži oblik bolesti kojega nalazimo češće u mladića. Bolest se očituje prisutnošću komedona, papula, pustula i hemoragičnih krasta te se upalni proces širi zahvaćajući dublje dijelove folikula i perifolikularnog tkiva. Posljedično nastaju tvrdi i bolni čvorovi koji mogu dalje konfluirati u pločaste, crvenkastoplave infiltrate. Omekšavanjem infiltrata nastaju šupljine ispunjene gnojem, koji se kroz fistule secernira na površinu kože. Ožiljci, keloidi, fistulirajući komedoni i ciste često zaostaju kao posljedica ovog oblika akne (Basta-Juzbašić 2014).

Promjene su prisutne na trupu i rukama te se šire prema glutealnoj regiji (Nast et al. 2012).

6. LIJEČENJE

Temeljna načela liječenja akne u dječjoj dobi u velikoj mjeri odgovaraju onima koji se primjenjuju u liječenju adolescentne akne; ipak, postoje određene specifičnosti koje se odnose na dječju dob. Preporuča se započeti sa najblažom lokalnom terapijom od koje se očekuje odgovarajući učinak uz što manji rizik od razvoja nuspojava. Kao i u adolescentnoj dobi, liječenje valja usmjeriti na što više etiopatogenetskih čimbenika bolesti. Cilj liječenja je smanjiti lučenje žlijezda lojnica, spriječiti stvaranje primarnih lezija (mikrokomedona), smanjiti kolonizaciju *Propionibacterium acnes*, smanjiti upalu te spriječiti nastanak ožiljaka. U terapijskom pristupu uzimamo u obzir težinu kliničke slike, rezultate prethodno primjenjene terapije te suradljivost bolesnika.

U blažih oblika bolesti primjenjuje se samo lokalno liječenje, dok je u težih oblika akne uz lokalno potrebno uvesti i sustavno liječenje. Srednje teški oblici akne najbolje odgovaraju na oralnu primjenu antibiotika, koji se obično uzimaju tijekom 8-12 tjedana. Kod teških oblika akne, kao i kod srednje teških gdje antibiotici nisu bili uspješni, liječenje prvog izbora je sustavni izotretinoin.

6.1. LOKALNO LIJEČENJE

U kombinaciji s lokalnom terapijom provodi se čišćenje kože s ciljem sprječavanja stvaranja komedona. Danas se pri čišćenju lica izbjegavaju sapuni, a preporuča se primjena sindeta koji uklanjaju suvišnu masnoću s lica ne uklanjajući zaštitni hidrolipidni sloj s površine kože.

6.1.1. Benzoil peroksid

Benzoil peroksid (BPO) je najstariji lokalni pripravak u liječenju akne koji se počeo primjenjivati 50-ih godina 20. stoljeća. Danas je dostupan u različitim formulacijama (gel, suspenzija, losion, pjena) i koncentracijama (2,5%-10%). Djeluje bakteriostatski na *Propionibacterium acnes*, smanjuje udio slobodnih masnih kiselina u loju za 40%, a

inhibirajući stvaranje reaktivnih spojeva kisika djeluje i protuupalno. Njegov komedolitički učinak je vrlo slab. Može se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s lokalnim retinoidima ili lokalnim antibioticima, što se pokazalo uspješnim. U randomiziranom kontroliranom kliničkom pokusu u kojem je sudjelovalo 87 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s blagim oblikom akne ispitan je učinak tretinoina u obliku mikrosfernog gela (0,1%) kao monoterapije te u kombinaciji s BPO (6%). Kombinacija je pokazala veću uspješnost u liječenju akne (Shalita et al. 2003). Također se pokazala jednako uspješna kombinacija BPO s adapalenom (0,1%) (Pariser et al. 2007). Osnovna prednost BPO pred lokalnim antibioticima jest u tome što uz njegovu primjenu nema rizika od razvoja rezistentnih sojeva *Propionibacterium acnes* (Leyden et al. 2008). Nuspojave su iritativni dermatitis (suhoća kože, deskvamacija, svrbež) te povećana osjetljivost na sunce.

6.1.2. Lokalni antibiotici

Klindamicin i eritromicin koriste se u obliku otopina, losiona i gelova. Smanjuju kolonizaciju *P.acnes* u pilosebacealnom kanalu. Pri dugotrajnoj primjeni lokalnih antibiotika povećan je rizik od bakterijske rezistencije odnosno od nastanka gram-negativnog folikulitisa, pa se ovaj oblik liječenja ne savjetuje primjenjivati kao monoterapiju, a niti dulje od 4-6 tjedana. Kombinacija topičkog antibiotika s BPO smanjuje rizik od bakterijske rezistencije (Leyden 2003).

Lokalna antibiotska terapija u akne podrazumijeva lokalnu primjenu eritromicina ili klindamicina. Klindamicin je dostupan kao 1% gel ili losion, dok se eritromicin nalazi u različitim podlogama u koncentraciji 2%-4%. Smanjuju kolonizaciju *Propionibacterium acnes*, s tim da eritromicin djeluje baktericidno, a klindamicin baktericidno i bakteriostatski. Inhibiraju sintezu bakterijskih proteina i njihovih proupalnih medijatora, a protuupalni učinak temelji se na inhibiciji kemotaksije. Usporedbom 2% eritromicina u obliku gela i 1% otopine

klindamicina pokazala se podjednaka učinkovitost oba lijekau terapiji akne (Leyden et al. 1987).

Danas se ne preporuča primjena lokalnih antibiotika kao monoterapije zbog mogućnosti razvoja rezistentnih sojeva *P. Acnes*. Kako bi se smanjio rizik od bakterijske rezistencije lokalne antibiotike valja kombinirati s BPO ili lokalnim retinoidima (Patel et al. 2010). Sukladno gore navedenome, lokalni antibiotici se ne bi smjeli primjenjivati kao terapija održavanja.

6.1.3. Retinoidi

Od lokalnih retinoida u dječjoj dobi dolaze u obzir tretinoin i adapalen. Ipak, zbog manjeg iritacijskog potencijala odnosno bolje podnošljivosti, prednost se daje adapalenu. Dostupne su različite formulacije (kreme, gelovi, losioni, otopine, polimerizirane kreme i gelovi) i različite koncentracije. Mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s BPO ili s lokalnim antibioticima. Zajedničko svojstvo svih lokalnih retinoida jest inhibicija stvaranja mikrokomedona (primarne lezije u akne), pa time i sekundarnih, upalnih lezija. Osim komedolitičkog, retinoidi imaju i protuupalno djelovanje, koje se temelji na smanjenju izraženosti *toll like* receptora (TLR) na makrofagima, inhibiciji proinflammatoryh citokina poput TNF- α (faktora nekroze tumora α), transkripcijskog čimbenika AP-1 (aktivator proteina 1) te proinflammatoryh čimbenika COX-2 (ciklooksigenaze-2).

Nuspojave lokalnih retinoida očituju se kao iritativni dermatitis („retinoidni dermatitis“) koji je obilježen suhoćom, ljuštenjem i crvenilom kože uz svrbež i peckanje. Kako bi se iste nuspojave izbjegle, savjetuje se postupno povećavati učestalost primjene te započeti s manjim koncentracijama lijeka.

Valja naglasiti da se u dječjoj dobi lokalni retinoidi primjenjuju bez službenog odobrenja, jer je većina odobrena za primjenu u osoba starijih od 12 godina, s iznimkom tretinoin 0,05%

gela koji se prema preporuci Američke agencije za hranu i lijekove (FDA, Food and Drug Administration) može primjenjivati u djece starije od 10 godina, te fiksne kombinacije adapalena i BPO u obliku 0,1%/2,5% gela koji se prema preporuci iste agencije može primjenjivati nakon 9. godine života.

6.1.3.1. Tretinoin

Pripada prvoj generaciji retinoida te se primjenjuje u liječenju neupalnih te blagih do umjereno teških oblika akne. Dolazi u obliku kreme, gela i otopine, u koncentraciji 0,025%-0,1%. Od nuspojava izdvaja se iritacija kože koju je moguće smanjiti titriranjem terapije. Uspješnost u liječenju potvrđuje studija kojom se pratilo 40 djece u dobi 8-12 godina s blagom do umjerenom akne, koji su liječeni tretinoin mikrosfernim gelom (0,045%) tijekom 12 tjedana. Zapaženo je značajno smanjenje broja retencijskih i upalnih lezija nakon 12 tjedana liječenja (Eichenfield et al. 2010).

6.1.3.2. Adapalen

Primjenjuje se u liječenju blage do umjereno izražene akne. Dolazi u obliku kreme, gela i losiona, najčešće u koncentraciji od 0,1%. Djelotvornost ovog lijeka pokazuje studija u kojoj se tijekom 16 tjedana primjenjivao 0,1% adapalen u 12 dojenčadi. Nakon 4 mjeseca zabilježeno je smanjenje broja upalnih i neupalnih promjena (Kose et al. 2008). U usporedbi s tretinoinom (0,025%) adapalen (0,01%) je pokazao jednaku ili čak bolju učinkovitost u liječenju (Cunliffe et al. 1997).

6.1.4. Azaleična kiselina

Azaleična kiselina je dikarboksilna kiselina koja se koristi u liječenju blage do umjereno teške akne. Djeluje bakteriostatski i komedolitički, a ima i umjeren učinak u uklanjanju hiperpigmentacija (Fluhr & Degitz 2010). Nuspojave su svrbež, pečenje i prolazni eritem.

6.1.5. Dapson

Dapson je sintetički sulfon koji se u obliku gela pokazao učinkovitim u liječenju akne zbog svojega antimikrobnog i protuupalnog djelovanja. Studije su pokazale dobar učinak lokalnog dapsona u liječenju upalnih i neupalnih lezija, kao i njegovu sigurnu primjenu i brzo djelovanje (Draelos et al. 2007). Od nuspojava mogu se javiti eritem, suhoća kože te narančasto obojenje kože ukoliko se primjenjuje u kombinaciji s BPO.

6.2. SUSTAVNO LIJEČENJE

6.2.1. Antibiotici

Oralna primjena antibiotika indicirana je u liječenju umjereno teških i teških oblika akne. Udjece starije od 8 godina prvi izbor je tetraciklinska skupina antibiotika uključujući oksitetraciklin, doksiciklin i minociklin. U djece mlađe od 8 godina tetraciklini su kontraindicirani, te se kod njih najčešće primjenjuje eritromicin. Dobar terapijski učinak može se postići i primjenom klindamicina, azitromicina i trimetoprim-sulfametoksazola (Del Rosso & Kim 2009). Svi navedeni antibiotici djeluju antimikrobno na *P.acnes*, a tetraciklini i eritomicin imaju i protuupalni učinak.

Nuspojave doksiciklina uključuju fototoksičnost, ezofagitis, obojenje zubne cakline te benignu intrakranijalnu hipertenziju (BIH) (Eichenfield et al. 2013). Stoga trebalo bi preporučiti zaštitu od sunca i uzimanje lijeka s većom količinom vode, a lijek je kontraindiciran u djece koja još nemaju trajne zube. Nuspojave minociklina su hiperpigmentacije kože i sluznica, Stevens-Johnson-ov sindrom, sindrom nalik lupusu, autoimunosni hepatitis i BIH (Eichenfield et al. 2013). Potrebno je oprezno pratiti mogući razvoj simptoma ovih bolesti kao nuspojava. Prilikom korištenja oksitetraciklina mogu se javiti gastrointestinalni simptomi, obojenje zubi, BIH i vaginalna kandidoza (Eichenfield et al. 2013). Tetraciklini se ne smiju kombinirati sa sustavnim izotretinoinom zbog povećanog

rizika za *pseudotumor cerebri*. Nakon duže primjene poželjno je kontrolirati krvnu sliku te jetrenu i bubrežnu funkciju (Shapiro 1997). Osnovni nedostatak eritromicina je porast učestalosti rezistencije *P. acnes* na ovaj antibiotik.

Da bi liječenje bilo učinkovito, sustavno antibiotsko liječenje kombinira se s lokalnim liječenjem, najčešće s lokalnim retinoidima ili BPO. Zbog rizika od bakterijske rezistencije, sustavni i lokalni antibiotici se ne bi smjeli primjenjivati istodobno. Nakon šest do osam tjedana od početka primjene sustavne antibiotske terapije potrebno je procijeniti terapijski odgovor (Leyden 2003; Del Rosso & Kim 2009; Gollnick et al. 2003).

6.2.2. Izotretinoin

Izotretinoin je sustavni retinoid koji utječe na sva četiri osnovna etiopatogenetska čimbenika u akne (Gollnick et al. 2003). Djeluje sebosupresivno uz smanjenje lobula žlijezda lojnica, protuupalno i komedolitički te smanjuje kolonizaciju *P. acnes*. Indiciran je u liječenju težih oblika *acne papulopustulosa* te u liječenju *acne nodularis* / *acne conglobata*. Kada je riječ o akne dječje dobi, izotretinoin se primjenjuje u preadolescenata, ali i u mlađe djece s teškim oblicima akne, poglavito u slučajevima kada je akne rezistentna na sustavnu antibiotsku terapiju te u akne koja cijeli ožiljcima (Bukvić et al. 1996). Prije početka terapije potrebno je kontrolirati lipidogram te jetrenu i bubrežnu funkciju, a tijekom samog liječenja navedene funkcije kontrolirati jednom mjesečno. Početna doza lijeka je obično 0,5 mg/kg na dan tijekom prva 4 tjedna, a potom se doza može povećavati do maksimalne doze od 1mg/kg na dan. Trajanje terapije je obično 16-20 tjedana. (Goldsmith et al. 2004).

Što se tiče interakcija s drugim lijekovima, savjetuje se izbjegavati istodobno uzimanje vitamina A zbog uvećanja nuspojava, a istodobna primjena tetraciklina je kontraindicirana zbog povećanja intrakranijalnog tlaka. Ukoliko se uzima s metotreksatom povećan je rizik od

nastanka toksičnog hepatitisa, a izotretinoin se također ne kombinira s fototerapijom (UVA i UVB) i lokalnim keratoliticima.

Nuspojave variraju od blagih do teških. Blage nuspojave koje ne zahtijevaju prekid liječenja su sljedeće: suha i ispucala koža i usne, suhe oči i konjuktivitis, mialgije te krvarenje iz nosa kao posljedica suhoće sluznice nosa. Od ozbiljnih nuspojava može se javiti povećanje serumskih triglicerida i jetrenih enzima, pa je ove laboratorijske nalaze potrebno redovito kontrolirati. Posebno se izdvaja teratogeno djelovanje.

Također postoje tri skupine nuspojava za koje još uvijek postoje suprotstavljena mišljenja, ali ih je potrebno naglasiti jer se radi o posebno osjetljivoj populaciji koja se nalazi u fazi rasta i razvoja. Radi se o djelovanju na kosti, riziku od nastanka upalne bolesti crijeva i depresiji. Djelovanje na kosti očituje se kao stvaranje hiperostoza, inhibicija osteoblasta i osteoklasta s rizikom nastanka fraktura, demineralizacija kosti te prerano zatvaranje epifizealnih pukotina (Milestone et al. 1982; DiGiovanna et al. 2004). Za upalnu bolest crijeva neke studije pokazuju povezanost suzimanjem izotretinona, dok druge opovrgavaju ovu povezanost; ipak, ne možemo isključiti rizik za razvoj ove bolesti kao nuspojave (Reddy et al. 2006; Bernstein et al. 2009). Promjene raspoloženja, depresija i sklonost suicidu također se dovode u vezu s uzimanjem izotretinona. Međutim, studije su i ovdje oprečne, jer akne kao bolest sama po sebi može utjecati na promjene raspoloženja bolesnika koji se većinom nalaze u osjetljivoj adolescentnoj dobi (Marqueling & Zane 2007).

6.2.3. Hormoni

Oralni hormonski kontraceptivi i antiandrogeni pokazali su se učinkovitima u liječenju bolesnica s umjereno teškim oblikom akne, poglavito ukoliko je utvrđen primarni hormonski poremećaj.

6.2.3.1. Oralna hormonska kontracepcija

Oralna hormonska kontracepcija (OHK) koristi se kako bi se smanjila ovarijska produkcija androgena i njihov utjecaj na žlijezde lojnice, što dovodi do smanjenja lučenja loja, glavnog čimbenika u nastanku akne. Kombinacije koje se najčešće primjenjuju jesu norgestimat/etinilestradiol i noretindron acetat/etinilestradiol u djevojakastarijih od 15 godina te drospirenon/etinilestradiol u djevojaka starijih od iznad 14 godina (Echenfield et al. 2013). Pri propisivanju OHK potrebno je uzeti u obzir obiteljsku anamnezu te podatak o pušenju zbog evaluacije rizika za tromboemboliju (TE). Upravo je TE jedna od ozbiljnih nuspojava ovih hormona te su se novije skupine niskodoziranih OHK pokazale sigurnijim u odnosu na starije generacije ovih lijekova. Od ostalih nuspojava mogu se javiti povraćanje, osjetljivost grudi i debljanje.

6.2.3.2. Antiandrogeni

Koriste se ciproteron acetat i spironolakton koji se zbog svog antiandrogenog djelovanja mogu primjenjivati samo kod djevojčica. Ciprotetron acetat u kombinaciji s etinil estradiolom značajno smanjuje izlučivanje žlijezda lojnica. Spironolakton blokira androgene receptore te posljedično smanjuje izlučivanje loja (Shaw et al. 2000). Kod KAH korisni su niskodozažni glukokortikoidi koji djeluju suprimirajuće na lučenje androgena nadbubrežne žlijezde.

6.3. LIJEČENJE POJEDINIH TIPOVA AKNE DJEČJE DOBI

6.3.1. Novorođenačka akne (*Acne neonatorum*)

Obzirom da se radi o prolaznoj bolesti liječenje obično nije potrebno. U NCP dolazi u obzir primjena lokalnih azola (ketokonazol krema 2% i mikonazol krema 2%) s obzirom da su *Malassezia sympodialis* i *Malassezia globosa* vjerojatni etiopatogenetski čimbenici bolesti

(Rapelanoro et al. 1996). Ukoliko se akne produži u razdoblje iza šestog tjedna života, liječi se kao dojenačka akne.

6.3.2. Akne u dojenačkoj dobi (*Acne infantum*)

Blaži oblici bolesti liječe se lokalnom terapijom koja uključuje BPO, lokalne antibiotike i lokalne retinoide ili njihove kombinacije. Kada je riječ o lokalnim retinoidima, prednost se daje adapalenu u odnosu na tretinoin zbog bolje podnošljivosti. U težim oblicima bolesti potrebno je uvesti sustavnu antibiotsku terapiju pri čemu je prvi izbor eritromicin, a u slučaju preosjetljivosti na eritromicin mogu se primijeniti klindamicin ili sulfametoksazol-trimetoprim. Tetraciklini su kontraindicirani u ovoj životnoj dobi. Kod teških oblika akne te ukoliko postoji sklonost razvoju ožiljka, iznimno se može primijeniti izotretinoin koji je odobren za liječenje bolesnika starijih od 12 godina. Prema prikazima slučajeva u dostupnoj literaturi, u liječenju djece može se primijeniti doza od 0,5mg/kg do 2 mg/kg na dan u trajanju od 5 do 14 mjeseci, ovisno o terapijskom odgovoru (Barnes et al. 2005; Cunliffe et al. 2001).

6.3.3. Akne u srednjem djetinjstvu

Liječenje je slično onome koje se provodi u preadolescentnoj i adolescentnoj dobi, a temeljna razlika je u ograničenoj primjeni tetraciklina koji su kontraindicirani u djece mlađe od 8 godina. U toj dobnoj skupini se u slučaju postojanja indikacije za sustavnu antibiotsku terapiju obično primjenjuju eritromicin ili sulfametoksazol-trimetoprim. Oralna primjena izotretinoina zahtijeva poseban oprez s obzirom na mogući utjecaj na rast kostiju (zbog preranog zatvaranja epifiza), depresiju, upalne bolesti crijeva i relaps akne (Milestone et al. 1982; Reddy et al. 2006). Stoga se izotretinoin preporučuje samo u liječenju teških oblika akne, one koja ostavlja ožiljke ili ne odgovara na sustavnu antibiotsku terapiju.

6.3.4. Preadolescentna akne

U ovoj životnoj dobi edukacija roditelja i djece ima središnju ulogu u terapijskom pristupu. Prije započinjanja terapije potrebno je razgovarati s bolesnikom kako bi se stekao uvid o njegovom stavovima o akne i liječenju. Također treba upozoriti na loše navike kao što su istiskivanje lezija i agresivno čišćenje lica te loše prehrabne navike. Obično se započinje s najblažim oblikom liječenja od kojeg se očekuje terapijski učinak. Najčešće se inicijalno primjenjuje BPO zbog svojeg antimikrobnog i protuupalnog djelovanja, jednostavnosti primjene, niske cijene te sigurnosti korištenja kao monoterapije. Osim kao monoterapija može se koristiti u kombinaciji s lokalnim retinoidima i lokalnim antibioticima pri čemu se postiže bolji učinak i bolja podnošljivost lijeka. Lokalni retinoidi se koriste kao monoterapija ukoliko prevladavaju neupalne lezije. U liječenju teških oblika akne primjenjuje se sustavna terapija antibioticima, izotretinoinom i hormonska terapija. Zbog rizika od bakterijske rezistencije ne preporuča se sustavna primjena antibiotika dulje od 3 mjeseca, s tim da nakon 6 tjedana valja procijeniti terapijski odgovor i opravdanost daljnje primjene sustavnog antibiotika. Hormonska terapija se ne preporučuje u djevojčica prije menarhe. Izotretinoin je indiciran u težih oblika *acne papulopustulosa* te u *acne nodularis / acne conglobata*, uz pažljivo praćenje kliničkih i laboratorijskih parametara s ciljem pravovremenog uočavanja ozbiljnih nuspojava lijeka. Da bi se postigao uspjeh u liječenju, važna je suradljivost bolesnika, edukacija o načinu primjene liječenja i očekivanim nuspojavama, kao i jednostavnost primjene liječenja.

6.4. TERAPIJA ODRŽAVANJA

Akne je kronična upalna bolest, pa se nakon dobrog učinka inicijalne terapije može očekivati recidiv bolesti ukoliko se ne primjenjuje terapija održavanja (Gollnick et al. 2003). Terapija održavanja podrazumijeva primjenu odgovarajućih lijekova čiji je cilj očuvanje remisije bolesti. Primjena terapije održavanja trebala bi biti jednostavna, a sama terapija dobro podnošljiva. Primjena lokalnih retinoida je najdjelotvornija u terapiji održavanja, jer djeluju

na primarne lezije (mikrokomedone) čime se sprječava stvaranje komedona i upalnih lezija (Nast et al. 2012). Pri tome se daje prednost adapalenu zbog bolje podnošljivosti od ostalih lokalnih retinoida. Alternativa lokalnim retinoidima je azaleična kiselina koja je učinkovita i sigurna pri dugotrajnoj primjeni. Prednost terapije lokalnim retinoidima je u tome što nema rizika razvoja bakterijske rezistencije. Upravo zbog rizika razvoja rezistencije lokalni antibiotici se ne koriste u terapiji održavanja, a ako je potrebno uvesti ih u terapiju treba ih kombinirati s benzoil peroksidom.

7. ZAKLJUČAK

Akne je dermatoza koja se najčešće nalazi u adolescentnoj dobi, ali se može javiti i u dječjoj dobi. Akne u dječjoj dobi se razlikuje od ostalih skupina akne patofiziološkim mehanizmom, kliničkom slikom i terapijskim pristupom. Patofiziologija neonatalne akne nije u potpunosti razjašnjena, dok je akne srednjeg djetinjstva najčešće posljedica primarne endokrinološke bolesti. Pri odabiru liječenja potrebno je dobro razmotriti odnos rizika i koristi te primjeniti najblažu terapiju od koje se očekuje terapijski učinak. Lakše slučajeve liječimo lokalnom primjenom benzoil peroksida, retinoida i antibiotika te kombiniranom lokalnom terapijom. Kod težih slučajeva uvodimo sustavnu terapiju antibioticima. Ako antibiotici nisu uspješni primjenjuje se sustavni retinoid izotretinoin. Edukacija roditelja i djece o ispravnoj primjeni liječenja temelj uspjeha liječenja.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos na uputama, materijalima i usmjerenju pri izradi ovog rada. Hvala na razumijevanju i potpori koji su mi bile od velike pomoći.

Zahvaljujem se mojim roditeljima na neizmjernom strpljenju, optimizmu i potpori tijekom moga školovanja.

Hvala mome dečku i mojoj sestri koji su me podupirali i vjerovali u moj uspjeh.

Hvala svim prijateljima koji su me motivirali i čine moj život ljepšim.

9. LITERATURA

1. Agache P, Blanc D, Barrand C, Laurent R (1980) Sebum levels during the first year of life. *Br J Dermatol* 103:643-650.
2. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dreno B (2006) Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology* 212:145-149.
3. Barnes CJ, Eichenfield LF, Lee J, Cunningham B (2005) A practical approach for the use of oral isotretinoin for infantile acne. *Pediatr Dermatol* 22:166-169.
4. Basta-Juzbašić A (2014) Bolesti lojnica; akne i srodne bolesti. U: Basta-Juzbašić A. i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, str. 455-94.
5. Bergman JN, Eichenfield LF (2002) Neonatal acne and cephalic pustulosis: is *Malassezia* the whole story? *Arch Dermatol* 138(2):255-257.
6. Bernier V, Weill F, Hirigoyen V, Ellau C, Feyler A, Labreze C, Sarlangue J, Chene G, Couprie B, Taieb A (2002) Skin colonization by *Malassezia species* in neonates: A prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Arch Dermatol* 138:215-218.
7. Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T, Blanchard JF (2009) Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population based case control study. *Am J Gastroenterol* 104:2774-2778.
8. Bukvić Z, Basta-Juzbašić A, Marasović D (1996) Treatment of severe acne. A growing role of isotretinoin. *Acta Dermatovenerol Croat* 4(3-4):101-108.
9. Burke BM, Cunliffe WJ (1984) The assesment of acne vulgaris – Leeds technique. *Br J Dermatol* 111:83-93.
10. Cunliffe WJ (1989) *The acnes*, Martin Dunitz LTD, London
11. Cunliffe WJ, Baron SE, Coulson IH (2001) A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne. *Br J Dermatol* 145:463-466.

12. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, Forstrom L, Heenen M, Orfanos CE, Privat Y, Aguilar AR, Meynadier J, Alirezai M, Jablonska S, Shalita A, Weiss S, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, Kantor I, Millikan LE, Swinehart JM, Swinyer Y, Whitmore C, Czernielewski J, Verschoore M(1997) Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *J Am Acad Dermatol* 36(6 pt 2):S126–134.
13. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G (2007) Pathophysiology of acne. *JDDG* 5(4):316-323.
14. Del Rosso JQ, Kim G (2009) Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris. *Dermatol Clin* 27(1):33-42.
15. DiGiovanna JJ, Langman CB, Tschen EH, Jones T, Menter A, Lowe NJ, Eichenfield L, Hebert AA, Pariser D, Savin RP, Smith SR, Jaratt M, Rodriguez D, Chalker DK, kempers S, Ling M, Rafal ES, Sullivan S, Kang S, Shah LP, Wu E, Newhouse J, Pak J, Eberhardt DR (2004) Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 51:709-717.
16. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Pousli Y, Lynde C, Garret S (2007) Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel 5% for treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 56(3):439.e1-439.e10.
17. Eichenfield LF, Fowler JF Jr, Fried RG, Friedlander SF, Levy ML, Webster GF (2010) Perspectives on therapeutic options for acne: an update. *Semin Cutan Med Surg* 29(2 suppl 1):13-16.
18. Eichenfield LF, Matiz C, Funk A, Dill SW (2010) Study of the efficacy and tolerability of 0,04% tretinoin microsphere gel for preadolescent acne. *Pediatrics* 125(6).

19. Einchenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, Levy M, Lucky A, Mancini AJ, Orlow SJ, Yan AC, Vaux KK, Webster G, Zaenglein AL, Thiboutot DM (2013) Evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 131:163-186.
20. Fluhr JW, Degitz K (2010) Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 1:24-30.
21. Foster RH, Brogden RN, Benfield P (1998) Tazarotene. *Drugs* 55:705–11.
22. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, Lucky AW, Reed BR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Wheeland RG (2004) American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 50(6):900-906.
23. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D (2003) Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 49(suppl):1-37.
24. Jansen T, Burgdorf WH, Plewig G (1997) Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatr Dermatol* 14(1):17-21.
25. Kose O, Koc E, Arca E (2008) Adapalene gel 0,1% in the treatment of infantile acne: an open clinical study. *Pediatr Dermatol* 25(3):383-6.
26. Leyden JJ (2003) A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 49(suppl)3:S200-S210.
27. Leyden JJ, Wortzman M, Baldwin EK (2008) *Propionibacterium acnes* suppressed by a benzoyl peroxide cleanser 6%. *Cutis* 82(6):417-421.

28. Leyden JJ, Shalita AR, Saatjian GD, Sefton J (1987) Erythromycin 2% gel in comparison with clindamycin phosphate 1% solution in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 16(4):822-7.
29. Marquelling AL, Zane LT (2007) Depression and suicidal behaviour in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 26:210-220.
30. Milstone LM, McGuire J, Ablow RC (1982) Premature epiphyseal closure in a child receiving oral 13 cis retinoic acid. *J Am Dermatol* 7:663-666.
31. Mourelatos K, Eady EA, Cunliffe WJ, Clark SM, Cove JH (2007) Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol* 156(1):22-31.
32. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Ganceviciene R, Haedersdal M, Layton A, Lopez-Estebanez JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Rzany B, Sammain A, Simonart T, Veien NK, Živković MV, Zouboulis CC, Gollnick H (2012) European evidence-based (S3) guidelines for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26:1-29.
33. Parisier DM, Westmoreland P, Morris A, Gold MH, Liu Y, Graeber M (2007) Long term safety and efficacy of a unique fixed dose combination gel of adapalen 0,1% and benzoyl peroxide 2,5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 6(9):899-905.
34. Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR (2010) The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol* 9(6):655-664.
35. Piggott CDS, Eichenfield LF, Lucky AW (2011) Acne in children. In: Shalita AR, Del Rosso JQ, Webster GF, editors *Acne vulgaris*. London: Informa Healthcare, str.182-197.

36. Rapelanoro R, Mourtoux P, Coupie B, Maleville J, Taieb A (1996) Neonatal *Malassezia furfur* pustulosis. Arch Dermatol 132:190-193.
37. Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane S (2006) Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 101:1569-1573.
38. Shalita AR, Rafal ES, Anderson DN, Yavel R, Landow, Lee WL (2003) Compared efficacy and safety of tretinoin 0,1 % microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6% cleanser for treatment of acne vulgaris. Cutis 72(2):167-172.
39. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH (1997) Comparative safety of tetracycline, minocycline and doxycycline. Arch Dermatol 133:1224-1230.
40. Shaw JC (2000) Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in woman: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. J Am Acad Dermatol 43(3):498-502.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19. kolovoza 1985. godine u Dubrovniku. Završila sam osnovnu školu u Dubrovniku. Nakon osnovnog obrazovanja završila sam opći smjer gimnazije u Dubrovniku. Nakon završene srednje škole upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu gdje trenutno pohađam šestu godinu. Govorim engleski i talijanski jezik.