

Značaj fotoprotekcije u terapiji akne

Čukman, Tina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:053160>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tina Čukman

Značaj fotoprotekcije u terapiji akne

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Zrinke Bukvić Mocos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Zrinka Bukvić Mocos

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AA - arahidonska kiselina

AMP - antimikrobni peptidi

AP-1 - aktivator proteina-1

COX - ciklooksigenaza

CPD - ciklobutanski pirimidinski dimer

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

ECM - ekstracelularni matriks

EGCG - epigalokatehin-3-galat

GM-CSF - čimbenik stimulacije kolonija granulocita i makrofaga

HEV - visokoenergetska vidljiva svjetlost

hBD-2 - humani β -defenzin-2

IL-x - interleukin (x označava broj IL)

IRR - infracrveno zračenje

LTB4 - leukotrien B4

MAPK – protein-kinaza aktivirana mitogenom

MMP - matriks-metaloproteinaza

MITF - transkripcijski čimbenik povezan s mikroftalmijom

NF- κ B - nuklearni faktor kapa B

PABA - paraaminobenzojeva kiselina

PGE2 - prostaglandin E2

PPAR – receptor aktiviran proliferatorom peroksizoma

PUFA - polinezasićena masna kiselina

ROS - reaktivni metaboliti kisika (engl. „reactive oxygen species“)

SPF - faktor zaštite od sunca (engl. „Sun Protection Factor“)

TLR – engl. „toll-like receptor“

TNF- α – faktor nekroze tumora α

UPF - faktor zaštite od ultraljubičastih zraka (engl. „Ultraviolet Protection Factor“)

UV - ultraljubičasto zračenje

VL - vidljiva svjetlost

Sadržaj

Sažetak.....	vi
Summary	vii
1. Uvod	1
2. Ultraljubičasto zračenje i akne	3
2.1. <i>Utjecaj UV zračenja na peroksidaciju skvalena.....</i>	<i>5</i>
2.2. <i>Utjecaj UV zračenja na komedogenezu.....</i>	<i>6</i>
2.2.1. UVB zračenje	6
2.2.2. UVA zračenje.....	6
2.3. <i>Utjecaj UV zračenja na upalu</i>	<i>7</i>
2.3.1. Direktna apsorpcija UV zraka	7
2.3.2. Indirektna fotosenzibilizacija	7
2.3.3. Skvalen peroksid	8
3.3.3.1. Oksidativni stres	8
3.3.3.2. <i>Cutibacterium acnes</i>	9
2.3.3.2.1. <i>Toll-like</i> receptori.....	9
2.3.3.2.2. Matriks-metaloproteinaze.....	10
2.3.3.2.3. Inflamasom.....	10
2.3.3.2.4. Antimikrobni peptidi	10
2.4. <i>Utjecaj UV zračenja na stvaranje loja</i>	<i>11</i>
2.4.1. Hiperseboreja	11
2.4.2. Promjena sastava lipida	12
2.4.2.1. Epidermalni lipidi	12

2.4.2.2. Sebacealni lipidi	12
2.5. Utjecaj temperature okoliša na pogoršanje akne.....	13
2.6. Utjecaj vlažnosti zraka na opstrukciju pilosebacealne jedinice.....	13
2.7. Utjecaj UV zračenja na nastanak postupalnih hiperpigmentacija.....	13
3. Fotoprotekcija i akne	14
3.1. UV filteri.....	15
3.1.1. Organski UV filteri.....	15
3.1.2. Fizikalni UV filteri	16
3.2. Uloga fotoprotekcije u sprječavanju pogoršanja akne.....	16
3.2.1. Primarna fotoprotekcija.....	17
3.2.2. Sekundarna fotoprotekcija.....	17
3.2.2.1. Lokalna primjena antioksidansa	17
3.2.2.2. Osmoliti	18
3.3. Uloga fotoprotekcije u prevenciji postupalnih hiperpigmentacija	19
3.4. Fotoosjetljivost povezana s lokalnom i sustavnom terapijom za akne	19
3.4.1. Lokalni retinoidi	20
3.4.2. Tetraciklini.....	20
3.4.3. Izotretinoin	21
4. Zaključak.....	22
5. Zahvale.....	23
6. Literatura.....	24
7. Životopis.....	32

Sažetak

Značaj fotoprotekcije u terapiji akne

Tina Čukman

Acne vulgaris je kronična upalna bolest pilosebacealne jedinice. Jedna je od najčešćih dermatozata i zahvaća oko 85% adolescenata, a najčešće se pojavljuje na licu, leđima i prsima u obliku neupalnih lezija (otvorenih i zatvorenih komedona) i upalnih promjena (papula, pustula i nodusa). Akne je polietiološka bolest za čiji nastanak je potrebna interakcija četiri osnovna etiopatogenetska čimbenika: folikularne hiperkeratinizacije, povećane kolonizacije pilosebacealnog folikula komenzalnom bakterijom *Cutibacterium acnes*, povećanog stvaranja sebuma te upalnog odgovora. U nastanku i tijeku akne treba istaknuti važnost utjecaja okolišnih čimbenika. Među njima izuzetno važnu ulogu ima ultraljubičasto (UV) zračenje koje putem različitih mehanizama dodatno pridonosi pogoršanju učinka gore navedenih čimbenika i pospješuje upalni odgovor. Na temelju brojnih istraživanja koja su pokazala kako UV zračenje ima negativan utjecaj na akne, fotoprotekcija se smatra važnim i neizostavnim postupkom u terapiji akne. Osim što sprječava pogoršanje akne, fotoprotekcija smanjuje rizik za nastanak dugotrajnih posljedica akne poput postupalnih hiperpigmentacija. Onemogućavajući prodiranje UV zraka u kožu, fotoprotekcija sprječava i interakciju UV zraka s aktivnim sastojcima farmakoterapije za akne koja inače uzrokuju veću fotoosjetljivost kože. Važno je educirati pacijente o svim korisnim učincima fotoprotekcije kako bi se postigao što bolji učinak propisane terapije za akne.

Ključne riječi: *acne vulgaris*, ultraljubičasto zračenje, fotoprotekcija

Summary

The importance of photoprotection in the treatment of acne

Tina Čukman

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. It is one of the most common dermatoses, affecting about 85% of adolescents, and typically appears on the face, back, and chest in a form of non-inflammatory lesions (open and closed comedones) and inflammatory lesions (papules, pustules, and nodules). Acne is a polyetiological disease, requiring the interaction of four main etiopathogenetic factors for its development: follicular hyperkeratinization, increased colonization of the pilosebaceous follicle by the commensal bacteria *Cutibacterium acnes*, increased sebum production and inflammatory response. The role of environmental factors greatly contributes to the development and course of acne. Ultraviolet (UV) radiation is one of the most important since it significantly exacerbates the effects of the main etiopathogenetic factors and intensifies the inflammatory response through various mechanisms. Based on numerous studies that have proved that UV radiation has a negative impact on acne, photoprotection is considered an important and essential procedure in acne therapy. Not only does photoprotection reduce the risk of long-term acne consequences, such as post-inflammatory hyperpigmentation, but it also prevents acne from worsening. By preventing UV rays from penetrating the skin, photoprotection also prevents their interaction with the active ingredients of acne pharmacotherapy, which would otherwise consequently cause increased photosensitivity of the skin. It is important to educate patients about all the beneficial effects of photoprotection in order to achieve the best possible effect of prescribed acne therapy.

Keywords: *acne vulgaris*, ultraviolet radiation, photoprotection

1. Uvod

Akne je kronična upalna bolest pilosebacealne jedinice koja je obilježena pojavom otvorenih i zatvorenih komedona, upalnih lezija (papula, pustula i nodusa), a može rezultirati postupalnim hiperpigmentacijama i ožiljcima. Lezije se najčešće pojavljuju na licu (u 99% bolesnika) te na gornjim dijelovima trupa (60% bolesnika), s obzirom na to da su na tim predjelima žlijezde lojnice najbrojnije. Rjeđe se pojavljuju na nadlakticama (15% bolesnika) (1).

Radi se o izuzetno je čestoj bolesti, te se, prema istraživanju iz 2010. godine o globalnom opterećenju kroničnim nezaraznim bolestima, procjenjuje da akne pogađa 9,4% ukupne svjetske populacije, što ju svrstava među osam najčešćih kroničnih nezaraznih bolesti (1). Najčešće se nalazi među adolescentima; oko 85% populacije u dobi od 12 do 25 godina ima akne (2). Ipak, akne može nastati i ranije, u preadolescentnoj dobi, ili se prolongirati u odraslu dob. Procjenjuje se da akne perzistira u do 7% odraslih osoba (3) i da će 12% žena i 3% muškaraca i u petom desetljeću života imati akne (4). Nema značajne razlike u distribuciji akne prema spolu.

Akne je polietiološka bolest za čini nastanak je ključna interakcija četiri temeljna etiopatogenetska čimbenika: folikularna hiperkeratinizacija, povećana kolonizacija pilosebacealnog folikula komenzalnom bakterijom *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), povećana produkcija sebuma i njegove kvalitativne promjene te upalni proces koji nastaje kao posljedica aktivacije prirođenog i stečenog imunološkog odgovora. Čimbenici rizika za pojavu akne su pozitivna obiteljska anamneza za akne i masni tip kože (5).

Prema Europskom dermatološkom forumu (EFD), *acne vulgaris* se prema težini kliničke slike i vrsti eflorescencija klasificira u sljedeće kategorije: 1. *acne comedonica*, 2. blagi do umjereno težak oblik *acne papulopustulosa*, 3. težak oblik *acne papulopustulosa*/umjereno težak oblik *acne nodularis* i 4. *acne nodularis/acne conglobata* (3,6). Većina bolesnika ima blagu kliničku

sliku, dok se u 15-20% adolescenata javljaju umjereno teški do teški oblici (5). Obiteljska anamneza ima važnu ulogu u težini kliničke slike. Tako se umjereno težak do težak oblik akne javlja u 19,9% adolescenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom te u 9,8% adolescenata s negativnom obiteljskom anamnezom (6).

Dijagnoza akne se postavlja na temelju kliničkog pregleda, a rjeđe je potrebna mikrobiološka i endokrinološka obrada (3).

Liječenje akne ovisi o težini bolesti, a uključuje lokalnu i sustavnu terapiju. Lokalna terapija preporučuje se za sve pacijente, dok se u srednje teškim do teškim oblicima bolesti dodatno uvodi sustavna terapija. Cilj terapije je što prije smanjiti broj lezija te spriječiti nastanak recidiva i ožiljaka (3). Lokalna terapija je osnova terapije za akne i primjenjuje se ne samo kao početno liječenje, već i u terapiji održavanja kao monoterapija (osim lokalnih antibiotika) ili u kombinaciji s ostalim lokalnim pripravcima ili sustavnom terapijom. Od lokalnih pripravaka najčešće se primjenjuju lokalni retinoidi, benzoil peroksid, azelaična kiselina, lokalni antibiotici i salicilna kiselina. Sustavno liječenje akne obuhvaća peroralnu primjenu antibiotika (najčešće tetraciklina), izotretinoina i hormonske terapije (6).

Uz gore navedena četiri osnovna etiopatogenetska čimbenika, način života i genetska predispozicija imaju značajan utjecaj na pojavu akne (3). Među okolišnim čimbenicima izdvaja se ultraljubičasto (UV) zračenje koje putem različitih mehanizama može pridonijeti pojavi akne i pogoršanju kliničke slike. Stoga je fotoprotekcija neizostavan dio terapije akne. U ovom radu opisat će se suvremene spoznaje o utjecaju UV zraka na akne i mjere fotoprotekcije u bolesnika s akne.

2. Ultraljubičasto zračenje i akne

UV zračenje je temeljni čimbenik ekspozoma koji ima ulogu u etiopatogenezi akne.

Pojam „ekspozom“ obuhvaća različite vanjske i unutarnje čimbenike kojima je pojedinac izložen tijekom života te mogu utjecati na zdravlje i izgled kože. Kad je riječ o čimbenicima ekspozoma koji utječu na patofiziologiju akne, među unutarnjim čimbenicima glavnu ulogu ima naslijeđe, a vanjski čimbenici uključuju UV zračenje, prehranu, zagađenje zraka, psihološke čimbenike, lijekove, kozmetiku i pušenje. Osim na težinu kliničke slike i trajanje akne, čimbenici ekspozoma mogu utjecati i na odgovor pojedinca na terapiju i učestalost recidiva, jer komuniciraju s barijerom kože, lojnim žlijezdama, urođenim imunitetom i mikrobiotom kože (7).

Sunčeva svjetlost, koja dopire do Zemljine površine, uključuje UV zračenje (UVB, 280-320 nm i UVA, 320-400 nm) koje čini samo 3-7% Sunčeva spektra, dok 44% čini vidljiva svjetlost (VL, 400-760 nm), a 53% infracrveno zračenje (IRR, 760-1440 nm) (8). Iako je UV zračenje najmanje zastupljeno u spektru Sunčeva zračenja, ono čini njegov biološki najaktivniji dio. UVA zračenje podijeljeno je na UVA1 (340-400 nm) i UVA2 (320-340 nm). Fotoni ovog spektra sadržavaju manju količinu energije, ali čine većinu UV zračenja. UVA1 čini 80% ukupnog solarnog UV zračenja i održava konstantnu snagu tijekom dana, ali ima malu varijaciju tijekom godine (9). Zbog veće valne duljine UVA1 prodire dublje u kožu sve do dermisa. S druge strane, UVB zračenje sadrži veću energiju, ali većinom prodire samo do bazalnog sloja epidermisa.

U prošlosti se smatralo da sunčeva svjetlost, odnosno UV zračenje imaju pozitivan utjecaj na kliničku sliku akne te da se mogu koristiti kao dio terapije. Danas znamo da to nije slučaj. Iako u početku izlaganje suncu uzrokuje tamnjenje kože koje može kamuflirati akne i prividno poboljšati stanje te pogoduje boljem psihološkom stanju (10), u kliničkoj praksi se primjećuje

pogoršanje kliničke slike akne nakon intenzivnog izlaganja suncu tijekom nekoliko tjedana ljetovanja. Ovaj fenomen je opisan pod nazivom *acne aestivalis* ili *acne Mallorca*.

Acne aestivalis karakterizirana je pojavom monomorfnih, kupolastih, tvrdih crvenih papula promjera od 2 do 4 mm, okruženih upalnom reakcijom (11). Naziv "*acne Mallorca*" prvi je put uveden 1972. godine, kada je opisana pojava gore opisane kliničke slike u pacijenata iz Skandinavije nakon povratka s ljetovanja koje su proveli na otoku Mallorca. Tamo su se naglo izložili intenzivnom UV zračenju, što je izazvalo erupciju ovih promjena. *Acne aestivalis* može nastati i nakon izlaganja umjetnom UVA zračenju, poput solarija i PUVA terapije. Lezije su sezonskog karaktera, odnosno počinju u proljeće, pojačavaju se tijekom ljeta i nestaju u jesen. Javljaju se 24-72 sata nakon izlaganja UV zračenju, traju tjednima i spontano zacjeljuju bez ožiljaka, a njihovo povlačenje može se ubrzati primjenom lokalne terapije. Najčešće se pojavljuju na leđima, prsima, ramenima i nadlakticama, dok je lice u većini slučajeva pošteđeno. Histološki i klinički, ove lezije nalikuju onima kod steroidne akne jer formiraju apscese na mjestima ruptur folikula. *Acne aestivalis* najčešće se pojavljuje u muškaraca i žena srednje životne dobi koji imaju genetsku predispoziciju, naglo se izlažu intenzivnom UVA zračenju i koriste masne proizvode za zaštitu od sunca. Kao mjera prevencije, savjetuje se primjena gel-krema za zaštitu od sunca te postupno povećavanje izlaganja UV zračenju.

Drugi oblik akne uzrokovan UV zračenjem je *acne solaris*, poznat i kao Favre-Racouchot akne, nazvan prema dermatologu Favreu i njegovom učeniku Racouchotu, koji su je opisali 1951. godine. Ovaj oblik nastaje kao posljedica dugotrajnog i kumulativnog izlaganja UV zračenju, što dovodi do kroničnog oštećenja kože i razvoja solarne elastoze s cistama te otvorenim i zatvorenim komedonima (12,13). Promjene se najčešće javljaju u starijih osoba između 60. i 80. godina u područjima periorbitalne i zigomatične regije koje su najviše izložene UV zračenju.

Većina istraživanja potvrđuje gore opisana klinička zapažanja o pogoršanju akne nakon izlaganja suncu, no manji broj studija pokazuje kako umjereno izlaganje suncu može, teoretski, imati neke pozitivne učinke na akne. Oni uključuju smanjenje kolonizacije pilosebacealnih jedinica bakterijom *C. acnes*, protuupalno djelovanje te imunosupresivni učinak UV zračenja.

Smanjena kolonizacija *C. acnes* dovodi do smanjenja lučenja proupalnih citokina, dok imunosupresija rezultira slabijim imunološkim odgovorom domaćina, pa samim time i slabijom upalnom reakcijom. Osim UVA1 zračenja, VL i IR zračenje također imaju antibakterijski učinak (14,15). UVB zračenje potiče proizvodnju vitamina D u koži koji ima protuupalno djelovanje. Vitamin D smanjuje sintezu proupalnih citokina IL-6, IL-8 i MMP-9 te djeluje na supresiju imunološkog odgovora posredovanog Th17 limfocitima (16). Normalne razine vitamina D su važne jer njegov nedostatak može dovesti do povećane lipogeneze i povišenih razina slobodnih masnih kiselina koje potiču upalu (17).

Ipak, većina istraživanja ukazuje na negativne učinke UV zračenja na akne, putem utjecaja na komedogenezu, upalu, lučenje loja i peroksidaciju lipida (18). Osim izlaganja UV zračenju, pogoršanju mogu pridonijeti i visoka temperatura i vlažnost zraka te znojenje.

2.1. Utjecaj UV zračenja na peroksidaciju skvalena

Skvalen je sastavni dio loja (sebuma) kojega proizvode sebociti i izlučuju na površinu kože. Koncentracija skvalena je 2,2 puta viša u pacijenata s akne nego u zdravih pacijenata, što ga čini potencijalnim lipidnim biljekom za akne (19).

Zbog svoje nezasićene strukture i prisutnosti šest dvostrukih veza, skvalen lako oksidira u prisutnosti kisika i pod utjecajem UV zračenja. Oksidacijom skvalena nastaje šest izomera skvalen monohidroperoksida. Proces peroksidacije započinje hidroksilni radikal. Peroksidacija skvalena je samopropagirajuća reakcija, a čimbenici koji joj pridonose su porfirini, lipaze,

matriks-metaloproteaze (MMP) i dim cigarete (71). Skvalen peroksid ima proupalno djelovanje i potiče komedogenezu.

2.2. Utjecaj UV zračenja na komedogenezu

2.2.1. UVB zračenje

UVB zračenje potiče keratinocite na ubrzanu proliferaciju, što rezultira folikularnom hiperkeratozom i stvaranjem komedona. Nakon početnog usporavanja, sinteza DNA, RNA i proteina keratinocita počinje se ubrzavati te dostiže svoj vrhunac između 24-72 sata nakon izlaganja zračenju (20). Također, UVB zračenje uzrokuje hiperplaziju i proliferaciju sebocita što rezultira povećanim stvaranjem loja i epidermalnih lipida te posljedično debljeg lipidnog filma na površini kože što pridonosi okluziji pilosebacealne jedinice (21).

2.2.2. UVA zračenje

Pod utjecajem UVA zračenja i uz prisutnost kisika, dolazi do peroksidacije lipida. Kao što je gore navedeno, najznačajniji lipid koji pridonosi komedogenezi je skvalen peroksid koji potiče hiperplaziju i proliferaciju epitela u infundibulumu pilosebacealne jedinice što uzrokuje folikularnu hiperkeratozu i potiče komedogenezu (22). Dodatno, kronično izlaganje UVA zračenju dovodi do hiperplazije epidermisa i zadebljanja rožnatog sloja epidermisa (*stratum corneum*) (8).

U procesu komedogeneze primarna lezija je subklinička i vidljiva je samo mikroskopskom analizom, a naziva se mikrokomedon. Daljnje nakupljanje loja u folikulu i njegovo bubrenje uzrokuju nastanak klinički vidljivih lezija - otvorenih i zatvorenih komedona,

2.3. Utjecaj UV zračenja na upalu

UV zračenje može oštetiti kožu i izazvati upalni odgovor direktnom apsorpcijom ili indirektno, putem fotosenzibilizacije.

2.3.1. Direktna apsorpcija UV zraka

Direktna apsorpcija UVB zraka u epidermisu uzrokuje mutacije i oštećenja u staničnim kromoforima. Kromofore su molekule koje apsorbiraju energiju zračenja i pretvaraju je u kemijski proces. Kromofore kože uključuju nukleinske kiseline, aminokiseline (triptofan i tirozin), kinine, flavine, porfirine i urokansku kiselinu (UCA) (8). Molekule DNA su najvažnije kromofore u patogenezi akne te njihovom apsorpcijom UVB zračenja dolazi do nastanka mutacijskih fotokemijskih produkata, ciklobutanskih pirimidinskih dimera (CPD) i 6-4 pirimidin-pirimidona (6-4PP). Oni nastaju međusobnim povezivanjem dvaju pirimidina (timina ili citozina), što uzrokuje strukturalno savijanje DNA i nemogućnost njezine replikacije. Takva oštećenja DNA u keratinocitima, uzrokovana UVB zračenjem, uzrokuju oslobađanje signala koji pokreću sekreciju proupalnih citokina IL-1 α , IL-6 i TNF- α (23). Porfirini, koje proizvodi *C. acnes*, posebno su osjetljivi na UV zračenje te apsorpcijom UV zraka mogu potaknuti nastanak upale. Oni stimuliraju keratinocyte na izlučivanje IL-8 i nakupljanje neutrofila (24), a rupturom folikula porfirini počinju stvarati reaktivne spojeve kisika (ROS) i skvalen peroksid (25). Ti spojevi pridonose razvoju perifolikularne upale i daljnjem oštećenju ekstracelularnog matriksa (ECM).

2.3.2. Indirektna fotosenzibilizacija

Fotosenzibilizacija je indirektan proces jer se odvija putem endogenih fotosenzibilizatora koji apsorbiraju UVA zračenje, prenose energiju na molekularni kisik i proizvode ROS koji oštećuju DNA, unutarstanične proteine i lipidne membrane stanica (26). Među ROS ubrajamo hidroksilne radikale, superoksidne anione, hidroperoksilne radikale, singletni kisik, vodikov peroksid i ozon (8). Oni uzrokuju poremećaj ravnoteže između oksidansa i obrambenog sustava

antioksidansa i potiču nastanak oksidativnog stresa. Oštećenjem unutarstaničnih proteina, lipida i DNA, aktiviraju se MAPK/AP-1 i NF- κ B signalni putevi koji dovode do upale. Aktivirani NF- κ B put potiče keratinocite na izlučivanje proupalnih citokina IL-1 β , IL-6, IL-8 i TNF- α , dok MAPK signalni put povećava transkripciju aktivator proteina-1 (AP-1) koji povećava ekspresiju MMP-1, MMP-3 i MMP-9 (8,23,27). MMP sudjeluje u razgradnji ECM i kolagena, što oštećuje kožnu barijeru i potiče upalu aktivacijom proupalnih citokina (28). Oštećenjem membranskih lipida oslobađa se arahidonska kiselina (AA), iz koje se putem enzima ciklooksigenaze (COX) stvaraju prostaglandini koji djeluju proupalno (29).

2.3.3. Skvalen peroksid

Promjene u sastavu loja aktiviraju upalni odgovor. Poremećaj omjera oksidansa i antioksidansa, kao i zasićenih i nezasićenih masnih kiselina, igra veliku ulogu u nastanku upale. U tom procesu, ključnu ulogu ima skvalen peroksid koji potiče razvoj upale stvaranjem oksidativnog stresa i uvjeta za rast *C. acnes*.

3.3.3.1. Oksidativni stres

Peroksidacija skvalena pridonosi nastanku oksidativnog stresa. Osim proliferacije i hiperplazije keratinocita, skvalen peroksid potiče upalni odgovor u keratinocitima putem povećane proizvodnje IL-6 te povećanjem aktivnosti enzima lipooksigenaze (LOX) i transkripcijskih čimbenika, receptora aktiviranih proliferatorom peroksizoma (PPAR) (29). Aktivnost LOX potiče nastanak leukotriena B4 (LTB4), snažnog kemotaksijskog čimbenika za neutrofile i makrofage (30). Osim kemotaksijskog učinka, LTB4 dodatno potiče stvaranje proupalnih citokina koji podržavaju upalno stanje. Također, putem oksidacije polinezasićenih masnih kiselina (PUFA) LOX proizvodi konjugirane hidroperokside koji potiču upalu. Skvalen peroksid aktivira nuklearne transkripcijske čimbenike PPAR α (koji sudjeluje u β -oksidaciji) i PPAR γ (koji sudjeluje u sintezi lipida). Linolna kiselina, čije razine su smanjene u akne,

razgrađuje se postupkom β -oksidacije do acetil-CoA, koji potom sudjeluje u sintezi skvalena i voskova. Skvalen i voskovi pojačavaju upalni odgovor. PPAR transkripcijski faktori također sudjeluju u metabolizmu AA i stvaranju njezinih derivata, eikozanoida. Enzim 5-LOX katalizira pretvorbu AA u 15-HETE, koja se dalje pretvara u LTB₄. Ovaj proces potiče proliferaciju keratinocita te potiče sebocite na proizvodnju IL-6 i IL-8 (31). Ovu reakciju također pojačava UVA zračenje tako što povećava aktivnost 5-LOX i COX enzima (23). Koža zahvaćena lezijama akne pokazuje povećanu razinu i aktivnost enzima 5-LOX u usporedbi sa zdravom kožom (31). Uz povećanu ekspresiju 5-LOX, pojačani upalni proces dodatno je potaknut povećanom ekspresijom COX-2, koja katalizira stvaranje proupalnog prostaglandina E₂ (PGE₂) i koja je također posredovana putem PPAR γ .

3.3.3.2. *Cutibacterium acnes*

Skvalen peroksid stvara mikroaerofilne uvjete koji omogućuju rast i kolonizaciju bakterije *C. acnes* u području pilosebacealne jedinice. *C. acnes* aktivira urođeni imunološki sustav na četiri načina: putem transmembranskih *Toll-like* receptora (TLR), stvaranjem MMP, aktivacijom NLRP3 inflammasoma i ekspresijom antimikrobnih peptida (AMP).

2.3.3.2.1. *Toll-like* receptori

C. acnes potiče upalu interakcijom sa stanicama pilosebacealne jedinice, koje uključuju keratinocite, sebocite i monocite. *C. acnes* se veže za receptore smještene na membrani tih stanica i aktivira urođeni upalni odgovor. Keratinocite aktivira putem TLR2, TLR4 i CD14 molekule te pokreće nuklearni faktor-kapa B (engl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF κ B) i MAPK (engl. mitogen-activated protein kinase) signalne puteve (32). U osoba s akne uočena je povećana ekspresija TLR2 i TLR4 na keratinocitima (33). Nakon toga, keratinociti proizvode IL-1, IL-8, IL-6, IL-10 te IL-12 te čimbenik stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF), TNF- α , MMP i ljudski β -defenzin-2 (hBD-2). Na

keratinocitima se također nalazi CD36 koji aktivacijom dovodi do proizvodnje i lučenja ROS koji pojačavaju upalu i djeluju baktericidno (34). Također, putem TLR-2 i NF- κ B puta, *C. acnes* aktivira sebocite i makrofage koji proizvode IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- α te, dodatno, makrofage na lučenje IL-12 (34,35). Ekspresija IL-8 povećana je 52 puta u osoba s akne, dok je gotovo odsutna u zdravoj koži (36). IL-8 je ključan u privlačenju neutrofila na mjesto upale (24), što dovodi do oslobađanja lizosomskih enzima koji razgrađuju folikularni zid i potiču daljnju perifolikularnu upalu u matriksu domaćina. IL-12 aktivira odgovor Th1 limfocita.

2.3.3.2.2. Matriks-metaloproteinaze

Makrofagi i sebociti, koje aktivira *C. acnes*, luče MMP koje oslabljuju folikularni zid pilosebacealne jedinice, što dovodi do njegove rupture i oslobađanja bakterija, keratina te proupalnih lipida u okolno tkivo dermisa, time pogoršavajući upalu. Ova progresija upale i aktivnost MMP u razgradnji ECM mogu uzrokovati produbljivanje upale i formiranje nodusa (37). Nodusi su često smješteni u dubljim slojevima kože i njihova veličina može varirati od 1 cm do nekoliko centimetara u promjeru. Nakon njihovog povlačenja često zaostaju ožiljci, u čijem stvaranju MMP imaju vrlo važnu ulogu (38,39). Kod osoba s nodusima i apscesima zabilježene su povišene razine MMP-8 u krvi (40).

2.3.3.2.3. Inflamasom

Aktivacijom inflamasona *C. acnes* potiče oslobađanje IL-1 β i IL-18 iz makrofaga. Antigeni *C. acnes* potiču oligomerizaciju intracelularnog inflamasona (NLRP3), koji zatim pretvara prokaspazu-1 u kaspazu-1. Ona dalje aktivira pro-interleukin-1 β i pro-interleukin-18 u njihove aktivne oblike (38).

2.3.3.2.4. Antimikrobni peptidi

Antimikrobni peptidi (AMP) važan su dio urođenog imunološkog sustava. Oni djeluju antimikrobno i aktiviraju imunološki sustav za obranu od bakterija. AMP se vežu na površinu bakterija i uzrokuju njihovu staničnu smrt. Njihova sinteza je poremećena u pacijenata s akne

(38). *C. acnes* i TLR potiču povećanu ekspresiju hBD-2 i katelicidina LL-37 na membranama keratinocita i sebocita (38). Ekspresija hBD-2 je povećana u pustulama i on ograničava rast *C. acnes*. Katelicidin LL-37 također ograničava rast bakterija te pokazuje protuupalna svojstva inhibicijom sekrecije TNF iz makrofaga i neutralizacijom lipopolisaharida. Ostali AMP važni u patogenezi upale su RNaza7, psorijazin (S100A7) i granulizin (41).

2.4. Utjecaj UV zračenja na stvaranje loja

Loj je mješavina lipida koja nastaje holokrinom sekrecijom stanica lojnih žlijezda, sebocita. Sastavljen je od triglicerida, voštanih estera, skvalena te manjim dijelom od kolesterolskih estera i kolesterola (42). Loj ima različite funkcije, među kojima su održavanje integriteta kožne barijere, fotoprotekcija, antimikrobna aktivnost, doprema antioksidansa topivih u mastima na površinu kože te proupalna i protuupalna aktivnost koju provode specifični lipidi. U osoba s akne, sastav loja je promijenjen - koncentracije triglicerida, voštanih estera i kolesterola su povišene, dok su koncentracije slobodnih masnih kiselina smanjene.

Povećano izlučivanje loja (hiperseboreja) i promijenjena sastava lipida doprinosi razvoju akne, pri čemu je promjena u sastavu lipida ključna u tom procesu jer značajno pridonosi razvoju upale (43).

2.4.1. Hiperseboreja

UV zračenje mijenja količinu proizvedenog loja i sastav lipida u loju. Naime, UVB zračenje potiče hiperplaziju žlijezda lojnica, što rezultira povećanom produkcijom loja (21). Hiperseboreja uzrokovana UV zračenjem rezultat je niza kemijskih reakcija koje uključuju stvaranje skvalen peroksida. Skvalen peroksid pojačava aktivnost transkripcijskog čimbenika PPAR γ , što dovodi do povećane aktivnosti enzima COX-2. COX-2 zatim potiče stvaranje PGE₂, što dalje potiče hiperplaziju sebocita i, kao posljedicu, hiperseboreju (44). Povećana

proizvodnja loja dovodi do formiranja debljeg filma na površini kože i veće količine unutar pilosebacealnih jedinica. Uz prisutnost folikularne hiperkeratoze koja blokira izlazak loja na površinu kože, loj se nakuplja unutar folikula, što uzrokuje njegovu dilataciju te posljedično nastanak komedona.

2.4.2. Promjena sastava lipida

2.4.2.1. Epidermalni lipidi

UV zračenje, putem stvaranja ROS, uzrokuje značajne promjene u sastavu lipida u gornjem sloju epidermisa, *stratum corneum*. Nakupljanje ROS uzrokuje smanjenje zastupljenosti ceramida podrazreda AP2 i povećanje zastupljenosti ceramida podrazreda NP2 (45). Promjene u lipidnom sastavu kože uzrokovane UV zračenjem mogu značajno utjecati na njenu funkciju barijere, hidrataciju i sposobnost obrane od vanjskih utjecaja. Pad razine AP2 ceramida smanjuje sposobnost kože da zadrži vlagu i zaštiti se od iritacija. Ovo može rezultirati suhoćom i osjetljivošću kože što ju čini podložnijom vanjskim utjecajima.

2.4.2.2. Sebacealni lipidi

UV zračenje također uzrokuje oksidaciju skvalena i njegovu pretvorbu u formaldehid i malondialdehid, čime se potiče sinteza skvalena u sebocitima u cilju nadoknade njegovog gubitka. Porast skvalena dovodi do povećanog stvaranja kolesterola i natrijevog kolesterol sulfata. Nema dokazanog utjecaja skvalena na induciranje signalnih puteva za promjenu sastava epidermalnih lipida (45).

Smanjenjem AP2 ceramida i povećanjem skvalena slabi otpornost kože na oksidativni stres, koja je ključna za zaštitu kože od vanjskih štetnih čimbenika i upalnih procesa.

2.5. Utjecaj temperature okoliša na pogoršanje akne

Temperatura okoliša ima značajnu ulogu u sezonskom pogoršanju akne jer utječe na brzinu izlučivanja sebuma. Brzina lučenja sebuma mijenja se ovisno o temperaturi okoliša, pri čemu svaka promjena od 1°C uzrokuje promjenu u izlučivanju sebuma od oko 10% (46). Visoka tjelesna temperatura također dovodi do značajno veće zastupljenosti skvalena u površinskom sloju lipida (47).

2.6. Utjecaj vlažnosti zraka na opstrukciju pilosebacealne jedinice

Ambijentalna vlažnost je drugi značajan faktor koji objašnjava pogoršanje akne tijekom ljeta. Vlažan okoliš može pridonijeti razvoju akne putem okluzivnog učinka znoja i pojačane hidratacije kože (47). Znojenje i vlažnost zraka uzrokuju edem epidermalnih keratinocita, što direktno utječe na stanje keratinocita u pilosebacealnoj jedinici, rezultirajući akutnom opstrukcijom i pogoršanjem akne (18).

2.7. Utjecaj UV zračenja na nastanak postupalnih hiperpigmentacija

Na mjestima gdje su se nalazile upalne lezije u akne, UV zračenje može potaknuti povećanu produkciju melanina i uzrokovati postupalne hiperpigmentacije (PIH). Ta pojava je češća u osoba tamnije puti (48). Nakupljanje ROS potiče keratinocite na oslobađanje čimbenika koji aktiviraju melanocite (8). Dodatno, UVB zračenje potiče melanocite na sintezu melanina direktnim oštećenjem DNA, odnosno stvaranjem timinskih dimera (8). U nastanku hiperpigmentacije nakon akne, VL igra važnu ulogu i pokazuje sinergijsko djelovanje s UVA1 zračenjem. Najveći doprinos nastanku PIH daje visokoenergetska plavo-ljubičasta vidljiva svjetlost (HEV) (9). VL aktivira receptore opsin 3, što potiče melanogenezu ovisnu o kalciju i aktivira transkripcijski čimbenik povezan s mikroftalmijom (MITF) (14). Ovaj proces rezultira

povećanom proizvodnjom melanina i distribucijom melanina do gornjih slojeva epidermisa, što može uzrokovati hiperpigmentacije nakon akne.

3. Fotoprotekcija i akne

Fotoprotekcija je neizostavan segment suvremene terapije akne, ne samo zbog sprječavanja pogoršanja bolesti i PIH, već i zbog fotoosjetljivosti pojedinih lijekova za lokalnu i sustavnu primjenu.

Fotoprotekcijom se sprječavaju molekularna oštećenja uzrokovana UV zračenjem. Uključuje sve metode koje pomažu u zaštiti od UV zračenja, poput fotoprotektivnog ponašanja, nošenja fotoprotektivne odjeće i korištenja lokalnih preparata s UV filterima. Fotoprotektivno ponašanje podrazumijeva postupno i ograničeno izlaganje suncu, izbjegavajući visoki UV indeks između 11 i 17 sati tijekom ljetnih mjeseci. Važno je nositi fotoprotektivnu odjeću s faktorom zaštite od ultraljubičastih zraka (UPF), sunčane naočale i pokrivala za glavu, koja pružaju fizičku barijeru protiv UV zračenja.

Fotoprotekcija ima ključnu ulogu u terapiji akne jer može ublažiti simptome bolesti i povećati učinkovitost propisane farmakoterapije, što poboljšava adherenciju bolesnika za propisanu terapiju. Primjena odgovarajuće fotoprotekcije također može ublažiti negativne učinke farmakoterapije (49). Osim što ublažava aktivnu bolest, fotoprotekcija pomaže u sprječavanju pojave PIH koje mogu zaostati nakon povlačenja upalnih lezija. Korištenje krema za zaštitu od sunca, osobito onih s dodatnim fotoprotektivnim svojstvima, može smanjiti upalni odgovor. Tonirane kreme dodatno pružaju kamuflažni učinak, prekrivajući nepravilnosti kože (14). Svi navedeni učinci fotoprotekcije značajno pridonose boljoj kvaliteti života osoba s akne.

Posebno je važna primjena fotoprotekcije kada se u terapiji akne primjenjuju lijekovi koji povećavaju osjetljivost kože na UV zračenje, kao što su tetraciklini, izotretinoin i lokalni retinoidi (14). Korištenje krema sa širokim spektrom zaštitnog faktora (SPF, engl. sun protection factor) te odgovorno izlaganje suncu tijekom liječenja ključno je za očuvanje zdravlja kože i uspješnost terapije.

3.1. UV filteri

UV filteri su aktivni sastojci koji apsorpcijom, refleksijom ili raspršenjem UV zračenja štite kožu od njegovih štetnih učinaka. Najčešće se primjenjuju putem krema, losiona ili gelova. Prema mehanizmu djelovanja, dijele se na organske filtere, koji apsorbiraju UV zračenje, i anorganske filtere, koji reflektiraju i raspršuju UV zračenje.

3.1.1. Organski UV filteri

Organski filteri su aromatski spojevi koji sadrže karbonilnu skupinu. Ovi filteri nazivaju se i kemijskim filterima jer su odgovorni za apsorpciju određenih dijelova UV zračenja (50). Kada apsorbiraju visokoenergetsko UV zračenje, elektroni ulaze u pobuđeno stanje, što privremeno polarizira molekulu. Zatim se molekula spontano vraća u stabilno stanje, pri čemu oslobađa apsorbiranu energiju u obliku svjetlosti ili topline iz kože. Prema svojoj kemijskoj strukturi i rasponu apsorpcije zračenja, UV filteri se mogu podijeliti na UVA filtere, kao što su benzofenoni, antranilati i dibenzoilmetani, te na UVB filtere, koji uključuju derivate paraaminobenzojeve kiseline (PABA), salicilate, cinamate i derivate kamfora. Svaka molekula apsorbira određeni dio UV spektra, zbog čega se u proizvodima za zaštitu od sunca često kombiniraju različite molekule kako bi se osigurala široka zaštita od UVA i UVB zračenja (26). Budući da molekule u pobuđenom stanju sadrže visoku energiju koja može oštetiti okolno tkivo, važno je da su strukture molekula optimizirane radi njihove stabilnosti i brzog vraćanja u

osnovno stanje. Također, molekule moraju biti lipofilne kako bi se dovoljno apsorbirale u kožu i vodootporne kako bi zadržale učinkovitost nakon dodira s vodom. Stoga je važno nanijeti sredstva za zaštitu od sunca najmanje 15 minuta prije kontakta s vodom kako bi se postigla optimalna apsorpcija (26).

3.1.2. Fizikalni UV filteri

Fizikalni ili mineralni UV filteri su anorganski spojevi koji reflektiraju i raspršuju štetno UV zračenje. Najčešće aktivne tvari koje se koriste su metalni spojevi poput titanijevog dioksida i cinkovog oksida. Zbog velikog promjera svojih čestica, ovi spojevi ne apsorbiraju se u kožu, već stvaraju fizičku barijeru koja sprječava prodiranje UV zračenja. Time osiguravaju potpunu fotozaštitu odmah nakon nanošenja proizvoda. Međutim, prilikom kontakta s vodom, zaštita se smanjuje jer se filteri ispiru s kože.

Molekule ovih filtera su inertne, što smanjuje rizik od fototoksičnosti i alergijskih reakcija (26). Kreme koje sadrže fizikalne UV filtere obično su gušće i mogu ostaviti bijeli trag na koži, što može biti kozmetički manje prihvatljivo.

3.2. Uloga fotoprotekcije u sprječavanju pogoršanja akne

Fotoprotekcija uključuje primarne i sekundarne zaštitne faktore (51,52). Primarni faktori zaštite su UV filteri koji sprječavaju prodor UV zračenja i njegove štetne učinke na tijek akne. Uglavnom su dostupni u kremama i obuhvaćaju široki spektar UVA i UVB zaštite. Osim preventivnog učinka, dodavanjem drugih aktivnih sastojaka u fotoprotektivne proizvode moguće je postići terapijski učinak i poboljšati stanje akne (53). Ovi sastojci su sekundarni zaštitni faktori koji uključuju antioksidanse i osmolite. Oni imaju protektivno djelovanje na fotokemijske procese potaknute UV zračenjem, čime smanjuju oštećenja kože koja mogu pogoršati akne (51).

3.2.1. Primarna fotoprotekcija

Fotoprotekcija djeluje kao fizička barijera koja reflektira i raspršuje svjetlost ili kao kemijska barijera koja apsorbira visokoenergetske UV zrake, pretvara ih u bezopasne valne duljine svjetla ili toplinu te ih oslobađa preko kože (26). Sprječavanjem prodora UV zraka u kožu ovi proizvodi štite stanice od oksidativnog stresa, sprječavaju imunosupresiju, oštećenje ekstracelularnog matriksa (ECM) te mutacija DNA i gena p53 (53). Na taj način ovi proizvodi smanjuju upalu i ostale štetne učinke koji mogu sudjelovati u pogoršanju akne, a povezani s UV zračenjem.

3.2.2. Sekundarna fotoprotekcija

3.2.2.1. Lokalna primjena antioksidansa

UVA zračenje potiče stvaranje ROS, koje koža prirodno neutralizira uz pomoć enzimskih antioksidansa poput superoksid dismutaze, katalaze i glutation-peroksidaze te neenzimskih antioksidansa kao što su vitamin C, vitamin E, glutation i koenzim Q10. Kada razine ROS postanu previsoke, oni postaju zasićeni, što rezultira nakupljanjem ROS koji ne mogu biti neutralizirani. To uzrokuje oksidativni stres, što dalje dovodi do oštećenja DNA, proteina i lipida u staničnim membranama. Dodatkom antioksidansa u kreme za zaštitu od sunca nadoknađuje se njihov nedostatak u koži, smanjuje oksidativni stres uzrokovan UV zračenjem i dodatno poboljšava učinkovitost UV filtera u kremama. Neki antioksidansi imaju ulogu stabilizacije UV filtera i sprječavanja nastanka oštećenja okolnog tkiva uzrokovanog njihovim djelovanjem (54).

Većina antioksidansa je prirodnog podrijetla; najčešće potječu iz kopnenih biljaka. Prema mehanizmu djelovanja, dijele se na primarne, sekundarne i multifunkcionalne antioksidanse. Primarni antioksidansi djeluju tako da doniranjem vodika ili elektrona direktno pretvaraju slobodne radikale u stabilne spojeve. Sekundarni antioksidansi djeluju putem različitih mehanizama, poput keliranja prijelaznih metala, neutralizacije singletnog kisika ili obnove

funkcije primarnih antioksidansa. Multifunkcionalni antioksidansi imaju svojstva i primarnih i sekundarnih antioksidansa (54).

Najčešće korišteni antioksidansi u kremama za zaštitu od sunca koji pridonose poboljšanju akne su vitamin E i njegovi derivati, vitamin C, ferulinska kiselina, cink i polifenoli (52,54,55).

Osim što direktno „hvata“ i neutralizira ROS, vitamin C dodatno pomaže u regeneraciji vitamina E, dok ferulinska kiselina pojačava sinergijski učinak vitamina C i E (54). Vitamin E inhibira samopropagirajuću peroksidaciju lipida tako što donira vodikov atom lipidnom radikalu ili peroksidu, čime se prekida lanac reakcije slobodnih radikala.

Cink inhibira proizvodnju ROS uzrokovanih bakterijom *C. acnes* te pojačava aktivnost ključnih antioksidativnih enzima, smanjujući oksidativni stres i upalne procese u koži (55).

Polifenoli iz zelenog čaja, posebno epigalokatehin-3-galat (EGCG), također djeluju kao snažni antioksidansi koji smanjuju stvaranje slobodnih radikala i neutraliziraju njihove prekursore. Slično kao vitamin E, oni djeluju kao donori vodikovog atoma ili elektrona lipidnom radikalu, što sprječava daljnju lipidnu peroksidaciju. Osim toga, polifenoli iz zelenog čaja imaju antimikrobna i protuupalna svojstva te smanjuju lučenje sebuma u osoba s akne (56). EGCG sprječava rast i razmnožavanje *C. acnes* te umanjuje upalu povezanu s ovom bakterijom (57).

3.2.2.2. Osmoliti

Osmoliti su mali organski spojevi koji reguliraju volumen stanica obnavljajući hidrataciju kože koju je isušilo UV zračenje. Istovremeno obnavljaju funkciju oštećene kožne barijere. Također, pomažu u smanjenju oksidativnog stresa i upale. Osmoliti poput ektoina i taurina su sadržani u nekoliko proizvoda za zaštitu od UV zračenja (52).

3.3. Uloga fotoprotekcije u prevenciji postupalnih hiperpigmentacija

Hiperpigmentirane makule česta su pojava nakon upalnih lezija akne, a njihova veličina i boja je izraženija što je upala veća. Svakodnevno korištenje lokalnih preparata s UV filterima širokog spektra, poglavito onih s dodatkom antioksidansa pokazalo se učinkovitim u prevenciji i smanjenju PIH (58). Osim krema s UV filterima, važno je pridržavati se i ostalih mjera fotoprotekcije poput nošenja zaštitne odjeće i izbjegavanja izlaganju visokom UV indeksu, budući da i VL, posebno HEV, može doprinijeti nastanku PIH. Izuzetno dobru zaštitu od VL pružaju mineralne kreme koje sadrže titanijev dioksid i cinkov oksid, koje mogu biti tonirane, pa uz fotoprotektivni učinak pružaju i efekt kamuflaže pigmentiranih makula (59). Zbog svega navedenog vrlo je važno educirati sve pacijente s akne o potrebi fotoprotekcije, a osobito osobe tamnije puti jer su one sklonije razvoju PIH (60).

3.4. Fotosjetljivost povezana s lokalnom i sustavnom terapijom za akne

Reakcije fotosjetljivosti česta su nuspojava lijekova koji se široko primjenjuju u terapiji akne, poglavito lokalnih retinoida te sustavnih tetraciklina i izotretinoina. Ove reakcije se obično javljaju već početkom liječenja. Nastanku fotosjetljivosti najviše pridonosi UVA zračenje, koje prodire dublje u dermis od UVB, no dokazano je da i UVB i VL imaju utjecaj na njezino pojavljivanje. U reakciji fotosjetljivosti sudjeluju fotosenzibilizirajuće tvari lijekova koje apsorbiraju visokoenergetsko sunčevo zračenje i putem kemijskih reakcija stvaraju štetne produkte ili ROS koji uzrokuju nastanak fototoksičnih reakcija. Drugačijim mehanizmom može nastati fotoalergijska reakcija, no njezina pojava je rjeđa, imunološki posredovana i može se pojaviti i na područjima koja prethodno nisu bila izložena suncu. Fototoksična reakcija javlja se trenutno ili nekoliko sati nakon izlaganja suncu i očituje se pojavom eritema i edema te stvaranjem vezikula i osjećaja pečenja na mjestima prethodno izloženim suncu.

Sustavna terapija doksiciklinom i izotretinoinom najčešće dovodi do fotosenzitivnih reakcija, što nerijetko zahtijeva prekid terapije (14,61).

3.4.1. Lokalni retinoidi

Lokalni retinoidi su derivati vitamina A koji se široko primjenjuju u terapiji akne zbog komedolitičkih i protuupalnih svojstava. Osim što smanjuju broj neupalnih i upalnih lezija i sprječavaju nastanak novih, učinkovito reduciraju PIH te preveniraju njihovu pojavu (5). Najčešće korišteni lokalni retinoidi u terapiji akne su adapalen, tretinoin, trifaroten i tazaroten. Međutim, njihova primjena može biti ograničena zbog pojave iritacije i suhoće kože, kao i reakcija fotoosjetljivosti (5). Redovita primjena lokalnih retinoida uzrokuje stanjivanje rožnatog sloja kože, što omogućava prodiranje UV zraka u kožu u većoj mjeri čineći kožu osjetljivijom na štetne učinke UV zračenja, posebno UVA (62). Kako bi se spriječilo prekidanje terapije i povećala adherencija pacijenata prema terapiji, važno je pridržavati se mjera fotoprotekcije i redovito koristiti kreme s UVA i UVB filterima.

Starije generacije lokalnih retinoida imaju nisku stabilnost pri izlaganju UV zračenju, pa su sklone oksidaciji i degradaciji. Zbog toga se preporučuje primjena tretinoina u večernjim satima kako bi se izbjegla ova pojava (5). Suprotno tome, retinoidi novije generacije poput adapalena i tazarotena su lipofilniji i fotostabilniji, čime je smanjen rizik od navedenih nuspojava (62).

3.4.2. Tetraciklini

Sustavni tetraciklini često se propisuju za liječenje umjereno teškog oblika akne. Osim što inhibiraju sintezu proteina u bakteriji *C. acnes*, smanjujući tako kolonizaciju folikula ovom bakterijom, tetraciklini također djeluju protuupalno. Oni inhibiraju kemotaksiju neutrofila te smanjuju razinu proupalnih citokina i aktivnost MMP (5). Doksiciklin i minociklin najčešće su korišteni u terapiji akne, ali njihovo propisivanje je ograničeno zbog sve češće pojave bakterijske rezistencije.

Tetraciklini povećavaju osjetljivost kože na sunčevu svjetlost, što može uzrokovati nastanak fototoksičnih reakcija pri izlaganju UV zračenju za vrijeme uzimanja oralne terapije. Intenzitet tih reakcija ovisi o koncentraciji lijeka, tipu kože i jačini UV zračenja. Zbog navedenog, mnogi liječnici izbjegavaju propisivanje tetraciklina tijekom ljetnih mjeseci. Redovita primjena fotoprotekcije može značajno smanjiti rizik od fototoksičnih reakcija povezanim s korištenjem tetraciklina i olakšati njihovu primjenu (63).

3.4.3. Izotretinoin

Izotretinoin, ili 13-cis-retinoična kiselina, prvi je izbor u terapiji teških oblika akne. Izotretinoin smanjuje veličinu i sekreciju lojnih žlijezda, potiče normalnu diferencijaciju keratinocita te djeluje protuupalno.

Izotretinoin je izrazito teratogeni lijek, pa se stoga ne uvodi u slučaju planiranja trudnoće, a u žena reproduktivne dobi obvezatna je primjena najmanje dvije učinkovite metode kontracepcije uz terapiju izotretinoinom. Najčešće nuspojave sustavnog izotretinoina su suhoća kože, usana i očiju, a povećana je i fotoosjetljivosti kože. Interakcija molekula izotretinoina i UV zraka može uzrokovati fototoksičnu reakciju na izloženim područjima kože u 5-12% pacijenata (64,65). Također, primjena ovog lijeka izaziva značajnu fotoosjetljivost usana, što pridonosi pojavi heilitisa koja je prisutna u 78% pacijenata za vrijeme terapije (66). Primjena fotoprotekcije u obliku krema, kao i balzama za usne s UV filterima ključna je u sprječavanju ovih čestih negativnih učinaka izotretinoina.

Važno je educirati pacijente o fotoosjetljivosti kao mogućoj nuspojavi navedenih lijekova i preporučiti im fotoprotektivne mjere kako bi se smanjio rizik od nastanka ove pojave i povećala adherencija pacijenata prema terapiji. Preporuča se korištenje hidratantnih krema sa širokim spektrom UVA i UVB zaštite, minimalno SPF 30, uz ostale pridružene mjere fotoprotekcije (67). Ove kreme, osim što pružaju fotoprotekciju, pomažu u hidrataciji rožnatog sloja i smanjenju gubitka vode kroz kožu, čime poboljšavaju funkciju zaštitne barijere kože (14).

4. Zaključak

Akne je kronična polietiološka bolest na čiji tijek značajno utječu okolišni čimbenici. Među njima se ističe UV zračenje, čija je uloga u akne predmet sve više istraživanja u posljednje vrijeme. Štetnost UV zračenja može se značajno umanjiti uvođenjem fotoprotekcije. Fotoprotekcija podrazumijeva nošenje zaštitne odjeće, izbjegavanje izlaganja visokom UV indeksu te primjenu različitih preparata s UV filterima. Svakodnevno korištenje krema s širokim spektrom UVA i UVB zaštite sprječava dodatnu upalu u koži koja uzrokuje pogoršanje akne i pojavu PIH. Njihova primjena je ključna pri provođenju farmakoterapije za akne koja kožu čini osjetljivom na UV zračenje i može potaknuti nastanak akutnih i kroničnih fotodermatoza.

Korištenjem fotoprotekcije sprječava se pogoršanje akne i smanjuju negativni učinci farmakoterapije što povećava adherenciju pacijenata prema propisanoj terapiji. Svi učinci fotoprotekcije imaju pozitivan utjecaj na kliničku sliku i tijek bolesti, što unaprjeđuje kvalitetu života pacijenata s akne.

5. Zahvale

Prije svega, želim izraziti iskrenu zahvalnost svojim roditeljima i obitelji. Njihovi savjeti, pomoć, motivacija te financijska i svaka druga podrška omogućili su mi da se u potpunosti posvetim studiju, čineći moje putovanje kroz studij lakšim i ugodnijim. Njihova neizmjerena ljubav, podrška i motivacija pomogli su mi u savladavanju teških i stresnih trenutaka.

Posebno zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos, na stručnom vodstvu, savjetima, nesebičnoj podršci i smjernicama koje su bile ključne za uspješnu izradu i završetak ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem se svom dečku na razumijevanju i podršci tijekom studija.

Na kraju, hvala svim mojim prijateljima i kolegama koji su moje studentsko iskustvo ispunili smijehom i veseljem.

6. Literatura

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, i sur. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2163–96.
2. Zaenglein AL. Acne vulgaris. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1343–52.
3. Basta-Juzbašić A. Bolesti lojnica; akne i srodne bolesti. U: Basta-Juzbašić A, ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2014, str. 463-74.
4. Do TT, Zarkhin S, Orringer JS, Nemeth S, Hamilton T, Sachs D, i sur. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):603–8.
5. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, i sur. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):1006.e1-1006.e30.
6. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, i sur. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(s1):1–29.
7. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):812–9.
8. Letsiou S, Koldiri E, Beloukas A, Rallis E, Kefala V. Deciphering the effects of different types of sunlight radiation on skin function: a review. *Cosmetics*. 2024;11(3):80.
9. Marionnet C, Piffaut V, Sasai J, Jouni H, Nouveau S, Roudot A, i sur. A precise analysis of the relative contribution of UVA1 and visible light colour domains in solar light-induced skin pigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:3–11.

10. Gfesser M, Worret W. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 1996;35(2):116–7.
11. Plewig G, Kligman AM. Acne aestivalis (Mallorca acne). U: Plewig G, Kligman AM, ur. *Acne and rosacea.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1993, str. 400–3.
12. Patterson WM, Fox MD, Schwartz RA. Favre-Racouchot disease. *Int J Dermatol.* 2004;43(3):167–9.
13. Hedelund L, Wulf HC. Favre-Racouchot disease provoked by UV-A1 and UV-B exposure. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):129-131.
14. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Rozas-Muñoz E, Mir-Bonafé JF, Trullàs C, Jourdan E, i sur. Sun exposure, a relevant exposome factor in acne patients and how photoprotection can improve outcomes. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(6):1919–28.
15. Lee WJ, Chae SY, Ryu HS, Jang YH, Lee SJ, Kim DW. Inflammatory cytokine expression and sebum production after exposure of cultured human sebocytes to ultraviolet A radiation and light at wavelengths of 650 nm and 830 nm. *Ann Dermatol.* 2015;27(2):163–70.
16. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the skin: a review for dermatologists. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2019;110(4):262–72.
17. Zouboulis C, Seltmann H, Abdel-Naser M, Hossini A, Menon G, Kubba R. Effects of extracellular calcium and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on sebaceous gland cells in vitro and in vivo. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(3):313–20.
18. Sardana K, Sharma RC, Sarkar R. Seasonal variation in acne vulgaris—myth or reality. *J Dermatol.* 2002;29(8):484–8.
19. Pappas A, Johnsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):157–61.

20. Epstein JH, Fukuyama K, Fye K. Effects of ultraviolet radiation on the mitotic cycle and DNA, RNA and protein synthesis in mammalian epidermis *in vivo*. *Photochem Photobiol.* 1970;12(1):57–65.
21. Akitomo Y, Akamatsu H, Okano Y, Masaki H, Horio T. Effects of UV irradiation on the sebaceous gland and sebum secretion in hamsters. *J Dermatol Sci.* 2003;31(2):151–9.
22. Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol.* 1983;109(2):191–8.
23. Gromkowska-Kępa KJ, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging — review of *in vitro* studies. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(11):3427–31.
24. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, i sur. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002;169(3):1535–41.
25. Wellen F, Tan ST, Firmansyah Y, Hendsun H. Correlation between facial skin damage due to UV exposure and facial skin porphyrin level: Study on students of SMA Kalam Kudus II Jakarta, Indonesia. *J Biomed Transl Res.* 2023;6(18):2948-52.
26. Breakell T, Kowalski I, Foerster Y, Kramer R, Erdmann M, Berking C, i sur. Ultraviolet filters: dissecting current facts and myths. *J Clin Med.* 2024;13(10):2986.
27. Su Y, Zhang Y, Fu H, Yao F, Liu P, Mo Q, i sur. Physicochemical and anti-UVB-induced skin inflammatory properties of *Lacticaseibacillus paracasei* subsp. *paracasei* SS-01 strain exopolysaccharide. *Fermentation.* 2022;8(5):198.

28. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(sup1):177–83.
29. Yaar M, Gilchrist BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol*. 2007;157(5):874–87.
30. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2006;126(11):2430–7.
31. Qidwai A, Pandey M, Pathak S, Kumar R, Dikshit A. The emerging principles for acne biogenesis: a dermatological problem of puberty. *Hum Microbiome J*. 2017;4:7–13.
32. Mayslich C, Grange PA, Dupin N. *Cutibacterium acnes* as an opportunistic pathogen: an update of its virulence-associated factors. *Microorganisms*. 2021;9(2):303.
33. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, i sur. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1105–13.
34. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2019;8(7):987.
35. Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC, i sur. Current concepts in acne pathogenesis: pathways to inflammation. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(3S):S60–2.
36. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2013;6(9):27–35.
37. Sutaria AH, Masood S, Saleh HM, Schlessinger J. Acne vulgaris. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [pristupljeno 24.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>

38. Firlej E, Kowalska W, Szymaszek K, Roliński J, Bartosińska J. The role of skin immune system in acne. *J Clin Med*. 2022;11(6):1579.
39. Thiboutot D, Rosso JQD. Acne vulgaris and the epidermal barrier: is acne vulgaris associated with inherent epidermal abnormalities that cause impairment of barrier functions? Do any topical acne therapies alter the structural and/or functional integrity of the epidermal barrier? *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2013;6(2):18-24.
40. Tsaousi A, Witte E, Witte K, Röwert-Huber HJ, Volk HD, Sterry W, i sur. MMP8 is increased in lesions and blood of acne inversa patients: a potential link to skin destruction and metabolic alterations. *Mediat Inflamm*. 2016;2016:4097574.
41. Harder J, Tsuruta D, Murakami M, Kurokawa I. What is the role of antimicrobial peptides (AMP) in acne vulgaris? *Exp Dermatol*. 2013;22(6):386–91.
42. Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(3):298-306.
43. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):527-32.
44. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediat Inflamm*. 2010;2010:858176.
45. Lohan SB, Müller R, Albrecht S, Mink K, Tscherch K, Ismaeel F, i sur. Free radicals induced by sunlight in different spectral regions - in vivo versus ex vivo study. *Exp Dermatol*. 2016;25(5):380–5.
46. Cunliffe WJ, Burton JL, Shuster S. The effect of local temperature variations on the sebum excretion rate. *Br J Dermatol*. 1970;83(6):650–4.

47. Narang I, Sardana K, Bajpai R, Garg VK. Seasonal aggravation of acne in summers and the effect of temperature and humidity in a study in a tropical setting. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(4):1098–104.
48. Siebenga PS, van Amerongen G, Klaassen ES, de Kam ML, Rissmann R, Groeneveld GJ. The ultraviolet B inflammation model: Postinflammatory hyperpigmentation and validation of a reduced UVB exposure paradigm for inducing hyperalgesia in healthy subjects. *Eur J Pain.* 2019;23(5):874–83.
49. Bowe WP, Kircik LH. The importance of photoprotection and moisturization in treating acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(8):89-94.
50. Pavelkova R, Matouskova P, Hoova J, Porizka J, Marova I. Preparation and characterisation of organic UV filters based on combined PHB/liposomes with natural phenolic compounds. *J Biotechnol.* 2020;324S:100021.
51. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Sunscreens and photoprotection. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [pristupljeno 25.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537164/>
52. Rai R, Shanmuga SC, Srinivas C. Update on photoprotection. *Indian J Dermatol.* 2012;57(5):335–42.
53. González S, Fernández-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol.* 2008;26(6):614–26.
54. Jesus A, Mota S, Torres A, Cruz MT, Sousa E, Almeida IF, i sur. Antioxidants in sunscreens: which and what for? *Antioxidants.* 2023;12(1):138.
55. Wong A, Zhang B, Jiang M, Gong E, Zhang Y, Lee SW. Oxidative stress in acne vulgaris. *J Clin Dermatol Ther.* 2016;3(1):1–6.

56. Saric S, Notay M, Sivamani R. Green tea and other tea polyphenols: effects on sebum production and acne vulgaris. *Antioxidants (Basel)*. 2016;6(1):2.
57. Yoon JY, Kwon HH, Min SU, Thiboutot DM, Suh DH. Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting *P. acnes*. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):429–40.
58. Puaratanaarunkon T, Asawanonda P. A randomized, double blinded, split-face study of the efficacy of using a broad spectrum sunscreen with anti-inflammatory agent to reduce post inflammatory hyperpigmentation after picosecond laser. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:331–7.
59. Dumbuya H, Grimes P, Lynch S, Ji K, Brahmachary M, Zheng Q, et al. Impact of iron-oxide containing formulations against visible light-induced skin pigmentation in skin of color individuals. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(7):712–7.
60. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2010;3(7):20–31.
61. Bettoli V, Guerra-Tapia A, Herane MI, Piquero Martín J. Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: reflections on 35 years of experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:943–51.
62. Kryczyk-Poprawa A, Kwiecień A, Opoka W. Photostability of topical agents applied to the skin: a review. *Pharmaceutics*. 2019;12(1):10.
63. Odorici G, Monfrecola G, Bettoli V. Tetracyclines and photosensitive skin reactions: a narrative review. *Dermatol Ther*. 2021;34(4):e14978.
64. Ferguson J, Johnson BE. Photosensitivity due to retinoids: clinical and laboratory studies. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):275–83.

65. McCormack LS, Turner MLC. Photosensitivity and isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(2):273–4.
66. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2010;51(4):248–53.
67. Goh CL, Wu Y, Welsh B, Abad-Casintahan MF, Tseng CJ, Sharad J, i sur. Expert consensus on holistic skin care routine: Focus on acne, rosacea, atopic dermatitis, and sensitive skin syndrome. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(1):45–54.

7. Životopis

Rođena sam 1. travnja 2000. godine u Zagrebu. Osnovno obrazovanje stekla sam u Osnovnoj školi Jordanovac, koju sam završila 2014. godine. Svoje srednjoškolsko obrazovanje nastavila sam u XV. gimnaziji u Zagrebu, gdje se rodila moja ljubav prema medicini. Nakon završetka gimnazije, akademske godine 2018./2019. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija, u akademskoj godini 2022./2023., dobila sam Dekanovu nagradu za postignuti uspjeh. Tijekom posljednje akademske godine aktivno sam sudjelovala na raznim studentskim kongresima, gdje sam prezentirala slučajeve i pridonosila stručnim raspravama. Tečno govorim engleski jezik i dobro se služim njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme volim igrati tenis.