

# Indikatori kvalitete života bolesnika s dermatološkim bolestima koje se manifestiraju na licu

---

Sjerobabski Masnec, Ines

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:073039>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine  
Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Ines Sjerobabski Masnec

**INDIKATORI KVALITETE ŽIVOTA  
BOLESNIKA S DERMATOLOŠKIM  
BOLESTIMA KOJE SE MANIFESTIRAJU  
NA LICU**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2018.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Ines Sjerobabski Masnec

**INDIKATORI KVALITETE ŽIVOTA  
BOLESNIKA S DERMATOLOŠKIM  
BOLESTIMA KOJE SE MANIFESTIRAJU  
NA LICU**

DOKTORSKI RAD

Mentori:  
Akademkinja Mirna Šitum  
Prof. dr. sc. Gorka Vuletić

Zagreb, 2018.



University of Zagreb

School of Dental Medicine

Ines Sjerobabski Masnec

**PREDICTORS OF QUALITY OF LIFE IN  
PATIENTS WITH DERMATOLOGICAL  
DISEASES VISIBLE ON FACE**

DOCTORAL THESIS

Supervisors:

Academician Mirna Šitum, PhD, MD

Professor Gorka Vuletić, PhD

Zagreb, 2018.

Istraživanje i disertacija izrađeni su u Klinici za kožne i spolne bolesti Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u KBC Sestre milosrdnice.

Mentori rada:

Akademkinja Mirna Šitum, spec. dermatologije i venerologije

Prof. dr. sc. Gorka Vuletić, dipl. psiholog

Lektorica hrvatskog jezika: Gorana Rosandić, profesorica hrvatskog i ukrajinskog jezika i književnosti

Lektorica engleskog jezika: Mirjana Turudić, profesorica engleskog i talijanskog jezika

Sastav povjerenstva za obranu doktorskog rada:

1. Prof. dr. sc. Branka Marinović, predsjednica
2. Izv. prof. dr. sc. Liborija Lugović Mihić, član
3. Izv. prof. dr. sc. Romana Čelović, član
4. Prof. dr. sc. Marinka Mravak Stipetić, član
5. Doc. dr. sc. Dalibor Karlović, član
6. Doc. dr. sc. Ana Matošić, zamjena

Datum obrane rada: 12.11.2018.

Disertacija sadrži: 107 stranica

6 slika

26 tablica

## Zahvale

Veliko hvala akademkinji Mirni Šitum na ustrajnom poticanju i podršci, prenošenju znanja i iskustva koje mi je pružila kao mentorica tijekom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem na pruženim mogućnostima stručnog, znanstvenog i nastavnog napredovanja, podršci u stjecanju i primjeni novih znanja te neizmjerne energiji koju prenosi na sve svoje suradnike.

Veliko hvala prof. dr. sc. Gorki Vuletić s kojom dugotrajno surađujem i koja me od početka istraživanja i rada na disertaciji podsticala, uz puno dobre volje i vremena nesebično educirala u području psihodermatologije te svojim znanjem i iskustvom utjecala na kvalitetu doktorata.

Najljepše zahvaljujem kolegicama dr. sc. Leni Kotrulji i doc. dr. sc. Maji Vurnek Živković na dugogodišnjoj suradnji u području psihodermatologije.

Od srca hvala mojoj obitelji na svoj njihovoj podršci, pomoći, razumijevanju i strpljenju.

## SAŽETAK

Lice ima veliki značaj u svakom aspektu ljudskog života. Kao glavni alat ljudske neverbalne komunikacije, lice ima utjecaj na naše društvene odnose. Psihosocijalni aspekti dermatološke bolesti utječu na pacijentovo opće zdravlje i mogu dovesti do osjećaja izolacije i usamljenosti. Cilj istraživanja bio je ispitati različite prediktore kvalitete života u bolesnika s bolestima kože koje su vidljive na licu.

Ispitivanje je provedeno u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice, čije Etičko povjerenstvo je odobrilo provođenje studije. U istraživanju je sudjelovalo 182 ispitanika, pacijenata oboljelih od dermatoloških bolesti: rozaceje, acne vulgaris i seboroičnog dermatitisa koji su liječeni u Poliklinici Klinike za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu. Od toga je njih 60 imalo dijagnozu rozaceje, 70 dijagnozu acne vulgaris, a 52 sudionika su imala dijagnozu seboroičnog dermatitisa. Ispitanici su ispunili upitnik indeksa osobne kvalitete života, upitnik dermatološkog indeksa kvalitete života i upitnik percepcije stresa.

U rezultatima istraživanja nađena je značajna pozitivna povezanost između kliničke procjene težine bolesti i utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života u skupini oboljelih od seboroičnog dermatitisa, dok kod drugih oboljenja razlika nije pronađena. Oboljeli od rozaceje postižu značajno nižu ukupnu kvalitetu života u odnosu na oboljele od akne, ali nije pronađena razlika u kvaliteti života između oboljelih od rozaceje i oboljelih od seboroičnog dermatitisa. Oboljeli od akni postižu značajno nižu kvalitetu života u područjima materijalnog standarda, zdravlja i sigurnosti u budućnost u odnosu na oboljele od rozaceje i seboroičnog dermatitisa, između kojih nema razlike. Dermatološka kvaliteta života pokazala se značajnim prediktorom opće kvalitete života. Utvrđena je visoka razina stresa kod oboljelih od dermatoloških bolesti, no nema razlike u razini stresa između oboljelih od rozaceje, acne vulgaris ili seboroičnog dermatitisa. Dermatološka kvaliteta života i stres pokazali su se značajnim prediktorima opće ukupne kvalitete života.

Zbog ponavljajućeg karaktera bolesti, često nezadovoljavajućih rezultata liječenja i kozmetičkih problema, promjene na koži mogu negativno utjecati na psihosocijalno funkcioniranje bolesnika. Rezultati istraživanja kvalitete života predstavljaju važan pokazatelj kojim liječnici i pacijenti mogu bolje procijeniti učinke liječenja.

**Ključne riječi:** kvaliteta života, stres, bolesti kože, lice, rozaceja, acne vulgaris, seboroički dermatitis

## **ABSTRACT**

**Introduction.** The face has a major significance in every aspect of human life. As a major tool of human nonverbal communication it has an impact on our social relations. The psychosocial aspects of dermatological disease usually impact the patient's general health and can lead to feeling of isolation and loneliness. Physicians have focused on treatments and minimizing side effects. However, a broad spectrum of patient needs are also factors in treatment success. The aim of the study is to examine different predictors of the quality of life in patients with dermatological disease visible on face.

**Methods.** The study included one hundred and eighty two patients with acne vulgaris, rosacea and dermatitis seborrhoica which were treated in an outpatient treatment at the Department of Dermatovenerology, Sestre milosrdnice University Hospital Center in Zagreb. Participants were divided into three groups. In the first group of patients, sixty were those with rosacea. In the second group there were seventy patients with acne vulgaris and in third group fifty-two patients with dermatitis seborrhoica.

Consenting participants completed the following standardized psychological questionnaires: Dermatology Life Quality Index, Personal Wellbeing Index and Perceived Stress Scale.

**Results.** The results of the study showed a significant positive correlation between the clinical assessment of the severity of the disease and the influence of dermatological disease on the quality of life in the group of seborrheic dermatitis patients, whereas in other diseases the difference was not found.

Rosacea sufferers achieve significantly lower overall quality of life compared with acne vulgaris sufferers, but no difference in the quality of life between those with rosacea and those suffering from seborrheic dermatitis was found.

Acne vulgaris sufferers achieve significantly lower quality of life in areas of material standard, health and safety in the future compared with those suffering from rosacea and seborrheic dermatitis, with no difference.

**Conclusion.** Dermatological quality of life has proved to be a significant predictor of the overall quality of life. High levels of stress have been identified in patients with dermatological diseases, but there is no difference in the level of stress between those with rosacea, acne vulgaris or seborrheic dermatitis. Dermatological quality of life and stress proved to be significant predictors of overall quality of life



Because of its recurrent character, frequent unsatisfying results of treatment and a cosmetic problem, skin lesions can cause negative patients' psychosocial functioning. Quality of life outcomes represent an important approach by which physicians and patients can better assess the effects of treatments.

**Keywords:** quality of life, dermatological diseases, face, stress, rosacea, acne vulgaris, seborrheic dermatitis

## POPIS KRATICA

ACTH	adenokortikotropni hormon (engl. adrenocorticotropic hormone)
CRF	faktor za oslobađanja kortikotropina (engl. corticotropin-releasing factor)
DHEA-S	dihidroksiepiandrosteron-sulfat
DLQI	dermatološki indeks kvalitete života ( engl. The Dermatology Life Quality Indeks)
ETR	eritematoteleangiektatička rozaceja
FGF 2	faktor rasta fibroblasta 2 (fibroblast growth factor 2)
IGF-1	inzulinskog faktora rasta 1 (engl. insulin-like growth factor 1)
IGFBP-3	protein proteina koji veže faktor rasta sličan inzulinu – 3 (engl. insulin-like growth factor-binding protein 3)
KLK 5	kalikrein 5
MMP	matriks metaloproteinaza (engl. matrix metalloproteinase)
PAMP	patogen-povezani molekularni uzoraki (engl. pathogen-associated molecular pattern)
PECAM-1	trombocitno/endotelijalna adhezivna molekula (engl. platelet/endothelial cell adhesion molecule-1)
PPR	papulopustulozna rozaceja
PRR	receptor za prepoznavanje uzoraka (engl. pattern recognition receptor )
PSS	upitnik percepcije stresa (engl. The Perceived Stress Scale)
PWI	indeks osobne kvalitete života (engl. Personal Wellbeing Index Scale)
ROS	slobodni radikali kisika (engl. reactive oxygen species)
TLR 2	toll-u slični receptor (engl. toll like receptor 2)
TNF $\alpha$	faktor nekroze tumora alfa (engl. tumor necrosis factor alfa)

VEGF vaskularni endotelijalni faktor rast ( engl. vascular endothelial growth factor)

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. ROSACEA.....	2
1.1.1. Etiopatogeneza.....	2
1.1.2. Klinička slika .....	6
1.1.3. Liječenje.....	9
1.2. ACNE VULGARIS.....	12
1.2.1. Etiopatogeneza.....	13
1.2.2. Klinička slika.....	17
1.2.3. Liječenje.....	20
1.3. DERMATITIS SEBORRHOICA .....	25
1.3.1. Etiopatogeneza .....	25
1.3.2. Klinička slika.....	26
1.3.3. Liječenje.....	28
1.4. KVALITETA ŽIVOTA.....	29
1.4.1. Kvaliteta života i psihološki status kod bolesnika s bolestima koje se manifestiraju na licu.....	30
1.5. STRES KOD KRONIČNIH BOLESTI KOŽE .....	34
2. SVRHA RADA .....	37
2.1. Hipoteza .....	37
2.2. Ciljevi istraživanja.....	37
3. MATERIJALI I METODE.....	38
3.1. Ispitanici.....	38
3.2. Instrumenti.....	38
3.3. Opis istraživanja.....	39

3.4. Statistička obrada rezultata.....	40
3.5. Etička pitanja.....	40
4. REZULTATI.....	41
5. RASPRAVA.....	66
6. ZAKLJUČAK.....	74
7. LITERATURA.....	76
8. PRILOZI.....	96
9. ŽIVOTOPIS.....	103

## 1. UVOD

Koža je vidljivi dio našeg tijela preko kojeg svakodnevno komuniciramo s drugim ljudima. Nepravilnosti na koži nastale zbog bolesti ili zbog nedovoljne čistoće i njege kože, od davnih dana razlog su za isključivanje iz društva te time stvaranja osjećaja nesigurnosti, srama i nedovoljne kontrole vlastitog života. To je posebno istaknuto kod dermatoloških bolesnika koji boluju od kroničnih bolesti kože koje imaju postupni progresivni tijek. Izgled lica ima veliku ulogu u samoj percepciji osobe i u interakciji s okolinom. Sve promjene na koži lica mogu kod bolesnika potaknuti osjećaj izdvojenosti i usamljenosti, izbjegavanje i otežano uspostavljanje kontakta s drugim ljudima (1). Narušen kozmetski izgled, reakcija obitelji i drugih ljudi na bolest, kao i socijalna stigma pojedinih dermatoloških bolesti, dovodi do nemogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti (2). Različite bolesti, a pogotovo one koje se manifestiraju na vidljivim dijelovima tijela, mogu značajno sniziti kvalitetu života (3). U bolesnika s kroničnim dermatološkim bolestima kod kojih su promjene izražene na licu i rukama dokazan je značajan utjecaj bolesti na kvalitetu života (4). Kvaliteta života je subjektivan pojam koji se često koristi u medicini i psihologiji (5). Ona je multidimenzionalni koncept i odnosi se na percepciju pozitivnih i negativnih aspekata fizičkog, emocionalnog, socijalnog i kognitivnog funkcioniranja osobe. Ako bolest priječi uspješno funkcioniranje u bilo kojoj dimenziji, tada snižava kvalitetu života. Kvaliteta života koristi se u istraživanjima u zdravstvenoj psihologiji i medicini za procjenu stanja bolesnika i za procjenu učinkovitosti liječenja (6). Dermatovenerološke bolesti mogu ometati bolesnikovu kvalitetu života samim simptomima bolesti kao što su svrbež, bol ili pečenje te kozmetskim nedostacima ili reakcijama okoline na njihovu bolest. Dermatološke bolesti koje se manifestiraju na licu zbog svoje vidljivosti mogu uzrokovati stres u svakodnevnom životu pojedinca i tako negativno utjecati na kvalitetu života. Prema teorijama utjecaj stresa na zdravlje ovisit će o stilu suočavanja s njim. Suočavanje može biti usmjereno na problem ili na emocije (7). Suočavanje usmjereno na problem povezano je s boljom psihološkom prilagodbom na bolest, što su potvrdila istraživanja na bolesnicima s različitim kroničnim bolestima, dok je suočavanje usmjereno na emocije povezano sa sklonošću depresiji (8).

## **1.1. ROSACEA**

Različnost kliničkih slika i fenotipova rozaceje uz utjecaj mnogobrojnih čimbenika u patofiziologiji njena nastanka rezultirali su time da bolest nije u potpunosti razjašnjena. Istraživanja patofizioloških mehanizama usmjerena su prema osnovnim kliničkim manifestacijama, histološkoj slici i provocirajućim čimbenicima odgovornim za egzacerbaciju bolesti.

Novija istraživanja ukazuju da je neadekvatna prirođena imunost kod rozaceje jedina zajednička karakteristika svim oblicima rozaceje. Mnogobrojni čimbenici koji mogu biti pokretači takvog prirođenog imunološkog odgovora mogu objasniti različite etiološke uzroke i pomoći razumjeti terapijski odgovor (9).

### **1.1.1 Etiopatogeneza**

Patofiziološki mehanizmi rozaceje se mogu podijeliti na prirođenu imunost, vaskularne promjene, oksidativni stres, utjecaj UV zračenja i mikroorganizme.

#### **Prirođena imunost**

Svim bolesnicima s različitim fenotipovima rozaceje zajednička je disregulacija prirođenog imunološkog odgovora. Prirođeni imunološki sustav reagira na okolišne podražaje poput UV zračenja, mikroorganizama, fizikalnih i kemijskih trauma. Poticanje prirođene imunosti i način na koji dolazi do reakcije prepoznavanja dovodi do kontroliranog porasta aktivnosti citokina i antimikrobnih molekula u koži (10,11). Jedna od značajnih antimikrobnih molekula je peptid katherlicidin (12). Bolesnici s rozacejom imaju značajno povećanu razinu katherlicidina koji uzrokuje vaskularne i upalne promjene očitovane u kliničkoj slici rosaceje, a različit je od onog koji se nalazi u zdravih pojedinaca. Katherlicidin u osoba s rozacejom potiče i regulira kemotaksiju leukocita, inducira oslobađanje citokina, angiogenezu, reepitelizaciju i ekspresiju ekstracelularnog matriksa (13). Prisutnost vazoaktivnih i upalnih katherlicidina uzrokovana je povećanom produkcijom proteaze kalikrein 5 (KLK 5) koja regulira produkciju katherlicidina u epidermisu (14).

U zdravih pojedinaca, prirođena imunost detektira mikroorganizme i oštećenja tkiva. Apoptoza stanica uzrokovana UV zračenjem ili oštećenje ekstracelularnog matriksa najčešći su pokretači rozaceje (15-17).

### **Vaskularne promjene**

Najčešći simptom rozaceje je crvenilo lica. Ono nastaje uslijed vaskularne hiper-reaktivnosti i povećanog protoka krvi. Emocionalni stres, začinjena hrana, vrući napitci, visoke temperature okoliša i menopauza pogoršavaju rozaceju (18).

Smirivanje eritema lokalnom primjenom agonista alfa-adrenergičnih receptora također ide u prilog hipotezi kako je vaskularna hiperreaktivnost vodeći čimbenik u patogenezi rozaceje (19).

Kod bolesnika s rozacejom primijećena je pojačana ekspresija vaskularnih endotelijalnih faktora rasta (VEGF, engl. vascular endothelial growth factor) koji potiču proliferaciju vaskularnih endotelijalnih stanica te povećavaju permeabilnost krvnih žila, trombocitno/endotelijalne adhezivne molekule (PECAM-1, engl. platelet/endothelial cell adhesion molecule-1) čija protutijela prepoznaju endotelijalne stanice i limfatičkog endotelnog markera D2-40 (20).

Anti D2-40 je monoklonalno antitijelo koje prepoznaje sialoglikoprotein te je povezano s limfatičkim endotelnim stanicama, ali nije reaktivno s vaskularnim endotelom. Pojačana ekspresija VEGF, PECAM-1 i D2-40 kod bolesnika s rozacejom sugerira da u koži kod rozaceje postoji pojačana stimulacija vaskularnih i limfatičkih endotelijalnih stanica. UV zračenje potiče stimulaciju VEGF u keratinocitima u koži što objašnjava egzacerbaciju rozaceje nakon izlaganja suncu (21). Promatrano s aspekta prirodnog imunskog odgovora, kathelicidin je također jedan od pokretača hipervaskularnosti pacijenata s rozacejom. Kathelicidin potiče promjene u endotelnim stanicama preko niza signalnih putova i mogao bi biti objašnjenje vaskularnih efekata koji su vidljivi kod pacijenata s rozacejom.

### **Oksidativni stres**

Kod izlaganja kože s rozacejom vanjskim čimbenicima koji uzrokuju oksidativni stres, kao na primjer UV zračenje, dolazi do aktivacije enzimatskih (superoksid dismutaza, katalaza i glutation peroksidaza) i neenzimatskih (glutation, askorbinska kiselina i alfa-tokoferol) antioksidativnih mehanizama koji su prirodni antioksidativni mehanizmi koji djeluju protiv učinka slobodnih radikala kisika (ROS, engl. reactive oxygen species).

Usljed jakog oksidativnog stresa, koji se javlja kod prevelike izloženosti sunčevu svjetlu, navedeni obrambeni mehanizmi biti će nedostatni uslijed smanjenih rezervi antioksidansa. Povećano stvaranje ROS-a može rezultirati većom vjerojatnošću pokretanja i obnavljanja ROS-induciranih patofizioloških učinaka (22).

Mjerenjem antioksidativne aktivnosti superoksid dismutaze, glavnog enzima uključenog u



zaštitu kože od oksidativnog stresa, utvrđena je statistički relevantna direktna povezanost sa smanjenjem antioksidativnog kapaciteta i težinom kliničke slike rozaceje (23). Usporedbom histoloških nalaza uzoraka kože bolesnika s rozacejom u usporedbi s kožom zdravih pojedinaca potvrđena je pojačana aktivnost sustava slobodnih radikala kisika (ROS) kod bolesnika s rozacejom (24,25).

UV zračenjem stvara se ROS koji aktivira staničnu signalizaciju u keratinocitima, potiče indukciju citokina preko TNF (engl. tumor necrosis factor) alfa u keratinocitima te produkciju kemokina stimulacijom TLR (engl. toll like receptor) 2 u monocitima (26,27). Porast ekspresije TLR2 moguća je poveznica između UV inducirano oštećenja i poticanja prirodne imunosti. Proteini u keratinocitima oštećeni UV zračenjem aktiviraju specifični TLR put koji potiče reakciju prirodne imunosti i posljedičnu upalu (22).

ROS stimuliraju fibroblaste te mijenjaju ekspresiju matriksa metaloproteinaze (MMP) i inhibitora matriksa metaloproteinaze čime se pojačava upalni odgovor te potiče degeneracija kolagena i matriksa u dermisu (28).

Uloga oksidativnog stresa i sustava slobodnih radikala kisika u patogenezi rozaceje posredno se može pratiti provođenjem terapije rozaceje. Lijekovi koji blokiraju stvaranje slobodnih radikala kisika ili imaju antioksidativni učinak imaju vrlo dobri učinak na rozaceju (24,29-31).

### **UV zračenje**

UV zračenje i izlaganje suncu uzrokuje eritem i pogoršava kliničke simptome rozaceje. (18). Promjene koje nastaju kao rezultat djelovanja UV zračenja kod rozaceje su kronično fotooštećenje kože, odnosno degradacija dermalnog matriksa, gubitak perivaskularnog strukturalnog integriteta, stvaranja teleangiktazija i trajnog eritema (32). U koži su keratinociti glavni izvor vaskularnog endotelijalnog faktora rasta i faktora rasta fibroblasta 2 (FGF2, engl. fibroblast growth factor 2 ). UVB zračenje povećava sekreciju VEGF i FGF2 u keratinocitima i inducira stvaranje imunomodulatornih citokina ( IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF alfa), a UVA zračenje inhibira sintezu kolagena i mijenja aktivnost matriks metaloproteinaze (MMP, engl. matrix metalloproteinase) uključene u degradaciju i remodeliranje dermalnog ekstracelularnog matriksa (33-36).

### **Proteaze**

Uloga proteaza u patofiziologiji rozaceje mogla bi biti značajna. Kalikrein 5 (KLK5) je serin proteaza, enzim koju proizvodi katherlicidin. Kod bolesnika s rozacejom nađena je povišena

ekspresija kalikreina 5. U normalnoj koži se KKL5 nalazi samo u gornjim slojevima epidermisa, dok kod rozaceje postoji ekspresija KKL5 u svim slojevima epidermisa. KKL5 uzrokuje fagocitozu dezmokolina 1 i dezmogleina 1 u epidermisu te na taj način dovodi do deskvamacije keratinocita. KKL5 također fagocitira komponente ekstracelularnog matriksa poput kolagena tipa I, II, III i IV, fibronektina i laminina (37,38). Visoka ekspresija KKL5 u bazalnom sloju epidermisa kod bolesnika s rozacejom, dio je upalnog procesa koji zahvaća dermalni matriks i utječe na vaskularne promjene. U prilog ovoj teoriji govori i činjenica da tetraciklini blokiraju metaloproteinaze matriksa i serinske proteaze (39,40).

### **Mikroorganizmi**

*Demodex folliculorum* se smatra provocirajućim faktorom rozaceje još otkad su patohistološke studije opisale upalu pilosebacealne folikularne jedinice kod bolesnika s rozacejom. Studije su potvrdile pojačanu kolonizaciju *D. folliculorum*, inače čestog dijela flore kože, kod bolesnika s rozacejom u odnosu na zdrave pojedince (41,42). Sastav lipida sebuma kod bolesnika s rozacejom različit je od onog kod zdravih kontrola i u 90,2% sadrži *D. folliculorum*. Prisustvo *D. folliculorum* povezano je s perifolikularnom limfocitnom infiltracijom (43).

Novijim istraživanjima izoliran je *B. oleronius* iz *D. folliculorum* te određen antigen iz seruma bolesnika s rozacejom. Oslobođanje proteina iz uginulih grinja *D. folliculorum* dovodi do privlačenja i aktivacije neutrofila u blizini pilosebacealne jedinice što objašnjava zašto se upala u rozaceji uvijek nalazi oko te strukture. Aktivirani neutrofili utječu na oslobođanje matriks metaloproteinaze 9 i kathericidina, a poticanje produkcije IL-8 i TNF- $\alpha$  potiče upalu (44). Ekstrakt *B. oleronius* stimulira proliferaciju mononukleara kod bolesnika s rozacejom što potvrđuje upalni odgovor (45). Povezanost *H. pylori* kao mogućeg etiopatogenetskog čimbenika u rozaceji temelji se na starim pretpostavkama o povezanosti rozaceje i gastrointestinalnih bolesti. Studije su kontradiktorne, no poznato je da infekcija *H. pylori* povećava određene vazoaktivne medijatore te producira nastajanje slobodnih radikala kisika. Postoje dokazi kako eradikacija *H. pylori* može pozitivno utjecati na kontrolu simptoma rozaceje koja se temelji na činjenici da sustavna terapija metronidazolom istodobno ima dobar terapijski učinak na rozaceju (46,47).

### **1.1.2. Klinička slika**

Prema ranijim klasifikacijama Njemačkog dermatološkog društva (Deutsche Dermatologische Gesellschaft; DDG) predstadij i tri stadija rozaceje definirani su kao napredovanje iz jednog stadija u drugi. 2002. godine Nacionalno društvo za rozaceju Sjedinjenih Američkih Država predložilo je novu klasifikaciju koja se temelji na morfološkom izgledu dominantnih promjena i pridruženih simptoma (48).

Bolesnici s rozacejom mogu tijekom bolesti imati različite kliničke manifestacije rozaceje, a dolazi i do preklapanja različitih podtipova bolesti (9,49,50).

Prema standardnoj podjeli rozaceje četiri su glavna klinička podtipa bolesti:

1. eritematoteleangiektatička rozaceja
2. papulopustulozna rozaceja
3. fimatозна rozaceja
4. okularna rozaceja

Unatoč pokušajima da se kod svakog bolesnika dijagnosticira podtip rozaceje na temelju objektivnog kliničkog nalaza i simptomatologije, preklapanje kliničkih značajki i popratnih simptoma među različitim podtipovima je relativno često. To je dodatno otežano znatnom varijabilnosti u pogledu prisutnosti i / ili težine vidljivih kliničkih značajki i povezanih simptoma rozaceje u bilo kojem trenutku. Liječnik mora vrednovati ono što je klinički prisutno kod određenog bolesnika (22).

#### **Eritematoteleangiektatička rozaceja**

Pojava kratkotrajnog crvenila kao reakcija na emocionalni podražaj, pri vježbanju ili kao odgovor na izlaganje toplini koje obično prolazi u roku od nekoliko sekundi ili par minuta normalna je pojava.

Kod bolesnika s rozacejom crvenilo je praćeno osjetom žarenja, bez upalnih promjena, traje duže od desetak minuta i javlja se u središnjem dijelu lica s karakterističnom pošteđenom zonom oko očiju. Ponekad crvenilo zahvaća i lateralne dijelove lica, vrat, uške i gornji dio prsnog koša (51). Eritem je makularan ili blago edematozan, konfluira, bilateralno je simetričan. Intenzitet eritema može se povećati tijekom epizoda pogoršanja, ali i u razdoblju klinički mirne bolesti. (48-52).

Telangiektazije na licu prisutne su u gotovo svim slučajevima, najčešće u medijalnom dijelu obraza, na nosu i/ili perinazalnoj regiji. Edem lica različitog intenziteta je čest nalaz, u rasponu od blagog do teškog, a odraz je aktivnosti i opsežnosti bolesti u vrijeme pregleda

(48-50).

### **Papulopustulozna rozaceja**

Kod pacijenata s papulopustuloznom rozacejom (PPR) prisutno je crvenilo središnjih dijelova lica uz pojavu povremene ili dugotrajnije upalne reakcije u vidu papula i pustula te pridruženim blagim edemom. Karakteristična je i pošteđenost periokularne regije koja daje upadljiv kontrast s intenzivno crvenom zahvaćenom kožom (49). Erupcije crvenila na koži lica su povremene, ali manjega intenziteta i učestalosti nego kod bolesnika s eritematoteleangiektatičkom rozacejom (ETR). Teleangiektazije su obično diskretne ili mogu biti prikrivene zbog naglašenog crvenila, a deskvamacija je rijetko prisutna. Učestale upale mogu dovesti do kroničnog edema, koji se uz fimatozne promjene češće viđa u muškaraca. Manja učestalost upalnih promjena kod žena povezuje se s ulogom hormona ili ranijim početkom liječenja (22).



Slika 1. Papulopustulozna rozaceja

### **Fimatozna rozaceja**

Fimatozna rozaceja je karakterizirana zadebljanjem kože i neravnom, čvorastom površinom koja može zahvatiti nos (rinoforma), bradu (gnatofima), uške (otofima), čelo (metofima) ili kapke (blefarofima). Najčešća je rinoforma. Prema kliničkom i histološkom izgledu razlikujemo četiri oblika rinoforme: glandularni, fibromatozni, fibroangiomatozni i aktinički (53). Rijetko fimatozne promjene mogu nastati i bez vidljivih upalnih promjena ili klinički vidljivih PPR-a i ETR-a.



Slika 2. Fimatozna rozaceja

### **Okularna rozaceja**

Okularna rozaceja javlja se uz ETR i PPR te je često neprepoznata. Najčešći simptom kod pacijenata s okularnom rozacejom su blefaritis i konjunktivitis. Uz to mogu nastati i recidivirajući halazioni, konjunktivalne teleangiektazije, interpalpebralna hiperemija te suženje ili suhoća podraženih očiju. Često se javlja pečenje, žarenje te osjećaj stranog tijela u oku uz osjetljivost na svjetlo (54,55). Keratitis, skleritis, iritis kao i ostale komplikacije koje mogu nastupiti na sreću su jako rijetke (56,57).

Među različitim kliničkim oblicima rozaceje, dva najčešća klinička entiteta su eritematoteleangiektatična i papulopustulozna rozaceja uz centrofacijalni eritem kod kojih je primijećeno proširenje vaskularne i limfatičke mreže. Opisane su promjene u krvnim žilama što potvrđuju i usporedne Doppler snimke kože lica bolesnika s rozacejom i zdravih pojedinca (58). Promijenjeni vaskularni odgovor na različite vanjske podražaje poput povišene vanjske temperature, konzumacije vrućih napitaka i hrane, alkohola i začinjene hrane te tjelesne aktivnosti kod bolesnika s ETR-om i PPR-om izaziva jači odgovor nego kod zdravih pojedinaca. Smatra se da se radi o primarno neurogenom odgovoru, najvjerojatnije neuropeptidom induciranom odgovor mastocita (50,59).

### 1.1.3. Liječenje

Terapijski cilj je ublažiti simptome bolesti, pokušati spriječiti ili odgoditi prijelaz u teži stadij bolesti te što duže održavati remisiju.

U liječenju rozaceje značajno je identificirati provocirajuće čimbenike koji dovode do pojave simptoma. Provocirajući čimbenici su specifični za svakog bolesnika, a najčešći su slijedeći: ekstremne temperature, vjetar, vrela napitci, vježbanje, žestoka hrana, alkohol, stres, lokalni preparati koji iritiraju kožu, menopauza te lijekovi koji potiču crvenilo. Prevencija uključuje fotoprotekciju, odnosno izbjegavanje sunca u razdoblju najveće insolacije, primjenu krema za zaštitu od sunca s UVA i UVB filterima te zaštitu od sunca prikladnom odjećom. Simptomi rozaceje se mogu kamuflirati neiritirajućim kozmetičkim pripravcima (60).

Prema međunarodnoj ekspertnoj skupini za rozaceju (*Rosacea International Expert group; ROSIE*) terapija rozaceje je simptomatska, a ne uzročna pa dominantni simptomi određuju izbor liječenja (61). Ovakav pristup liječenju se ponešto razlikuje od provođanja liječenja po kojem treba odrediti podtip bolesti i na osnovu njega odabrati odgovarajuću terapiju. Ciljevi liječenja su ublažiti simptome kao što su crvenilo i iritacija te reducirati broj papula i pustula, odgoditi ili spriječiti prijelaz u teži stadij bolesti, održati remisiju te spriječiti egzacerbaciju te osigurati bolesniku kvalitetu života (62).

Navedeni ciljevi se mogu postići terapijskim pristupom koji uključuje tri elementa: edukaciju bolesnika, njegu kože i odgovarajuće liječenje. Ovaj terapijski pristup je općeprihvaćen svugdje u svijetu unatoč činjenici da pojedine terapijske mogućnosti nisu svugdje jednako dostupne.

S obzirom na razlike u kliničkoj slici i patohistološkim varijantama, različit je terapijski pristup u liječenju ETR-u, PPR-u, glandularne rozaceje i fimatozne rozaceje.

### **Lokalna terapija**

U ETR-u dolazi do fizikalnih i strukturalnih promjena na krvnim žila uslijed povećanja krvnih žila, zadebljanja stjenke, dilatacije i angiogeneze. Postepene i trajne promjene rezultiraju trajnim eritemom koji je rezistentan na konvencionalnu terapiju (19,49,59,63).

Glatki mišići u krvnim žilama pod utjecajem su simpatikusa i podložni su vazoaktivnoj stimulaciji koja rezultira vazodilatacijom i vazokonstrikcijom. Adrenoreceptori koji djeluju na vaskularnu muskulaturu uključuju šest podtipova alfa-receptora i tri tipa beta-receptora (19,63-65). Ciljano liječenje ETR-a je stoga djelovanje na vaskularnu komponentu. Agonisti alfa-adrenoreceptora uzrokuju reverzibilnu perifernu vazokonstrikciju te se koriste u liječenju ETR-a. U SAD i EU odobreno je korištenje lokalnog pripravka bromonidin tartrata koji djeluje selektivno na alfa2-adrenoreceptore, a „off label“ lokalno se koriste 0,05% oksimetazolin i ksilometazolin (59,64-67).

U liječenju PPR koriste se i akaricidi. Primjenjuju se 5%-tni permetrin, 10%-tni krotamiton i 1%-tni ivermektin. Oni smanjuju broj *D. folliculorum* u koži, ali zbog iritacije koju uzrokuju primjena je ograničena (68,69).

Metronidazol i azelaična kiselina inhibiraju funkciju neutrofila i djelovanje reaktivnih molekula kisika. Azelaična kiselina djeluje i na smanjenje ekspresije TLR-2, cathelicidina i kalikreina (29,70).

Bolesnici s ETR-om u pravilu imaju vrlo osjetljivu kožu. Zbog toga ih je vrlo bitno educirati pri odabiru kozmeceutskih pripravaka i sredstava za zaštitu od sunca.

Lokalni imunomodulatori takrolimus i pimekrolimus smanjuju osjećaj svrbeža i upalu suzbijajući otpuštanje citokina iz T-stanica. Najčešće se primjenjuje kada druge mogućnosti liječenja nisu dale odgovarajući učinak (71). Iznimno se kod bolesnika koji imaju jaku iritativnu reakciju na sve lokalne preparate preporučuje upotreba topičkih kortikosteroida kroz tjedan dana.

### **Sistemna terapija**

Sistemna terapija antibioticima ne djeluje na smanjenje populacije *D. folliculorum* nego inhibira rast *B. oleronius* te time prevenira oslobađanje imunogenih proteina u i oko pilosebcealne jedinice. Nakon prekida antibiotske terapije ponovna pojava simptoma rozaceje vezana je za ponovni porast populacije *B. oleronius* u probavnom sustavu *D. folliculorum* (44). Najčešće se primjenjuju tetraciklini kroz nekoliko mjeseci uz postupno snižavanje doze, odnosno minimalne doze lijeka tijekom šest mjeseci. Osim protuupalno

tetraciklini djeluju na inhibiciju matriks metaloproteinaze, smanjivanje brojnih proinflammatoryh citokina (THF-alfa, IL-1 beta, IL-8, IL-10, TGF), inhibiraju kemotaksiju neutrofila, inhibiraju formiranje granuloma i ROS, smanjuju sintezu i aktivnost dušičnog oksida te indirektno smanjuju serin proteazu kalikrein (72-78).

Peroralna terapija PPR-a uključuje primjenu metronidazola tijekom 3-6 tjedana i isotretinoina u niskoj dozi (10-20 mg dnevno) tijekom 3-4 mjeseca (22).

Bolesnici s glandularnim oblikom rozaceje obično su ranije imali akne ili se istovremena pojava rozaceje preklapa s aknama. Većina bolesnika s glandularnom rozacejom nema teleangiektazije dok crvenilo može biti prisutno. Kod blagih i srednje teških oblika lokalni retinoidi (tretinoin) se mogu dodati peroralnoj i lokalnoj antibiotskoj terapiji dok se teži upalni nodulocistični oblici liječe inicijalno oralnim isotretinoinom u dozi od 0,2-0,3 mg/kg/tt .

Kod žena kod kojih su promjene lokalizirane uglavnom na donjem dijelu lica ili perioralno dolazi u obzir uvođenje niskih doza spironolaktone (25-50 mg dnevno) ili oralne kontracepcije. Isotretinoin je kao monoterapija jedini uspješan lijek za rane i teške oblike fimatozne rozaceje (79,80).

### **Kirurško liječenje**

Uznapredovala fima tretira se kirurški ili u kombinaciji s isotretinoinom. Mogućnosti kirurškog liječenja uključuju elektrokauterizaciju, dermoabraziju, ablaciju laserom, tangencionalnu eksciziju i radiofrekventnu elekrokirurgiju. Da bi se postigli što bolji estetski rezultati, često je potrebna kombinacija različitih metoda (81,82).



## 1.2. ACNE VULGARIS

Acne vulgaris su česta dermatoza koja prema podacima iz literature u zapadnim industrijski razvijenim zemljama pogađa oko 80% stanovništva (83). Podatci o učestalosti u Hrvatskoj za sada još ne postoje. Bolest započinje pretežito tijekom puberteta u dobi između 10. i 14. godine života, uz postupnu regresiju promjena do 25. godine života. Kod 4% muškaraca i 13% žena umjesto regresije dolazi do postupnog pogoršanja bolesti tijekom dvadesetih godina (84). Kod nekih bolesnika prve promjene se mogu javiti i tijekom mlađe odrasle dobi (do 25. godine života), a također mogu biti dugotrajne (persistentne akne) koje mogu biti prisutne i tijekom četvrtog i petog desetljeća života. Acne vulgaris podjednako su učestale u oba spola. Kod muškaraca akne su češće težeg oblika nego kod žena, a raniji početak acne vulgaris povezan je s težom kliničkom slikom (85).

Klinička slika akni tijekom bolesti može se manifestirati u svim oblicima, od blagih komedonalnih akni bez upalnih promjena, do teškog oblika bolesti uz brojne upalne promjene, stvaranje ožiljaka te povišenih vrijednosti laboratorijskih nalaza te febrilitetom. Acne vulgaris mogu biti prisutne na licu, vratu, leđima, predjelu dekoltea te na nadlakticama. Ovisno o težini kliničke slike te o odnosu bolesnika s acne vulgaris prema bolesti, akne mogu uzrokovati psihološke poteškoće koje se mogu očitovati kao narušeni odnosi s okolinom, smanjenje samopoštovanja i povlačenje u sebe. Kao posljedica navedenog, bolesnici s acne vulgaris mogu imati promijenjenu kvalitetu života.

### Genetika

Smatra se da nekoliko gena određuje predispoziciju za acne vulgaris. To su geni za citokrom P-450-1A1 i gen za steroid-21-hidroksilazu, koji utječu na produkciju androgena u adrenalnoj žlijezdi (86).

Osobe s kariotipom XYY uvijek imaju težak oblik akni. Rezultati istraživanja acne vulgaris kod identičnih blizanaca pokazuju signifikantno povećanu podudarnost u kliničkoj slici i težini acne vulgaris. U 81% slučajeva različitosti u kliničkoj slici posljedica su genetike, a samo 19% vanjskih čimbenika. Kod žena, acne vulgaris mogu biti povezane sa sindromom policističnih jajnika koji je poligenetska nasljedna bolest, često udružena s hiperinzulinemijom i inzulinskom rezistencijom (87,88). Epidemiološke studije ukazuju na visoku učestalost acne vulgaris u populacijama zapadne civilizacije te rijetku pojavu istih u nekim populacijama Južne Amerike, kod Eskima, nekim plemenima Južne Afrike te na otocima u Tihom oceanu. Razlike se tumače genetskim čimbenicima te razvojem akutne i

kronične hiperinzulinemije te posljedičnim porastom slobodnog inzulinskog faktora rasta 1 (IGF-1, engl. insulin-like growth factor 1) uz smanjivanje proteina koji veže inzulinski faktor rasta 3 (IGFBP-3, engl. insulin-like growth factor-binding protein 3). Smanjenje IGFBP-3 uzrokuje povišenje razine inzulina i može utjecati na nepravilnu proliferaciju stanica folikula. Inzulin i IGF-1 stimuliraju sintezu androgena u jajnicima i testisima te inhibiraju sintezu globulina koji veže spolne hormone (89).

### **1.2.1. Etiopatogeneza**

Acne vulgaris su bolest koja nastaje kao rezultat međusobnog utjecaja nekoliko čimbenika poput folikularne epidermalne hiperproliferacije, povećane produkcije sebuma, promjene mikrobne flore i imunoloških procesa i upale.

**Folikularna epidermalna hiperplazija** je prvi korak u nastajanju acne vulgaris.

U normalnom folikulu keratinociti se normalno fiziološki ljušte te sa sebumom dolaze na površinu kože. Postoji ravnoteža između oljuštenih i novonastalih keratinocita. U folikulima osoba s acne vulgaris dolazi do pojačane proliferacije keratinocita koji se gusto slažu poput lamela, ne ljušte se i ne transportiraju sebumom na površinu kože. Dolazi do retencije i hiperproliferacije što rezultira pojavom mikrokomedona, a zatim i komedona (88).

Danas postoje tri teorije koje objašnjavaju zašto je folikularni epitel hiperproliferativan kod osoba s acne vulgaris.

Prva teorija govori da su androgeni hormoni prvi inicijalni čimbenik. Komedoni, kliničke promjene koje nastaju uslijed punjenja folikula, pojavljuju se oko adrenarhe kod bolesnika s aknama. Adrenarha ili sazrijevanje nadbubrežne žlijezde, uobičajeno nastupa između šeste i osme godine života pri čemu dolazi do pojačane sekrecije androgenih hormona i rezultira ubrzanim tjelesnim rastom, pojavom aksilarne i pubične dlakavosti. Kod djevojčica pojava akni prethodi oko godinu dana prvoj menstruaciji i korelira s razinom cirkulirajućeg adrenalnog androgena dihidroksiepandrosteron-sulfata (DHEA-S). Također, androgeni receptori nalaze se u dijelu folikula gdje se formira komedon.

Druga teorija ističe da promjene u sastavu lipida utječu na nastanak akni. Osobe s acne vulgaris imaju povećanu produkciju sebuma i masnu kožu. Povećana produkcija sebuma može razrijediti normalne lipide na koži što rezultira relativnim smanjenjem koncentracije različitih lipida kao npr. linolenske kiseline. To relativno smanjenje linolenske kiseline može inicirati formiranje komedona.

Treća teorija temelji se na upali. Ekspresija interleukina (IL)-1-alfa, koji je proinflamatorni citokin, prethodi abnormalnoj keratinizaciji i inducira folikularnu epidermalnu

hiperproliferaciju i stvaranje komedona (90,91).

### **Povećana produkcija sebuma**

Sebum nastaje lučenjem sebocita u sebacealne lobule (holokrina sekrecija), drenažom sebacealnih duktusa u folikule te dolaskom na površinu kože putem infundibuluma. Najveće sebacealne žlijezde nalaze se na licu i gornjem dijelu trupa, regijama gdje najčešće nastaju akne. Bolesnici s acne vulgaris imaju povećanu produkciju sebuma. Produkcija i ekskrecija sebuma regulirana je brojnim različitim hormonima i medijatorima. Između osme i desete godine života počinje produkcija androgena, prvo iz adrenalnih žlijezda, a zatim iz gonada što uzrokuje povećanje sebacealnih žlijezda, pojačanu produkciju sebuma i pojavu akni, ali i diferencijaciju gonada te muskuloskeletalni rast.

Androgeni hormoni potiču produkciju i ekskreciju sebuma uz normalne vrijednosti cirkulirajućih androgena u krvi. Hipoteza koja objašnjava takvo djelovanje je da postoji pojačana osjetljivost ciljnog mjesta (receptora) na normalne vrijednosti cirkulirajućih androgena. Androgen koji najsnažnije djeluje na sebacealne žlijezde je dihidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S). DHEA-S je slab androgen, ali ulaskom u sebocit na njega djeluju enzimi koji ga intracelularno metaboliziraju u potentni androgen. DHEA-S i testosteron u sebocitu vežu se s citoplazmatskim androgenim receptorom, ulaze u jezgru te se vežu na gensku sekvencu. Posljedično dolazi do promjena u replikaciji što rezultira povećanom proliferacijom sebacealnih žlijezda i povećanom produkcijom sebuma. Acne vulgaris javljaju se i kod povišenih vrijednosti androgena u krvi. Enzim 5 alfa-reduktaza uzrokuje konverziju testosterona u DHEA-S. On ima dva izoenzima koji su različitih biokemijskih karakteristika, od kojih izoenzim 1 djeluje na sebocite te sudjeluje u produkciji sebuma i patogenezi akne. Ciproteron acetat koji se koristi kod liječenja acne vulgaris, inhibira djelovanje enzima 5 alfa-reduktaze, vjerojatno antagonističkim vezanjem na intracelularne androgene receptore.

Neuroendokrini utjecaj na produkciju sebuma objašnjava psihogeni utjecaj i utjecaj stresa na nastanak acne vulgaris. Uz ostale, neuropeptid kortikotropin-otpuštajući hormon i alfa-melanokortin uzrokuju sintezu lipida u sebocitima *in vitro*. Kod bolesnika s acne vulgaris nalazi se pojačana ekspresija neuropeptidne supstance P i enzima koji je razgrađuju (endopeptidaza) oko sebacealnih žlijezda (92).

### **Promjene mikrobne flore**

Povećana produkcija sebuma i folikularna hiperkeratoza stvaraju uvjete za povećanu produkciju *Propionibacterium acnes*. *P. acnes* je dominantna bakterija u području folikula dlake. Ona je mikroaerofilni ili anaerobni organizam koji dominantno kolonizira područja

bogata sebumom. U početnoj fazi, kod formiranja mikrokomedona nisu prisutni. *P. acnes* potiče upalne procese pojačanom proliferacijom i pojačanim bakterijskim metabolizmom koji ima proupalnu aktivnost. Metaboliti kao lipaze djeluju na estere te oslobađaju masne kiseline koje djeluju iritativno i potiču upalu. Uz lipaze u bakterijskom metabolizmu sudjeluju proteaze, hijaluronidaze i kemotaktički faktori koji privlače neutrofile i stvaraju upalni infiltrat u zidu folikula i okolnom dermisu. Neutrofil ulaze u folikul i fagocitiraju *P. acnes* uz oslobađanje hidrolitičkih supstanci i pojačavanje daljnje upalne reakcije produkcijom medijatora upale koji prolaze kroz folikularnu stjenku. Uslijed upalnih promjena, leukociti zaposjedaju zid folikula te dolazi do njegove ruptуре. Sadržaj komedona, keratin i dijelovi vlasi, dolaze u kontakt s okolnim tkivom, što uzrokuje nastanak upale stranog tijela. Epidermalni faktor rasta, koji se stvara u monocitima i fibroblastima, i transformirajući faktor rasta, koji se stvara u makrofazima i aktivira T i B limfocite važni su citokini za normalno funkcioniranje kože. Epidermalni faktor rasta uzrokuje dezorganizaciju keratinocita u infundibulumu, što rezultira rupturom infundibuma. Starenjem se razina epidermalnog faktora rasta smanjuje što dovodi do smanjene osjetljivosti keratinocita infundibuluma, inhibicije dezorganizacije te upale koja nastaje uslijed ulaska sebuma u dermis (93).

Upala može biti ograničena, ali i dovesti do stvaranja abscesa i fistula. Novija istraživanja dokazuju da *P. acnes* aktivira toll-like receptor 2 na monocitima i neutrofilima što vodi u produkciju različitih proupalnih citokina, uključujući IL-12, IL-8 i faktor nekroze tumora (94). Toll-like receptorom posredovani citokini također stimuliraju aktivator proteina-1, što inducira matriks metaloproteinaze i dovodi do uništenja tkiva i formiranja ožiljaka (95,96). Toll-like receptori mogu stimulirati ekspresiju antimikrobnih peptida (97,98,99). *P. acnes* potiče folikularnu hiperkeratinizaciju inducirajući integrine (stanični adhezijski protein) i filagrine (100,101). *P. acnes* aktivira klasični i alternativni put komplementa. Ima mitogeni učinak na T limfocite. Pomoćnički T limfociti reagiraju specifično na propionibakterije koje su nađene u akneiformnim lezijama. Pojačana osjetljivost na *P. acnes* mogla bi biti presudni čimbenik u objašnjenju zašto netko ima upalne akne, a drugi ne (102).

### **Upala**

*Acne vulgaris* su kronična upalna bolest piosebacealne jedinice. Upalne promjene mogu biti primarne i sekundarne.

Urođeni imunološki sustav osnova je upale u patogenezi *acne vulgaris* (103). Urođeni imunološki sustav sastoji se od prve linije obrane kože fizičkom barijerom i kiselim pH stratuma corneuma. Sposobnost razgradnje topljivih faktora (uključujući faktore

komplementa, antimikrobne peptide, kemokine i citokine) i predočavanje receptora za prepoznavanje uzoraka (PRR, engl. pattern recognition receptors ) koji posreduju u upalni odgovor protiv patogen-povezanih molekularnih uzoraka (PAMP, engl. pathogen-associated molecular patterns) također su dio urođenog imunološkog sustava (104,105, 106).

Toll-like receptori (TLR) su podtip receptora za prepoznavanje uzoraka (PRR) koji može aktivirati urođene imunosne reakcije kroz keratinocite, neutrofile, monocite / makrofage, prirodne stanice ubojice i dendritičke stanice (uključujući Langerhansove stanice). Toll-like receptori 2 i 4 (TLR2 i TLR4) specifični su za patogenezu akne. Oslobođanje upalnih citokina kao što su interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 i faktor tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ , engl. tumor necrosis factor alfa) posreduje uništavanju patogena putem efektorskih stanica (107). Aktivacija toll-like receptora dovodi do oslobađanja antimikrobnih peptida humanog P defensina 1 (HpD1) i humanog P defensina 2 (HpD2) koji igraju važnu ulogu u urođenoj imunološkoj obrani (107,108). Citokini posredovani toll-like receptorima induciraju stvaranje matriks metaloproteinaze (MMP) koja sudjeluje u upali, uništavanju dermalnog matriksa i formiranju ožiljaka (106,108). Upala započinje i pospješuje nastanak akne. IL-1 $\alpha$  je važan komedogeni citokin za čiju je stimulaciju važna povećana produkcija sebuma i smanjenje linolenske kiseline (što pridonosi gubitku kožne barijere)(109). Izlučivanje IL-1 pomoću keratinocita stimulirano je utjecajem *P. acnes* na aktivaciju TLR-ova (2 i 4), što potiče daljnju proliferaciju keratinocita, migraciju i proizvodnju IL-1 (110,111,112). Studije koje pokazuju da blokada receptora IL-1a inhibira folikularnu hiperkeratinizaciju podržavaju pojam da je upala neophodna za patogenezu akni i da je proces specifičan za IL-1 (109). Folikularni IL-1 $\alpha$  potiče okolne vaskularne endotelne stanice na poticanje upale stimulirajući upalne markere (E-selektin, vaskularna stanična adhezijska molekula-1, intercelularna adhezijska molekula-1)(110). *P. acnes* također veže TLR2 i TLR4 na žlijezde lojnice kako bi stimulirao proizvodnju antimikrobnih peptida (HpD1 i HpD2) i upalnih citokina (TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  i IL-8) (113,114,115).

Ova opažanja upućuju na ulogu lojnih žlijezda u prepoznavanju patogena i stimulaciji urođenog imunološkog sustava. Ekspresija IL-1-alfa nađena je u mikrokomedonima (116). Leukociti smješteni oko folikula, posebno pomoćnički T limfociti, iniciraju komedogenezu produkcijom citokina IL-1. IL-1 utječe na diferencijaciju stanica uzrokujući hiperkornifikaciju infundibuluma i sudjeluje u upalnom odgovoru inducirajući produkciju vaskularnog endotelijalnog faktora rasta u stanicama dermalne papile i folikularnih keratinocita (93). Upalni procesi također potiču produkciju sebuma. Upalni medijator leukotrien B4 veže se na receptore na sebocitima, aktivirajući receptor alfa koji regulira

metabolizam lipida. Taj međuodnos je potvrđen opažanjima da leukotrienski antagonist zileuton smanjuje produkciju sebacealnih lipida ( 117).

Povećana produkcija sebuma dovodi do povećanja mikrokomedona, pucanja stijenke, širenja sadržaja u dermis te poticanja upalnog odgovora. Predominantne stanice u prva 24 sata su CD4 limfociti oko piosebacealne jedinice i CD8 limfociti perivaskularno. Dan do dva nakon toga dolazi do nakupljanja neutrofila. Prema nekim istraživanjima smatra se da početna perifolikularna upala potiče folikularnu hiperkeratozu i formiranje komedona (118). Upalni odgovor na *P. acnes* uzrokuje sekundarnu upalu uslijed djelovanja metabolita *P. acnes* koji potiču upalne procese folikularno i perifolikularno kemotaktičkim faktorima.

### **1.2.2. Klinička slika**

Pojava *acne vulgaris* karakterizirana je seborejom, nastankom komedona i posljedičnih inflamiranih papula, pustula, nodularnih apscesa te ožiljaka. Komedoni mogu biti otvoreni i zatvoreni. *Acne vulgaris* mogu se očitovati na licu, ali i na prsima, leđima, ramenima te na gornjem dijelu nadlaktica.

Klinička slika obuhvaća tri oblika bolesti: blagi oblik (*acne comedonica*), umjereno teški (*acne papulosa* i *acne papulopustulosa*) te teški nodulocistični oblik (*acne conglobata*). Poseban oblik su *acne fulminans* koje su izrazito teški oblik bolesti koji nastupa naglo, praćen febrilitetom i bolnošću u mišićima, najčešće kod muškaraca. Promjene su opsežne, zahvaćaju lice, vrat i trup uz postupnu regresiju sa stvaranjem hipertrofičnih ožiljnih promjena i keloida.



Slika 3. Acne comedonica



Slika 4. Acne papulosa



Slika 5. Acne papulopustulosa

Radi točnije i ujednačenije procjene težine bolesti osmišljeno je nekoliko klasifikacija od kojih niti jedna nije postala potpuno prihvaćena (119,120).

Najčešće korištena klasifikacija težine bolesti je Leedsova skala procjene (121,122). Ona se zasniva na standardiziranim fotografijama akni na licu, prsištu i leđima. Promjene na licu imaju 15 stupnjeva (3 obuhvaćaju acne comedonica) te po 8 stupnjeva za prsiše i leđa. S obzirom na veliku mogućnost kombinacija i varijacija za svaku regiju, danas se sve manje koristi jer je prekomplikirana za svakodnevnu primjenu.

Kombinacijom procjene težine akni na temelju fotografija, opisa i broja promjena na zahvaćenom području dolazi se do točnije procjene težine bolesti. Temeljem toga došlo se do nove podjele - The Combined Acne Severity Classification (123) - na tri kategorije:

1. blagi oblik acne vulgaris: manje od 20 komedona, ili manje od 15 upalnih promjena, ili ukupni broj promjena manji od 30;
2. umjereno teški oblik: 20-100 komedona, ili 15-50 upalnih promjena, ili ukupan broj promjena od 30-125;
3. teški oblik: više od 5 cističnih promjena, ili više od 100 komedona, ili ukupan broj upalnih



promjena veći od 50, ili ukupan broj promjena veći od 125.

Također prilikom procjene težine bolesti treba uzeti u obzir trajnost upalnih promjena, prisustvo trajnog eritema, postojanja ožiljaka i hiperpigmentacija, postojanje sekrecije iz promjena, odgovor na dosadašnje terapije te psihološki utjecaj bolesti (124).

Acne vulgaris je bolest koja često ostavlja i trajne estetske posljedice u vidu ožiljaka koji mogu biti u razini kože, atrofični, hipertrofični pa sve do stvaranja keloida (125-127).

### **1.2.3. Liječenje**

Liječenje bolesti ovisi o kliničkom stadiju, a usmjereno je na glavne čimbenike u patogenezi bolesti – liječenje hiperseboreje, komedolizu ili keratinolizu i antiinflamatorno djelovanje.

Cilj liječenja je sprječavanje stvaranja ožiljaka, smanjenje trajanja bolesti i smanjenje psihološkog stresa koju bolest uzrokuje. Liječenje treba započeti što ranije. Uz lijekove, radi postizanja što boljeg rezultata liječenja, koriste se i kozmeceutici te odgovarajuća dekorativna ili kamuflažna kozmetika. U zadnje vrijeme sve više se posvećuje pažnja i podlogama u koje su uklopljene aktivne supstance kako bi se smanjila iritacija i poboljšala penetracija lijeka u kožu (128).

#### **Liječenje blagog oblika acne vulgaris**

Lokalni komedolitici su osnova liječenja akni. Smanjuju produkciju sebuma, smanjuju koheziju korneocita, smanjuju broj dezmosoma i agregaciju tonofilamenata, vežu molekule vode u stratum corneumu, aktiviraju stanice bazalne membrane i fibroblaste što sve zajedno dovodi do ekfolijacije stratum corneuma, a posljedično do smanjenog stvaranja komedona. Lokalni keratinolitici su salicilna kiselina, benzoil-peroksid, poli-hidroksi kiseline i alfa i beta-hidroksi kiseline. Primjena ovih lijekova može uzrokovati lokalnu iritaciju i fotosenzitivnost te se ne preporučuje njihovo korištenje duže od šest mjeseci.

Lokalni antibiotici djeluju protupalno mijenjajući metabolički put *Propionibacterium acne*. Najčešće se koriste lokalni pripravci klindamicina i eritromicina, a ponekad tetraciklina i metronidazola. Mogu biti u obliku alkoholnog losiona, gela ili kreme. Ne preporučuje se korištenje lokalnih antibiotika u kontinuitetu duže od šest do osam tjedana te se u slučaju nezadovoljavajućeg odgovora preporučuje prekid i uvođenje novih oblika terapija (83,126). S obzirom da nakon dugotrajne primjene dolazi do rezistencije na antibiotike, najčešće se koriste kombinirani pripravci s 2,5-5% benzoil-peroksidom (129). Benzoil-peroksid je antimikrobni lijek koji brže djeluje na supresiju *P. acnes* u usporedbi s lokalno primijenjenim antibiotikom. Za razliku od antibiotika nije primijećeno nastajanje rezistencije nakon duže

primjene. Benzoil-peroksid u kombinaciji s antibiotikom ima indirektni učinak na komedogenezu, uslijed supresijskog djelovanja na *P. acnes* te posljedično smanjivanje aktivacije imunog sustava koja potiče komedogenezu (83). Primjenjuje se u koncentracijama od 1% do 10%. Može se kombinirati i s lokalnim retinoidima.

Azelaična kiselina također se koristi u liječenju acne vulgaris. Djeluje na smanjivanje kolonizacije *P. acnes* na koži, ima blažu komedolitičku i protuupalnu aktivnost te kao kompetitivni inhibitor tirozinaze smanjuje stvaranje rezidualnih hiperpigmentacija.

Ciljno mjesto djelovanja lokalnih retinoida je mikrokomedon - prekursor acne vulgaris. Inhibiranjem formiranja mikrokomedona prevenira se stvaranje zrelog komedona i upalnih promjena. Retinoidi djeluju na epidermalnu hiperplaziju i dozrijevanje stanica te normaliziraju abnormalnu deskvamaciju, mijenjaju upalne procese djelovanjem na imunološki odgovor, medijatore upale i migraciju upalnih stanica (130,131).

Retinoidi poboljšavaju penetraciju tvari koje se primjenjuju u kombiniranoj terapiji kao što su antibiotici i benzoil-peroksid. Oni djeluju na permeabilnost kože djelujući na propustljivost površine barijere, smanjivanjem broja korneocita i slojeva epidermalnih stanica te ubrzavajući izmjenu stanica što dovodi do bolje penetracije i više koncentracije antibiotika u koži (132). Retinoidi slobodne masne kiseline u mikrokomedonu što dovodi do normaliziranja funkcionalne barijere u infundibulumu gdje lipaze *P. acnes* metaboliziraju trigliceride u slobodne masne kiseline i uzrokuju iritaciju. Tijekom terapije dolazi do značajnog smanjenja broja mikrokomedona, dok prekidom terapije dolazi do ponovnog povećanja broja što ukazuje na potrebu korištenja lokalnih retinoida i tijekom terapije održavanja. Nuspojave lokalnih retinoida su iritacija, eritem, deskvamacija, osjećaj pečenja i svrbeža. Najčešće primjenjivani lokalni retinoidi su adapalen, tretinoin, tazaroten i rjeđe isotretinoin.

### **Liječenje srednje teških i teških oblika acne vulgaris**

Kod srednje teških i teških oblika acne vulgaris koristi se lokalna terapija kao i kod blagog oblika uz uvođenje sistemne terapije antibioticima, retinoidima te antiandrogenima kod žena.

U slučaju izrazito teškog oblika acne fulminans uz uvođenje retinoida u početku terapije koriste se kortikosteroidi u dozi od 0,5-1 mg/kg/tt u trajanju od dva do četiri tjedna (83).

Primarna indikacija sistemnih antibiotika su srednje teški do teški oblik upalni oblici acne vulgaris. Oni djeluju na rast i metabolizam *Propionbacterium acnes* te djeluju protuupalno inhibirajući kemotaksiju neutrofila, funkciju makrofaga i produkciju citokina što dovodi do

smanjivanja broja bakterija koje sudjeluju u nastanku acne vulgaris (*Propionbacterium acnes* i *Staphylococcus epidermidis*). Tetraciklini također smanjuju produkciju prostaglandina, inhibiraju sintetaze dušikovog oksida i povećavaju ekspresiju dismutaze-superoksid enzima. Minociklin i doksiciklin inhibiraju stvaranje granuloma (83,133).

Od antibiotika se najčešće koriste eritromicin, doksiciklin, minociklin, tetraciklin, azitromicin te rjeđe limeciklin i oksitetraciklin. Poboljšanje se očekuje za šest tjedana do tri mjeseca, a terapija ne bi smjela trajati dulje od šest mjeseci. Antibiotici se ne bi smjeli koristiti u terapiji održavanja zbog razvoja antimikrobne rezistencije.

Hormonalna terapija se primjenjuje kod žena kao dodatak lokalnoj terapiji ili u kombinaciji s primjenom isotretinoina oralno. Početni odgovor na terapiju vidljiv je nakon najmanje tri mjeseca terapije.

Hormonalna terapija sastoji se od antiandrogena (ciproteron acetat, klormadinon acetat, spironolakton, drospirenon, desogestrel, flutamid), agensa koji blokiraju ovarijalnu i adrenalnu produkciju androgena (estrogeni, ciproteron acetat, gonadotropin oslobađajući hormon) i inhibitora enzima koji su uključeni u androgeni metabolizam u koži. Pojačana produkcija ovarijalnih ili adrenalnih androgena (visoka razina cirkulirajućeg slobodnog testosterona i DHEAS-a te niski globulin koji veže spolne hormone) očituje se pojavom akni koje nastupaju kasnije, traju duže i rezistentne su na terapiju, a često su i povezane s hirzuitizmom (134,135,136).

Sistemni retinoidi koriste se kod težeg nodularnog oblika acne vulgaris, kod acne vulgaris koje završavaju izraženijim ožiljcima, kod srednje teških i teških upalnih oblika acne vulgaris koje su rezistentne na provedenu terapiju. Djeluju tako da smanjuju veličinu i sekreciju sebacealnih žlijezda, normaliziraju folikularnu keratinizaciju i preveniraju nastanak novih komedona, indirektno smanjuju kolonizaciju *P. acnes* mijenjanjem folikularnog miljea i imaju protuupalno djelovanje. Za vrijeme terapije izlučivanje sebuma smanjuje se do 90%, a do ponovnog porasta dolazi po prekidu terapije (137). Tijekom terapije dolazi prvo do regresije pustuloznih promjena, a zatim nodusa i papula. Prva poboljšanja vidljiva su nakon mjesec do dva od početka terapije (138). Doze koje se primjenjuju su 0,3-1 mg/kg/tt, a terapija se provodi do ukupne kumulativne doze od 120-150 mg/kg/tt.

Tijekom terapije sistemnim retinoidima javljaju se uobičajene nuspojave koje su poput suhoće usan, suhoće kože i sluznica te povremeno suhoće konjunktive (83). Opisane su mialgije, glavobolje, smetnje noćnog vida, porast lipida i transaminaza u serumu (139). Retinoidi imaju teratogeno djelovanje te je pri uvođenju sistemske terapije retinoidima

obavezan negativan test na trudnoću uz paralelno uvođenje, najčešće, oralnih kontraceptiva koji se koriste i šest tjedana nakon provedene terapije retinoidima (140). Također postoje studije o djelovanju isotretinoina na psihički status bolesnika te studije koje opovrgavaju takvo djelovanje (141,142,143,144). Isotretinoin je kemijski sličan vitaminu A koji oksidacijom prelazi u retinoičnu kiselinu. Visoke doze vitamina A mogu uzrokovati neurološke i mentalne poteškoće kao što su smetnje vida, dvoslike, glavobolje, smanjeno zanimanje za aktivnosti, umor, smetnje koncentracije, konfuznost, pojačanu agresivnost, promjene ličnosti, depresiju i psihotične simptome. Sve poteškoće nestaju prestankom uzimanja A vitamina (145,146,147). Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) 2005. godine izdala je preporuke vezane za propisivanje i praćenje bolesnika na terapiji isotretinoinom (148). Posebnu pozornost trebalo bi posvetiti psihičkom stanju bolesnika te u slučaju pojave neželjenih simptoma odlučiti o eventualnom prekidu terapije i uputiti bolesnika psihijatru. Po potrebi isotretinoin se može nastaviti uzimati uz uvođenje adekvatne psihijatrijske terapije (149). Zbog smanjivanje rizika od trudnoće za vrijeme uzimanja isotretinoina pokrenut je iPLEDGE program praćenja propisivanja lijeka. iPLEDGE je program distribucije isotretinoina u Sjedinjenim Američkim Državama kojim se registriraju bolesnici, liječnici i ljekarnici koji koriste, prepisuju i izaju isotretinoin.

Terapija sistemnim retinoidima može se ponoviti najranije tri mjeseca nakon prekida prethodnog ciklusa. Ponovna pojava acne vulgaris nakon provedene terapije nije rijetka te oko 62% bolesnika tijekom trogodišnjeg praćenja ponovno ima acne vulgaris. Relaps bolesti češći je kod žena i bolesnika koji su terapiju započeli uzimati prije šesnaeste godine života (150).

### **Liječenje ožiljaka**

Većini bolesnika nakon provedene terapije i regresije acne vulgaris zaostaje neki oblik ožiljnih promjena. Najčešće su to rezidualne hiperpigmentacije, a kao posljedica srednje teških do teških acne vulgaris nastaju atrofični ili hipertrofični ožiljci, a ponekad i keloidi. Veličina i opseg ožiljnih promjena ovise o težini i trajanju bolesti, ali i o sklonosti bolesnika da reagiraju ožiljcima. Kod bolesnika koji reagiraju ožiljcima, imunološki odgovor na upalu je specifičan, u početku slabo aktivan, da bi se cijeljenjem promjena povećavao i bivao sve aktivniji. Kod osoba koje ne reagiraju ožiljcima nađen je izražen aktivan, imunološki nespecifični odgovor (samo nekoliko memorijskih T limfocita) koji se smanjuje cijeljenjem promjena (151).

Atrofični ožiljci mogu biti:

- manji od 2 mm, duboki do dubljih slojeva dermisa ili subkutisa, fibrozni, u obliku slova V („ice pick“);
- veliki do 4 mm, plitki, fibrozni, u obliku kratera, kosih stranica i ravnog dna;
- plitki ovalni ožiljci, veličine 4-5 mm.

Manji ožiljci mogu se tretirati kemijskim i laserskim pilinzima, microneedlingom ili dermoabrazijom (152,153). Kemijski pilinzi rade se salicilnom, glikolnom, piruvičnom i triklor octenom kiselinom. Laserski pilinzi mogu biti ablativni s CO2 laserom i Erbium Yag laserom, a neablativni s Nd:Yag laserom. Ice pick ožiljci odstranjuju se operativno u cijelosti. Veći atrofični ožiljci liječe se subkutanom incizijom (subscizijom) te zatim aplikacijom kolagena ili hijaluronske kiseline.

Keloidi se liječe provođenjem krioterapije te aplikacijom depo pripravaka kortikosteroida. Rezidualne hiperpigmentacije mogu nestati i bez tretmana, a ukoliko je potreban tretman provode se kemijski pilinzi te lokalna aplikacija 2-4% hidrokinona, tretinoin i azelaična kiselina (154,155).

### 1.3. DERMATITIS SEBORRHOICA

Seboroički dermatitis je kronična upala seboroičkih područja kože koja se temelji na prisutnosti *Malassezia spp.* u zdravoj koži i odsutnosti patogenog micelijskog oblika *Malassezia* kvasaca. Može se pojaviti već u dojenačkoj dobi, a nešto je češći kod muškaraca (156). Seboroički dermatitis se prema istraživanjima u različitim populacijama i rasama, javlja u oko 11-50% populacije (157,158,159), a promjene su najizraženije u tridesetim i četrdesetim godinama života (125). U etiologiji su značajni: genetska predispozicija, jer se nasljeđuje autosomno dominantno, promjena tonusa autonomnog živčanog sustava, emocionalna uzbuđenja, hormonalne promjene, patološki i jatrogeni utjecaji (160).

#### 1.3.1. Etiopatogeneza

Patogeneza seboroičkog dermatitisa nije u potpunosti istražena, a postoje i kontroverze u njenoj klasifikaciji u skupinu gljivičnih bolesti ili upalnih bolesti, etiopatogeneze povezane sa psorijazom. Prema jednoj teoriji bolest uzrokuju *Malassezia spp.* kvasci i temelji se na nalazu njihove prisutnosti u zahvaćenoj koži i terapijskom odgovoru na antifungalna sredstva. Po drugoj teoriji *Malassezia* je slučajni nalaz na primarnoj upalnoj dermatitozi koja je rezultirala deskvamacijom i upalom u epidermisu, kao u psorijazi. Prijelaz *M. furfur* u svoj patogeni oblik, mogao bi biti povezan s imunološkim odgovorom, upalom i reakcijom na metabolite koji proizvode *Malassezia spp.*, a uključujući oleinsku kiselinu, malesezin i indol-3-karbaldehid (161).

Važan čimbenik je iritacija kože uslijed prisustva mikroorganizama i njihovih raspadnih produkata, promjena u sastavu sebuma, mehaničkog podražaja te gljiva iz roda *Malassezia spp.* čiji lipidni sloj potiče stvaranje proupalnih citokina u keratinocitima i dovodi do upale (162). Seboreja se javlja kod povišenih vrijednosti androgena u krvi. Hiperandrogenemija se javlja kod bolesti adrenalnog korteksa – adrenogenitalni sindrom, adrenalni adenom i tumori, kod sindroma policističnih jajnika i tumora jajnika, Cushingovog sindroma (hipofizna i ekstra-hipofizna produkcija ACTH) i kod XYY genotipa. Androgeni mogu biti i uneseni u organizam uzimanjem anaboličkih steroida, primjenom testosterona i progestina (163). Na sekreciju sebuma također djeluje hormon rasta i insulin-like faktor rasta.

Seboroički dermatitis je češći kod imunokompromitiranih bolesnika kao što su oni s HIV-om / AIDS-om (164,165), bolesnici primatelji presađenih organa (166,167) i bolesnici s limfomom (168). Učestalost kod pacijenata s HIV-om kreće se od 30% do 83% (169).

Seboroički dermatitis je također povezan s neurološkim poremećajima i psihijatrijskim

bolestima, uključujući Parkinsonovu bolest, parkinsonizam induciran neurolepticima (170,171), traumatsku ozljedu mozga, epilepsiju, paralizu živčanog sustava, ozljedu leđne moždine i depresiju (172), kronični alkoholni pankreatitis, virus hepatitisa C te u bolesnika s kongenitalnim poremećajima kao što je Downov sindrom (156,173). Kortikosteroidi, trankvilizatori i sintetički gestageni te terapija psoralenom i ultraljubičastom (PUVA) može uzrokovati pojačano izlučivanje sebuma i seboroički dermatitis (174).

### 1.3.2. Klinička slika

Promjenama su zahvaćena seboroička područja kože - vlasište, nazolabijalne i mentolabijalne brazde, nos, obrve i glabela, retroaurikulano, u području sternuma, interskapularno, ponekad i submamarna regija, poplitealne i kubitalne jame, a rjeđe periumbilikarno, ingvinalno i perianalno. U kliničkoj slici dominira pojava eritematoznih arela uz svrbež i deskvamaciju. Promjene su simetrične, uz sezonske varijacije - izraženije su tijekom zimskih mjeseci uz poboljšanja tijekom ljeta. Često je prisutna i sekundarna bakterijska infekcija, koja pojačava crvenilo i lokalnu iritaciju (174). U vlasištu nastaju oštro ograničeni areali veličine kovanice, blago eritematozni, uz pojavu difuzne ili lokalizirane deskvamacije koja može biti sitna, prašinasta ili uz pojavu adherentnih bijelo-žućkastih naslaga. Areali mogu konfluirati u veća područja, a uz rub vlasišta može se formirati eritematozni rub, uz naslage širine 1-2 cm (corona seborrhoica) (125,160). Seboroički dermatitis vlasišta jačeg intenziteta klinički je pa i histološki nekad teško razlikovati od psorijaze vlasišta. Takvi prijelazni slučajevi nazivaju se seboriasis. Ponekad se nađu žarišta okruglastog ili nepravilnog oblika veličine kovanice prekrivena naslagama bjelkastih ljuščica, koje se sjaje kao čestice azbesta, a ispod njih se nalazi crvena vlažna koža. Takve promjene označavaju se terminom pseudotinea amyantacea.

U retroaurikularnoj regiji relativno je česta sekundarna infekcija streptokokom što uzrokuje jači eritem, seroznu sekreciju, osjećaj pečenja i bolnosti (streptodermatitis retroauricularis).

Na licu u području obrva, nosa, brade, nasolabijalnim i mentolabijalnim brazdama, na očnim kapcima i na bradi dolazi do pojave oštro ograničenih crvenkastih žarišta uz pitirijaziformnu deskvamaciju, osjećaj pečenja i svrbeža (blepharitis marginalis) (175).

Dermatitis seborrhoica colli perstans je varijanta seboroičkog dermatitisa koja se javlja u žena na vratu u obliku tankih, svijetlosmeđih do žućkastih oštro omeđenih suhih naslaga koje se grebanjem teško skidaju. Na sternalnoj i u interskapularnoj regiji žarišta su najčešće okruglasta, ovalna ili oblika lista veličine kovanice, lagano infiltrirana i crvenkastožućkaste

boje (dermatitis seborrhoica mediothoracica "typus petaloides"). U naborima, aksilarno, submamarno, ingvinalno i anogenitalno obično se javlja difuznom, oštro ograničenom reakcijom s ljuštenjem i krustama, a u dubini nabora stvaraju se ragade. Tijek bolesti je kroničan s remisijama i egzacerbacijama. Češće počinje u vlasištu, a kasnije i na drugim lokalizacijama.

Dijagnoza se obično postavlja na temelju kliničke slike. Mikološkom obradom često se nađe *Malasezia* spp.

U diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir one dermatoze koje su karakterizirane pojavom eritematoznih žarišta koja se na površini ljušte: na vlasištu prvenstveno psorijaza, na licu rozaceja, diskoidni lupus eritematodes i pemfigus seboroides, na trupu pityriasis rosea, eritrazma, kontaktni i atopijski dermatitis (156,176).

Neki lijekovi (griseofulvin, etionamid, buspiron, haloperidol, klorpromazin, IL-2, interferon, metildopa, psoraleni) i dodatci prehrani (piridoksin, cink, niacin i riboflavin) mogu inducirati dermatitis sličan seboroičkom dermatitisu (177,178).



Slika 6. Dermatitis seborrhoica



### 1.3.3. Liječenje

Terapija je obično dugotrajna, usmjerena na uklanjanje znakova bolesti, ublažavanje povezanih simptoma (osobito svrbeža) i održavanja remisije dugotrajnom terapijom. Budući da glavni temeljni patogeni mehanizmi uključuju proliferaciju *Malassezie* spp., lokalnu iritaciju i upalu, u liječenju se najčešće koriste lokalna antimikotička (ketokonazol, bifonazol, mikonazol, flukonazol, ciklopiroks olamine) i protuupalna sredstva (kortikosteroidi) (179,180).

U primjeni su terapije katranima, litijev glukonatom / sukcinatom, sumporom (2-10%), salicilnom kiselinom (2-5%), resorcinom (0,5-3%), metronidazolom, ulje čajevca, selenijum sulfid i zink pirition (156, 181,182).

U težim oblicima primjenjuju se lokalno imunomodulatori (inhibitori kalcineurina) (183,184).

Sistemna terapija antimikoticima i retinoidima primjenjuje se samo kod jako proširenih promjena i u slučajevima kod kojih nema odgovara na lokalno liječenje (156,185).

U prehrani treba izbjegavati koncentrirane ugljikohidrate, masti i jake začine.

## 1.4. KVALITETA ŽIVOTA

Proučavanje kvalitete života u posljednjim desetljećima dvadesetog stoljeća postala je dio medicine, sociologije, psihologije, filozofije, prava, političkih i drugih znanosti. Ona je primarno psihološki fenomen, odnosno vrsta generalnog stava prema vlastitom životu i njegovim područjima odnosno aspektima.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira kvalitetu života kao percepciju pozicije pojedinca u specifičnom kulturološkom, društvenom i okolišnom kontekstu (186).

Kvaliteta života definira se i kao sveukupno, opće blagostanje koje uključuje objektivne čimbenike i subjektivno vrednovanje fizičkog, materijalnog, socijalnog i emotivnog blagostanja, uključujući osobni razvoj i svrhovitu aktivnost, a sve promatrano kroz osobni sustav vrijednosti pojedinca (187).

Međunarodna skupina znanstvenika i istraživača "International Well - Being Group" definira kvalitetu života multidimenzionalno, pa kvalitetu čine životni standard, zdravlje, produktivnost, mogućnost ostvarivanja bliskih kontakata, sigurnost, pripadanja zajednici te osjećaj sigurnosti u budućnost. Kvaliteta života podrazumijeva objektivnu i subjektivnu komponentu. Objektivne mjere su normativni pokazatelji stvarnosti dok se subjektivnim mjerama ukazuje na razlike pojedinaca. Objektivni i subjektivni pokazatelji kvalitete života slabo povezani (188).

Subjektivna kvaliteta života uključuje sedam domena: materijalno blagostanje, emocionalno blagostanje, zdravlje, produktivnost, intimnost, sigurnost i zajednicu.

Objektivna komponenta uključuje kulturalno relevantne mjere objektivnog blagostanja - društvene, ekonomske i političke (189,190). Odnos objektivne i subjektivne kvalitete života nije linearan tj. promjene objektivnih čimbenika ne znače neminovno i promjene subjektivne komponente kvalitete života (191,192).

Kvaliteta života odražava individualno iskustvo i nasljeđe, uz razvoj i utjecaje okoline u kojoj je pojedinac živio (193).

Danas postoje četiri pristupa kvaliteti života. Prvi pristup zasniva se na potrebama – život postaje kvalitetan kroz mogućnost pojedinca da zadovolji svoje urođene i stečene potrebe. Svaki pojedinac ima svoje vlastite potrebe i svaki pojedinac ima više različitih potreba koje su u međusobnoj interakciji. Prema tom pristupu zdravlje ne mora nužno utjecati na kvalitetu života.

Drugi pristup je individualistički - kreće od pretpostavke da svaki pojedinac ima zacrtan cilj te što je bliži tom cilju ima višu kvalitetu života. Niti u ovom pristupu zdravlje nije ključno

za kvalitetu života.

Treći je egzistencijalistički pristup – filozofski pristup koji kao osnovne postavke uzima etička pitanja.

Četvrti pristup govori o kvaliteti života kao pojmu vezanom za zdravlje - život pojedinca je kvalitetan ako je funkcionalan, odnosno koristan. U ovom pristupu zdravlje se promatra kao stanje u kojem pojedinac može optimalno obavljati svoje zadatke (6).

Kvaliteta života je multidimenzionalni pojam (psihološki status, seksualno funkcioniranje, svakodnevne aktivnosti i ekonomski status) i ako nam bolest priječi da uspješno funkcioniramo u bilo kojoj dimenziji, tada snižava kvalitetu života.

#### **1.4.1. Kvaliteta života i psihički status kod bolesnika s bolestima koje se manifestiraju na licu**

Kronične bolesti zahtijevaju prilagodbu što često znači potpunu promjenu životnih navika bolesnika, a to utječe na kvalitetu života. Mijenjanje navika, a često i životnih uloga, ima snažan utjecaj na psihičko stanje bolesnika i značajno snižava kvalitetu života (192).

Kožu tijela, a posebno kožu lica koristimo u komunikaciji s ostalim ljudima izražavajući njome individualne karakteristike kao što je spol, dob, uspjeh, pripadnost religiji, socijalni status, zdravlje i bolest. Izgled kože povezan je s očekivanim zdravljem ili bolešću pojedinca. Promjene na koži često se doživljavaju kao zarazne bolesti, kao bolesti povezane sa seksualno prenosivim bolestima, neodgovarajućim održavanjem higijene ili prljavštinom (194).

Promjene na koži lica koje su zbog svoje lokalizacije stalno izložene pogledu okoline, utječu na promjenu slike vlastitoga tijela te imaju specifičan utjecaj na kvalitetu života. Bolesnici nisu fizički ograničeni u kretanju ili radu, nego su problemi prvenstveno vezani za izgled.

Promjene na koži lica imaju umjereno djelovanje na ukupno zdravlje, ali mogu značajno utjecati na narušavanje slike o sebi, samopouzdanje, mogu uzrokovati bijes, anksioznost i depresiju.

Unakažavajuće promjene na licu mogu značajno narušiti ukupno emocionalno blagostanje osobe i mogu doprinijeti smanjenom socijalnom funkcioniranju oboljele osobe, njenoj produktivnost na poslu i/ili školi i samopoštovanju. Posebno je značajno objektivno prepoznavanje aspekata života koji su pogođeni kroničnim promjenama kože lica i učinka tih promjena na funkcioniranje povezano s težinom bolesti (3).

### **Acne vulgaris**

Jedan od najvećih problema koji se tretiraju u psihodematologiji jest psihološki problem bolesnika s acne vulgaris. Acne vulgaris zbog svoje lokalizacije, duljine trajanja bolesti, trajnih posljedica u obliku ožiljaka i dobi bolesnika, osobne percepcije onoga što je normalno te premorbidne osobnosti, mogu dovesti do poremećaja u psihološkom statusu i kvaliteti života bolesnika (195).

Promjene kvalitete života ne ovise o spolu i dobi bolesnika. Acne vulgaris nalaze se najčešće na izloženim dijelovima tijela te su stalno izložene pogledima okoline, lako se uočavaju te mogu kod okoline stvoriti odbojnost. Bolesnici mogu promijeniti subjektivni doživljaj vlastitog tijela, gubiti samopouzdanje te razviti osjećaje ljutnje, srama, uz izbjegavanja socijalnih kontakata. Bolesnik može razviti psihološki problem kao reakciju na svoje stanje u vidu smanjenog samopoštovanja, otežanog uspostavljanja socijalnog kontakta, gubitka koncentracije, društvenih fobija, depresije ili anksioznosti, ljutnje te dovesti do smanjenja kvalitete život (196,197). U usporedbi s drugim bolestima kože, kod bolesnika s acne vulgaris uočeno je pogoršanje emocionalnog, socijalnog i psihološkog statusa jednako kao kod bolesnika s težim kroničnim bolestima. Acne vulgaris utječu na socijalne i funkcionalne sposobnosti; bolesnici teže nalaze posao te su duže nezaposleni u odnosu na one bez akni, a mlađi bolesnici se osjećaju isključenima i stigmatiziranim u društvu svojih vršnjaka (198). Sve to kod bolesnika može djelovati kao kronični stresni podražaj te utjecati na daljnje pogoršanje bolesti. Težina kliničke slike kod acne vulgaris nema utjecaja na kvalitetu života. Bolesnici s blagim do srednje teškim oblikom bolesti mogu imati značajno narušenu kvalitetu života (199), a svako poboljšanje tijekom liječenja značajno može doprinijeti kvaliteti života (200).

### **Rosacea**

Zbog ponavljajućeg karaktera rozaceje, često nezadovoljavajućih rezultata liječenja i kozmetičkog problema, bolest uzrokuje negativno psihosocijalno funkcioniranje. Bolesnici s rozacejom su manje zadovoljni svojim životima, subjektivno imaju osjećaj da imaju slabu društvenu potporu, simptomi bolesti su naglašeni, imaju poteškoća u funkcioniranju u svakodnevnom životu, smatraju da su lošijeg općeg zdravstvenog stanja i imaju višu razinu anksioznosti i depresije. Razina anksioznosti i depresije, kao i socijalna integracija pokazali su se kao prediktori zadovoljstva životom (201).

Kod bolesnika s izraženijim promjenama na koži lica, mlađe životne dobi, procjena kvalitete života je snižena uz izraženiju želju za participiranjem u troškovima liječenja koja se

smanjuje s trajanjem bolesti i povišenjem dobi bolesnika (202).

Učinak liječenja rozaceje na kvalitetu života sličan je utjecaju kroničnih rana, vitiligu i profesionalnom kontaktnom dermatitisu (203).

Bolesnici s rozacejom opterećeni su emocionalnim i socijalnim stigmama. Prema istraživanju provedenom na 4945 bolesnika koje je trajalo 14 godina, nađena je značajna povezanost konzumacije alkohola i rizika nastanka rozaceje u žena (204). Zbog crvenila lica i fimatoznog nosa bolesnici s rozacejom i kada ne konzumiraju alkohol često bivaju proglašavani kroničnim konzumentima alkohola što može izazvati osjećaj manje vrijednosti i nedostatka samopouzdanja (205). Oni mogu osjećati uznemirenost, frustriranost, sramotu ili tjeskobu vezanu za crvenilo lica u socijalnim kontaktima. Ta anksioznost može progredirati u poremećaj panike ili se u izraženijim oblicima razviti do socijalne fobije (1,206).

U istraživanju Američkog nacionalnog centra za rozaceju 75% ispitanika smatra kako bolest smanjuje njihovo samopouzdanje i samopoštovanje. Više od 65% izjavilo je da su osjećali nelagodu ili frustracije uzrokovane crvenilom kože i papulpustulama. Oko 35% osjećalo se bespomoćno, 25% imalo je depresiju i 18 % osjećalo se izoliranim (207).

Poremećeni socijalni kontakti su uobičajen nalaz (208). Upotreba dekorativne i kamuflažne kozmetike može značajno poboljšati sliku o sebi i kvalitetu života (209).

### **Dermatitis seborrhoica**

Seboroički dermatitis zbog čestih egzacerbacija može imati velik utjecaj na kvalitetu života. Iako je bolest učestala, istraživanja vezana za njen utjecaj na kvalitetu života su oskudna. Postoje samo ograničeni podaci o psihološkim posljedicama seboreje što je iznenađujuće s obzirom na veliku prevalenciju bolesti, njenu vidljivost i potencijalno unakažavajuća svojstva, a sve to može rezultirati sociofobnim tendencijama, problemima u komunikaciji, izbjegavanjem drugih ljudi i socijalnim povlačenjem (208). Prema istraživanjima mlađa populacija, ženski spol i promjene u vlasištu bile su značajno povezane s višim DLQI-om odnosno smanjenom kvalitetom života (210,211).

U istraživanju provedenom na više od 3000 bolesnika seboroični dermatitis imao je značajno negativan utjecaj na kvalitetu života. Bolesnici s promjenama u vlasištu imali su znatno bolju kvalitetu života nego ispitanici sa seboroičnim dermatitisom na licu i bolesnici s promjenama i na licu i u vlasištu. Žene, mlađi pacijenti i ispitanici s višom razinom obrazovanja bili su više pogođeni od ostalih pacijenata (212). U ispitivanju kvalitete života, depresije i anksioznosti kod bolesnika sa seboroičkim dermatitisom uočeno je da u 50% bolesnika

kvaliteta života blago smanjena ili nije smanjena, dok je u drugoj polovici kvaliteta života bila smanjena srednje do značajno. Razine anksioznosti i depresije bile su više u bolesnika sa seboroičnim dermatitisom te je vidljiv poremećaj u kvaliteti života. Također, postojala je pozitivna korelacija između razine anksioznosti i depresije. Prema tim rezultatima, identificiranje psiholoških simptoma bolesti i rješavanje ovih simptoma su važni i za povećanje kvalitete života pacijenata i dobivanje dobrog odgovora na liječenje (213). Razumijevanje utjecaja bolesti na kvalitetu života bolesnika, razumijevanje terapije i odnos bolesnika prema provođenju terapije može značajno unaprijediti liječenje (214). Bolesnike je važno upozoriti i na moguće kratkotrajno pogoršanje kvalitete života u početku terapije zbog prolaznih nuspojava lijekova (suhoća kože, iritacija). Isto tako, poboljšanje kliničke slike bolesnika prema nekim autorima dovodi do značajnog poboljšanja psihičkog stanja svih bolesnika (215,216), samo nekih (217,218), ili izostanak poboljšanja kod svih bolesnika (214,219).

Samoprocjena stanja bolesti često se ne podudara s težinom kliničke slike. Ona je često teža od kliničke objektivne evaluacije dermatologa što dovodi do činjenice da i klinički blaži oblik bolesti može znatno opteretiti bolesnika (220). Prema nekim istraživanjima bolesnici s aknama pokazivali su statistički značajno veću anksioznost i depresiju od bolesnika s tumorima i drugim dermatološkim bolestima (221,222).

Primjenom standardiziranih kvantitativnih psihometrijskih upitnika možemo steći uvid u način na koji bolesnici doživljavaju svoju bolest te koliko ona utječe na kvalitetu života, kao i na pojavu simptoma depresije i anksioznosti. Praćenje kvalitete života i psihičkog stanja bolesnika adekvatnim psihološkim testovima koji se provode prije, za vrijeme i nakon terapije može pomoći u planiranju optimalne individualne terapije (83, 223).

Primarne psihijatrijske bolesti također mogu egzacerbirati stavljanjem fokusa na kožne promjene, a neki lijekovi kao antikonvulzivi, neuroleptici i antimanici mogu uzrokovati akneiformne erupcije (224).

## **1.5. STRES KOD KRONIČNIH BOLESTI KOŽE**

Moguća povezanost emocionalnog stresa, stresnih životnih događaja i tijeka raznih bolesti kože istražuje se duže vrijeme. Kliničko iskustvo, anegdotalna opažanja i nekontrolirane serije slučajeva, podupiru ovo mišljenje. Uloga stresnih događaja u psorijazi, alopeciji areati, atopijskom dermatitisu i urtikariji istražena je i dokumentirana dok utjecaj stresa na druge bolesti nije dovoljno istražen (225).

Stres predstavlja stanje u kojem je poremećena unutrašnja (psihofiziološka) ravnoteža organizma i zahtijeva ulaganje dodatnih napora radi prilagodbe, a pretjerano napreže adaptacijske sposobnosti organizma (226). Pretpostavlja se da psihički stres koji nadilazi ili iscrpljuje psihičke obrambene mehanizme utječe na autonomni živčani sustav i endokrinu regulaciju, prodire na somatski plan i remeti funkcije različitih tkiva i organa, među kojima i imunološki sustav. Visoka razina psihološkog stresa može biti povezana s narušenom imunološkom ravnotežom. Rezultati pojedinih istraživanja pokazuju da izlaganje stresnim podražajima u razdoblju dužem od šest mjeseci može dovesti do psihosomatskih poremećaja (7). Pretpostavlja se da osobine ličnosti, stilovi suočavanja sa stresnim događajima u životu te percipirana socijalna podrška sudjeluju u vezi između stresnih događaja i psihološke percepcije stresa. Uz genetsku sklonost određenoj bolesti, određena konstelacija osobina ličnosti, uz percipirani stres, može povećati vjerojatnost za obolijevanje ili težinu bolesti (227).

Mehanizam djelovanja stresa na pogoršanje acne vulgaris temelji se na hipotezi da emocionalni stres uzrokuje oslobađanje stresnih hormona (glukokortikoida i androgena) te supresiju imunološkog mehanizma koji dovodi do proliferacije *Propionibacterium acnes* (122,228).

Sustavi uključeni u stresni odgovor su simpatičko-adrenalno-medularni sustav i hipotalamičko-pituitarno-adrenokortikalni sustav. Limbički sustav čine hipotalamus i susjedna subkortikalna područja (locus coeruleus i hipokampus) te predstavljaju središnji sustav u adaptaciji i neuroendokrinom i emocionalnom odgovoru na stres. Hipotalamus se smatra eferentnim izdankom mozga koji prima informacije s periferije, integrira ih te usklađuje funkcioniranje simpatikusa i endokrine sekrecije. Hipotalamus je ishodište vlakana autonomnog živčanog sustava, pri čemu vlakna simpatičkog dijela imaju sjedište u stražnjem dijelu hipotalamusa, a parasimpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava u prednjem dijelu hipotalamusa. Hipotalamus djeluje kao jedinstveni sustav s hipofizom koja je središnja žlijezda regulacije svih endokrinih funkcija, a kontrolira njezinu sekreciju lučenjem faktora za oslobađanje kortikotropina (229). Djelovanje stresa na organizam odvija

se humoralnim i neuralnim putem. Pod utjecajem hipofize u krv se luče hormoni u iz ostalih endokrinih žlijezda. Medijator koji djeluje na hipotalamus uzrokuje da neuroendokrine stanice hipotalamusa oslobađaju faktor za oslobađanje kortikotropina (CRF, engl. corticotropin-releasing factor) koji djeluje na pituitarnu žlijezdu te ona oslobađa adrenokortikotropni hormon (ACTH, engl. adrenocorticotropic hormone). ACTH uzrokuje lučenje kortikosteroida, uglavnom kortizola i kortikosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. Neuralnim putem vlakna autonomnog živčanog sustava izravno podražuju brojne unutrašnje organe i tako mijenjaju njihovu aktivnost. Pod utjecajem simpatičkog podražaja srž nadbubrežne žlijezde luči kateholamine (noradrenalin i adrenalin) koji putem krvi djeluju na unutrašnje organe. Neuralni i humoralni lanac djelovanja u stalnom su međuodnosu i dovode do mnogobrojnih organskih promjena pod utjecajem stresa (228). Nakon indukcije imunološkog odgovora antigenom, leukociti prenose signale lučenjem imunotransmitera (citokina, interferona- $\gamma$ , faktora nekroze tumora i interleukina) u ostale dijelove imunološkog sustava, ali i u mozak i neuroendokrine organe. Povratna sprega regulacije imunološkog sustava i hipotalamo-pituitarnog kompleksa i autonomnog živčanog sustava uspostavlja se putem imunotransmitera (230). Psihoneuroimunološka istraživanja upućuju na dvosmjernu komunikaciju središnjeg živčanog i imunološkog sustava. Time se objašnjava utjecaj stresa na imunitet i sudjelovanje imunološkog sustava u reakciji na stres (229). Utjecaj stresa na nastanak acne vulgaris proučava se duže vrijeme. Studije pokazuju da 55% bolesnika s aknama ima iskustvo pogoršanja kliničke slike nakon emocionalnog stresa s prosječnim latentnim razdobljem od dva dana (228). Smatra se da stres ima važnu ulogu u nagloj pojavi acne vulgaris nakon puberteta. Novija istraživanja upućuju na to da su lojne žlijezde uključene u neuroendokrinsku funkciju i odgovor na stres. Melanokortini (hormon koji stimulira melanocyte i adrenokortikotropni hormon) i hormon koji oslobađa kortikotropin (kao odgovor na fiziološki stres) vežu se na receptore unutar lojnih žlijezda kako bi stimulirali proizvodnju sebuma. (231-235), a faktor rasta sličan inzulinu može potaknuti lipogenezu u sebacealnim žlijezdama (235,236).

U ispitivanjima utjecaja stresa na nastanak rozaceje nađeno je da su bolesnici u razdoblju prije javljanja prvih simptoma bolesti, usporedno s osobama iz kontrolne skupine, doživjeli veći broj kritičnih životnih događaja. Intenzitet stresa koji proizlazi iz broja kritičnih životnih događaja, znatno je veći kod bolesnih ljudi u odnosu na kontrolnu skupinu. U bolesnika s rozacejom emocije koje proizlaze iz osobne procjene primarne stresne situacije dovode do pogoršanje simptoma bolesti (237). Emocionalni stres može izazvati ili pogoršati navale vidljivog crvenila što utječe na samopouzdanje. Crvenilo je povezano s anksioznošću,



izbjegavanjem društvenih kontakata i emocionalnim patnjama (238).

U prospektivnom istraživanju utjecaja stresa na seboroički dermatitis provedenom na 82 ispitanika potvrđeno je zapažanje da egzacerbaciji bolesti često prethodi stresni događaj i da izraženija reaktivnost na stres ima lošiju prognozu. Kod bolesnika s promjenama na licu češće je zapažena depresija, a prisutna anksioznosti je otegotna okolnost (239). Pogoršanju seboroičkog dermatitsa često prethodi emocionalni stres, umor i depresija (225). U studiji provedenoj na 2159 bolesnika većina je primijetila pogoršanje seboroičkog dermatitsa nakon razdoblja anksioznosti, a promjene su bile znatno češće izražene kod bolesnika radne dobi (240).

## **2. SVRHA RADA**

### **HIPOTEZA**

1. Indikatori psihološkog stanja bolesnika prognostički su značajniji za tumačenje kvalitete života u odnosu na kliničku sliku.
2. Psihološki indikatori biti će značajni prediktori ukupne kvalitete života od kliničkih i fizičkih indikatora.

### **CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

#### **OPĆI CILJ:**

Cilj istraživanja je ispitati prediktivnu važnost kliničkih, fizičkih i psiholoških indikatora bolesti na ukupnu kvalitetu života bolesnika s promjenama na koži lica.

#### **SPECIFIČNI CILJEVI:**

1. Ispitati odnos i značajnost različitih indikatora bolesti u objašnjenju ukupne kvalitete života
2. Ispitati multidimenzionalno opću i za bolest specifičnu kvalitetu života te utvrditi stupanj povezanosti različitih mjera

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Ispitanici

U istraživanju su sudjelovala 182 ispitanika, pacijenata oboljelih od dermatoloških bolesti: rozaceje, acne vulgaris i seboroičnog dermatitisa koji dolaze na pregled u Kliniku za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre Milosrdnice u Zagrebu. Od toga je njih 60 imalo dijagnozu rozaceje, 70 dijagnozu acne vulgaris, a 52 ispitanika imala su dijagnozu seboroičnog dermatitisa. U istraživanju je sudjelovalo 56 ispitanika (30.8%) i 126 ispitanica (69.2%), raspona dobi od 15 do 80 godina, s prosječnom dobi  $M=38.62$  ( $SD=20.18$ ).

#### 3.2. Instrumenti

1. **Upitnik općih podataka o ispitaniku.** Ovaj upitnik konstruiran je za potrebe istraživanja. Sadržava podatke o spolu, dobi, obrazovanju, povijesti bolesti te postojanju drugih kroničnih bolesti

2. **Dermatološki klinički upitnik.** Dermatološki klinički upitnik korišten je za procjenu specifičnih karakteristika bolesti, a sastoji se od pitanja vezanih uz lokalizaciju dermatoloških promjena, tip kože, trajanje bolesti i kliničku procjenu težine bolesti te terapiju.

3. **Indeks osobne kvalitete života (PWI, engl. The Personal Wellbeing Index Scale)** - Korišten je za procjenu opće kvalitete života. Skala se sastoji od sedam čestica kojima se procjenjuje zadovoljstvo životom na svakoj od sedam domena kvalitete života (životni standard, zdravlje, životno postignuće, odnosi s bližnjima, osjećaj sigurnosti, prihvaćanje od strane okoline i sigurnost u budućnost). Sudionici za svaku domenu odgovaraju na skali od 11 točaka od 0 do 10 (pri čemu je 0 "sasvim nezadovoljan", a 10 "u potpunosti zadovoljan"). Radi jednostavnije usporedbe, rezultati se izražavaju na skali od 0-100. Svaka od domena može se interpretirati kao zasebna varijabla, dok prosječan rezultat na svim domenama predstavlja vrijednost indeksa osobne kvalitete života. Pouzdanost upitnika je dobra, Cronbach alpha nalazi se između vrijednosti od 0,70 do 0,85 (241,242).

4. **Dermatološki indeks kvalitete života (DLQI, engl. The Dermatology Life Quality Indeks)** - Ova skala korištena je pri procjeni specifične, dermatološke kvalitete života. Sastoji od šest subskala (ukupno 10 čestica) za procjenu ograničavajućeg djelovanja dermatološke bolesti u svakodnevnom životu bolesnika po pojedinim domenama tijekom

proteklog tjedna (simptomi i osjećaji, dnevne aktivnosti, slobodno vrijeme, posao/škola, osobni odnosi, tretman). Za svako pojedinačno pitanje ponuđene su višestruke mogućnosti odgovora (“vrlo mnogo”, “mного”, “malo”, “nimalo”, “ne odnosi se na moj slučaj”). Ukupni DLQI rezultat formira se kao suma rezultata za svako pojedinačno pitanje, a viši rezultat upućuje na veći utjecaj bolesti na kvalitetu života. Drugim riječima, ukupni rezultat kreće se u rasponu od 0 - odsustvo utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života, do 30 - maksimalan utjecaj dermatološke bolesti na kvalitetu života (specifičnije, rezultat u rasponu 0-1 upućuje na to da nema utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života, rezultat 2-5 upućuje na mali utjecaj, 6-10 na umjereni utjecaj, 11-20 na veliki utjecaj te u konačnici rezultat u rasponu 21-30 ukazuje na izrazito veliki utjecaj dermatološke bolesti na kvalitetu života oboljelog). Skala DQLI iznimno je važna u procjeni negativnog ograničavajućeg djelovanja dermatološke bolesti, a pouzdanost upitnika je dobra i kreće se u rasponu od 0,70 do 0,90 u različitim istraživanjima (193).

**5. Upitnik percepcije stresa (PSS, engl. The Perceived Stress Scale)** - Predstavlja upitnik korišten za procjenu doživljaja stresa osoba s dermatološkim bolestima. Skala mjeri stupanj subjektivnog stresa preko procjena pomanjkanja kontrole, osjećaja zasićenosti i nepredvidljivosti života, trima osnovnim komponentama doživljaja stresa. Sadrži 10 čestica na kojima sudionik odgovara na ljestvici Likertovog tipa od pet stupnjeva (od 0 - nikada do 4 - vrlo često). Ukupan rezultat dobiva se kao suma odgovora gdje veći rezultat upućuje na veću razinu percipiranog stresa. Pouzdanost upitnika je dobra, u rasponu od 0,84 do 0,86 (243).

### **3.3. Opis istraživanja**

Istraživanje je provedeno na Klinici za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu. Istraživanjem su bili obuhvaćeni bolesnici kojima je dijagnosticirana jedna od sljedećih dermatoloških bolesti koje se manifestiraju na licu: rozaceja, acne vulgaris ili seboroični dermatitis. Na prvom dermatološkom pregledu u trajanju od 20 minuta, pacijentu je, nakon anamneze, općeg i dermatološkog statusa postavljena dijagnoza te je liječnik procijenio težinu bolesti. Nakon postavljene dijagnoze, pacijenti su od liječnika dobili preporuke za potrebnu obradu i upute za liječenje. Također im je tijekom pregleda objašnjena preporučena njega kože, moguće neželjene reakcije lokalne terapije te potreba izbjegavanja čimbenika pogoršanja. Na kraju pregleda, pacijenti su bili upoznati s istraživanjem koje se provodi na Klinici te im je ponuđeno sudjelovanje u istraživanju. Usmeno im je objašnjen cilj i svrha istraživanja te im je naglašeno da je istraživanje u potpunosti anonimno i

dobrovoljno. Također, rečeno im je da mogu odustati od sudjelovanja u bilo kojem trenutku, bez ikakvog dodatnog objašnjenja. Isto tako, objašnjeno im je da odustajanje u tijeku istraživanja neće imati nikakvog utjecaja na njihovo daljnje liječenje. Prije početka ispunjavanja upitnika sudionici su zamoljeni da potpišu informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Vrijeme ispunjavanja upitnika nije bilo ograničeno, a u prosjeku je trajalo oko 15 minuta. Za to vrijeme liječnik je ispunjavao dermatološki klinički upitnik koji se sastojao od pitanja vezanih uz lokalizaciju dermatoloških promjena, tip kože, trajanje bolesti i kliničku procjenu težine bolesti te terapiju. Nakon ispunjavanja upitnika, sudionici su mogli razgovarati s liječnikom o svemu što ih zanima o istraživanju ukoliko su imali potrebu.

### **3.4. Statistička obrada rezultata**

Za statističku obradu podataka korišten je statistički program SPSS for Windows (inačica 23.0) (244).

Provjeren je normalitet distribucija ispitivanih varijabli Kolmogorov – Smirnovljevim testom (K-S test). Za potrebe inferencijalne statistike podaci su prezentirani u obliku aritmetičke sredine i standardne devijacije, a za ispitivanje razlika između dviju ili više skupina ispitanika korišteni su neparametrijski testovi: Pearsonov hi-kvadrat, Kruskal-Wallis test te Mann-Whitney U test. Za utvrđivanje stupnja povezanosti različitih mjera korišten je Pearsonov koeficijent korelacije. U svrhu ispitivanja odnosa i značajnosti različitih indikatora bolesti u objašnjenju ukupne kvalitete života bolesnika s dermatološkim bolestima provedena je hijerarhijska regresijska analiza.

### **3.5. Etička pitanja**

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC Sestre milosrdnice, kao i Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Ispitanici su prije potpisivanja pristanka o sudjelovanju u istraživanju bili upoznati sa svrhom i ciljem istraživanja koje je bilo objašnjeno napismeno. Ispitanici su se za sva pitanja i nedoumice prije početka ispunjavanja upitnika i tijekom ispunjavanja upitnika mogli obratiti autorici ove disertacije.

## **4. REZULTATI**

Prije same obrade rezultata provedeno je testiranje raspodjela rezultata s ciljem odabira adekvatnih statističkih metoda za obradu rezultata:

### Testiranje preduvjeta za korištenje parametrijskih postupaka

Provjereno je zadovoljavaju li varijable korištene u istraživanju (Indeks osobne kvalitete života - PWI, Dermatološki indeks kvalitete života - DLQI i njegove subskale te Skala percipiranog stresa - PSS) pretpostavki o normalnosti distribucije. U tu svrhu, proveden je Kolmogorov – Smirnovljev test te su provjereni indeksi asimetričnosti (eng. *Skewness*) i spljoštenosti (eng. *Kurtosis*), a rezultati su prikazani u Tablici 1.

Tablica 1. Vrijednosti Kolmogorov – Smirnovljeva testa te indeksi asimetričnosti i spljoštenosti upitnika PWI, DLQI i pripadajućih subskala te upitnika PSS

	K – S test	Indeks asimetričnosti	Indeks spljoštenosti
<b>PWI</b>	0,108**	-1,111	1,240
<b>PSS</b>	0,091**	-0,230	0,504
<b>DLQI:</b>			
<b>Ukupan rezultat</b>	0,179**	1,583	2,626
<b>Simptomi i osjećaji</b>	0,163**	0,500	-0,275
<b>Dnevne aktivnosti</b>	0,275**	1,579	2,355
<b>Slobodno vrijeme</b>	0,287**	1,947	4,387
<b>Posao/škola</b>	0,429**	2,182	3,828
<b>Osobni odnosi</b>	0,328**	2,209	5,823
<b>Tretman</b>	0,365 **	1,527	1,976

PWI – Indeks osobne kvalitete života; PSS – upitnik percepcije stresa; DLQI – Dermatološki indeks kvalitete života; \*\*  $p < 0,01$

Temeljem rezultata navedenog testa može se uočiti kako sve distribucije rezultata statistički značajno odstupaju od normalne distribucije. Međutim, pri odabiru statističkih postupaka u obzir se uzimaju i druge mjere koje također služe kao indikatori normalnosti distribucije. Jedna od tih mjera je i utvrđivanje koliko se podaci razlikuju od normalne raspodjele po

pitanju asimetrije i oblika. Prema tom kriteriju, distribucija se može smatrati normalnom ukoliko se koeficijent asimetričnosti distribucije (*skewness*) kreće u prihvatljivom rasponu od +/-3, a koeficijent spljoštenosti oblika distribucije (*kurtosis*) u rasponu od +/-10 (244). Unatoč tomu, u dijelu daljnjih analiza koristit će se neparametrijski testovi, budući da se Leveneov test za testiranje homogenosti varijance pokazao značajnim kod gotovo svih varijabli, a kod svake će biti navedeno kojim testom je provedena.

### Deskriptivna analiza

Ukupno su ispitana 182 sudionika. 56 (30,8%) ih je muškog spola, a 126 (69,2%) ženskog spola. Od toga 12 ispitanika (6,9%) posjeduje nižu stručnu spremu, 89 (51,4%) srednju stručnu spremu, 23 (13,3%) višu stručnu spremu, dok je 49 (28,3%) sudionika izvijestilo kako ima visoku stručnu spremu. Od ukupno 182 sudionika, 60 je oboljelih od rosaceje, 70 sudionika ima dijagnosticirane akne, dok 52 sudionika ima seboroični dermatitis. U Tablici 2 prikazani su deskriptivni podaci za varijablu dob.

Tablica 2. Deskriptivna statistika za varijablu dob (N=172)

Dob ispitanika		Skupina sudionika			K-W test
		Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica	
N		57	68	47	109,17** (0,000)
M		55,54	20,65	44,11	
SD		16,095	3,313	17,878	
C		59	21	46	
Min - Max		23 - 80	15 - 32	18 - 74	
Mann-Whitney U (p)	Rosacea	-			
	Akne	< 0,001	-		
	Dermatitis seborrhoica	<0,01	<0,001	-	

N = broj ispitanika; M = Aritmetička sredina; SD = Standardna devijacija; C = Medijan; Min = Najmanji postignuti rezultat; Max = Najveći postignuti rezultat; K-W test = Kruskal Wallis test; \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$

Utvrđena je statistički značajna razlika u dobi s obzirom na bolest, pri čemu su oboljeli od rozaceje najstariji, potom slijede oboljeli od seboroičnog dermatitisa te konačno oboljeli od

acne vulgaris. Post-hoc analiza potvrdila je postojanje razlika između sve tri skupine sudionika.

Kliničke varijable, odnosno varijable koje uključuju karakteristike bolesti, u ovom istraživanju predstavljaju kategorijalne varijable, stoga su deskriptivni podaci prikazani u obliku frekvencija u sljedećim tablicama.

Tablica 3. Frekvencije varijable Prvi posjet dermatologu s vrijednošću hi-kvadrata za testiranje razlika između skupina sudionika (N=180)

Prvi posjet dermatologu	Skupina sudionika			Ukupno	$\chi^2$ (p)
	Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica		
Da	14	18	19	51	2,909 (0,233)
Ne	46	51	32	129	

$\chi^2$  = hi-kvadrat; \* = p <0,05, \*\* = p <0,01

Kao što je vidljivo iz Tablice 3, 129 pacijenata (71,7%) je prethodno već posjetilo dermatologa, dok je 51 pacijent (28,3%) prvi put posjetio dermatologa. Razlika između skupina bolesti nije se pokazala statistički značajnom, u sve tri skupine većina je već bila kod dermatologa.

Tablica 4. Frekvencije varijable Prethodne terapije s vrijednošću hi-kvadrata za testiranje razlika između skupina sudionika (N=180)

Prethodne terapije	Skupina sudionika			Ukupno	$\chi^2$ (p)
	Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica		
Da	30	35	12	77	11,63** (0,003)
Ne	28	35	40	103	

$\chi^2$  = hi-kvadrat; \* = p <0,05, \*\* = p <0,01



Od ukupno 180 ispitanika, njih 77 (42,8%) prethodno je koristilo neku terapiju, dok 103 pacijenta (57,2%) nisu uzimala terapiju za dermatološku bolest. Uz to, pronađena je statistički značajna razlika između skupina bolesti te se pokazalo kako je u skupini oboljelih od seboroičnog dermatitisa najmanji broj bolesnika koji su prethodno uzimali terapiju (u odnosu na oboljele od rozaceje i acne vulgaris među kojima je više bolesnika koji su prethodno uzimali neku terapiju)

Tablica 5. Deskriptivna statistika za varijablu trajanje bolesti (N=179)

Trajanje bolesti (godine)		Skupina sudionika			K-W test
		Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica	
N		57	70	52	17,506** (0,000)
M		<b>4,82</b>	<b>2,80</b>	<b>2,73</b>	
SD		4,477	1,741	3,049	
C		3	2	1	
Min - Max		1 - 20	1 - 10	1 - 16	
<b>Mann-Whitney U (p)</b>	<b>Rosacea</b>	-			
	<b>Acne vulgaris</b>	< 0,01	-		
	<b>Dermatitis seborrhoica</b>	<0,001	<0,05	-	

N = broj ispitanika; M = Aritmetička sredina; SD = Standardna devijacija; C = Medijan; Min = Najmanji postignuti rezultat; Max = Najveći postignuti rezultat; K-W test = Kruskal Wallis test; \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$

Pronađena je značajna razlika u duljini trajanja bolesti te se pokazalo kako oboljeli od rozaceje imaju najduže prosječno trajanje bolesti, zatim slijede oboljeli od acne vulgaris, a onda oboljeli od seboroičnog dermatitisa, što je potvrđeno post-hoc analizom.

U tablicama 6 – 8 prikazana je raspodjela ispitanika prema stupnju težine bolesti za svaku skupinu posebno.

Tablica 6. Frekvencije varijable Klinička procjena težine bolesti u skupini oboljelih od rosaceae (N=58)

	<b>Klinička procjena težine bolesti</b>				
<b>Vrsta oboljenja</b>	1. eritemato-teleangiektatička rosacea	2. papulozna rosacea	3. papulopustulozna rosacea	4. rinofima	5. oftalmička rosacea
Rosacea	26 (44,8%)	16 (27,6%)	6 (10,4%)	10 (17,2%)	0

U ovoj skupini, najveći broj ispitanika imao je kliničku procjenu: eritematoteleangiektatička rozacea. U skupini nije bilo bolesnika s promjenama na očima.

Tablica 7. Frekvencije varijable Klinička procjena težine bolesti u skupini oboljelih od acne vulgaris (N=70)

	<b>Klinička procjena težine bolesti</b>			
<b>Vrsta oboljenja</b>	1. komedonalne acne	2.papulozne acne	3. papulopustulozne acne	4.acne conglobata
Acne vulgaris	28 (40,0%)	18 (25,7%)	19 (27,1%)	5 (7,2%)

Najveći broj ispitanika u ovoj skupini imao je komedonalne aKne (40%), a najmanje su zabilježene acne conglobata (svega u 5 ispitanika)

Tablica 8. Frekvencije varijable Klinička procjena težine bolesti u skupini oboljelih od seboroičnog dermatitisa (N=52)

	<b>Klinička procjena težine bolesti</b>		
<b>Vrsta oboljenja</b>	1. blaži dermatitis seborrhoica lica ili vlasišta	2 Dermatitis seborrhoica izražen na cijelom licu	3. Dermatitis seborrhoica lica i vlasišta
<b>Dermatitis seborrhoica</b>	31 (59,6%)	16 (30,8)	5 (9,6%)

U ovoj skupini, najveći broj ispitanika (oko 60%) imao je kliničku procjenu težine bolesti: blaži dermatitis seborrhoica lica ili vlasišta.

Tablica 9. Povezanost kliničke procjene težine bolesti, opće kvalitete života, dermatološke kvalitete života i doživljaja stresa u skupini oboljelih od rozaceje

<b>Rosacea</b>	<b>Klinička procjena težine bolesti</b>	<b>PWI</b>	<b>DLQI</b>
<b>PWI</b>	0,050	-	
<b>DLQI</b>	0,027	-0,148	-
<b>PSS</b>	-0,011	<b>-0,347**</b>	<b>0,297*</b>

Nije pronađena značajna povezanost kliničke procjene težine bolesti s varijablama opće i dermatološke kvalitete života te doživljaja stresa. Međutim, pronađena je niska, ali statistički značajna, pozitivna povezanost između dermatološke kvalitete života (DLQI) koja pokazuje utjecaj dermatološke bolesti na kvalitetu života i stresa, što znači da bolesnici s višim razinama stresa imaju u prosjeku i veći utjecaj bolesti na kvalitetu života. Zatim, pronađena je značajna negativna povezanost opće kvalitete života i doživljaja stresa u smislu da što je veća razina stresa manja je opća kvaliteta života.

Tablica 10. Povezanost kliničke procjene težine bolesti, opće kvalitete života, dermatološke kvalitete života i doživljaja stresa u skupini oboljelih od acne vulgaris

<b>Acne vulgaris</b>	<b>Klinička procjena težine bolesti</b>	<b>PWI</b>	<b>DLQI</b>
<b>PWI</b>	0,029	-	
<b>DLQI</b>	0,095	<b>-0,272*</b>	-
<b>PSS</b>	-0,112	<b>-0,449**</b>	0,218

Kao ni u skupini oboljelih od rozaceje, niti u skupini oboljelih od acne vulgaris nije pronađena značajna povezanost kliničke procjene težine bolesti s varijablama opće i dermatološke kvalitete života te doživljaja stresa. Ponovno je pronađena statistički značajna negativna povezanost doživljaja stresa s općom kvalitetom života, kao i u skupini oboljelih od rozaceje, ali ne i povezanost stresa i dermatološke kvalitete života.

Tablica 11. Povezanost kliničke procjene težine bolesti, opće kvalitete života, dermatološke kvalitete života i doživljaja stresa u skupini oboljelih od seboroičnog dermatitisa

Seboroični dermatitis	Klinička procjena težine bolesti	PWI	DLQI
PWI	0,006	-	
DLQI	<b>0,324*</b>	<b>-0,292*</b>	-
PSS	0,160	<b>-0,483**</b>	<b>0,521**</b>

U skupini oboljelih od seboroičnog dermatitisa pronađena je statistički značajna pozitivna povezanost između kliničke procjene težine bolesti i dermatološke kvalitete života, što ukazuje da viši stupanj težine bolesti ima veći utjecaj na kvalitetu života. Kao i u drugim skupinama, i u ovoj je pronađena statistički značajna negativna povezanost doživljaja stresa s općom i dermatološkom kvalitetom života.

Tablica 12. Frekvencije varijable Tip kože po Frizpatriku (N=181)

Tip kože po Frizpatriku	Skupina sudionika			Ukupno	K-W test (p)
	Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica		
I	9	5	6	20	1,026 (0,599)
II	22	31	17	70	
III	26	33	26	85	
IV	2	1	3	6	

K-W test = Kruskal Wallis test; \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$

U Tablici 12 nalaze se deskriptivni podaci za varijablu Tip kože po Frizpatriku. Razlika u pripadnosti pojedinom tipu kože nije se pokazala statistički značajno s obzirom na skupinu dermatološke bolesti

Tablica 13. Frekvencije varijabli Boja kože, Prirodna boja kose i Boja očiju zajedno s vrijednostima hi-kvadrata za testiranje razlika između skupina

	Skupina sudionika			Ukupno	$\chi^2$ (p)
	Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica		
<b>Boja kože</b>					
Jako svijetla	9	6	4	19	3,880 (0,693)
Svijetla	29	43	27	99	
Lagano tamna	21	20	20	61	
Tamna	1	1	1	3	
<b>Prirodna boja kose</b>					
Crvena	1	1	2	4	5,211 (0,517)
Plava	12	15	9	36	
Smeđa	33	41	36	110	
Tamnospmeđa, crna	14	13	5	32	
<b>Boja očiju</b>					
Plava	13	16	11	40	2,192 (0,700)
Zelena	9	16	13	38	
Smeđa	38	38	28	104	

$\chi^2$  = hi-kvadrat; \* = p <0,05, \*\* = p <0,01

U Tablici 13 prikazani su deskriptivni podaci u obliku frekvencija za varijable boja kože, prirodna boja kose i boja očiju. Usto, prikazane su vrijednosti hi-kvadrat testa za svaku varijablu s obzirom na ispitanu skupinu sudionika. Niti jedna vrijednost hi-kvadrat testa iz Tablice 13 nije statistički značajna što govori da se ispitane skupine ne razlikuju po ovim obilježjima.

Tablica 14. Frekvencije varijable Lokalizacija dermatoloških promjena s vrijednošću hi-kvadrata za testiranje razlika između skupina sudionika (N=181)

Lokalizacija promjena	Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica	Ukupno	Fisher (p)
Vlasište	0	0	8	8	23,75** (0,000)
Lateralno	0	5	3	8	
Medijalno	24	28	23	75	
Cijelo lice	35	37	18	90	

Fisher = Fisherov egzaktni test; \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$

U svrhu utvrđivanja razlika između dermatološke bolesti i lokalizacije dermatoloških promjena (korišten je Fisherov egzaktni test, budući da je u šest polja tablice očekivana frekvencija manja od 5). Pronađena je statistički značajna razlika u lokalizaciji dermatoloških promjena između različitih dermatoloških bolesti kao što je i očekivano.

Tablica 15. Frekvencije varijable *Demodex f.* s vrijednošću hi-kvadrat testa za testiranje razlika između skupina sudionika (N=107)

Demodex f.	Skupina sudionika			Ukupno	$\chi^2$ (p)
	Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica		
Pozitivan	34	0	8	42	22,260
Negativan	21	0	44	65	(0,000)

$\chi^2$  = hi-kvadrat; \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$

Pronađena je značajna razlika u prisutnosti *Demodex f.* kod oboljelih od dermatoloških bolesti. Kao što je vidljivo iz Tablice 15, oboljeli od rozaceje češće su pozitivni na *Demodex f.* u odnosu na oboljele od seboroičnog dermatitisa.

Tablica 16. Frekvencije varijable *Malassezia* spp. s vrijednošću hi-kvadrat testa za testiranje razlika između skupina sudionika (N=107)

<i>Malassezia</i> sp.	Skupina sudionika			Ukupno	$\chi^2$ (p)
	Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica		
Pozitivan	13	0	13	26	0,000
Negativan	41	0	39	80	(1,000)

$\chi^2$  = hi-kvadrat; \* = p <0,05, \*\* = p <0,01

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prisutnosti *Malassezia* spp. kod oboljelih od rozaceje i seboroičnog dermatitisa. U obje je skupine podjednako više negativnih nalaza.

Tablica 17. Prisutnost kronične bolesti po skupinama i vrijednost hi-kvadrat testa za testiranje razlika između skupina sudionika (N=181)

Kronična bolest	Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica	Ukupno	$\chi^2$ (p)
Da	23	4	12	39	20,5**
Ne	37	66	39	142	(0,000)

$\chi^2$  = hi-kvadrat; \* = p <0,05, \*\* = p <0,01

Za testiranje razlika između dermatološke bolesti i prisutnosti kroničnih bolesti korišten je hi-kvadrat test. Rezultati su pokazali kako postoji statistički značajna razlika u prisutnosti kroničnih bolesti između triju skupina oboljelih od dermatoloških bolesti. Kronične bolesti su najčešće prisutne u skupini oboljelih od rozaceje, a najmanje u skupini s acne vulgaris.

Istraživanjem su prikupljeni i anamnestički podatci o postojanju promjena na koži kod članova obitelji bolesnika. Rezultati su prikazani u sljedećoj tablici.

Tablica 18. Frekvencije varijable Promjene na koži lica u obitelji s vrijednošću hi-kvadrata za testiranje razlika između skupina sudionika (N=182)

Promjene na koži lica u obitelji	Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica	Ukupno	$\chi^2$ (p)
DA	22	54	13	89	38,69**
NE	38	16	39	93	(0,000)

$\chi^2$  = hi-kvadrat; \* = p <0,05, \*\* = p <0,01

U svrhu testiranja razlika između dermatološke bolesti te promjena na koži lica kod članova uže i šire obitelji oboljeloga korišten je hi-kvadrat test. Rezultati su pokazali kako postoji statistički značajna razlika u učestalosti promjena na koži lica u obitelji oboljelog između triju skupina oboljelih od dermatoloških bolesti. Kod bolesnika s acne vulgaris češće su promjene na koži lica u obitelji.

### **Kvaliteta života**

U sljedećim tablicama prikazani su rezultati ispitivanja opće i dermatološke kvalitete života. Prikazana je deskriptivna statistika za mjere korištene u istraživanju: vrijednosti aritmetičkih sredina (M), pripadajuće standardne devijacije (SD), medijan, odnosno, centralna vrijednost (C) te najmanji (Min) i najveći (Max) postignuti rezultat. Također, proveden je Kruskal-Wallis test za utvrđivanje razlika između varijabli, a budući da varijabla Skupina sudionika sadrži tri razine, prikazani su rezultati post-hoc analize u svrhu testiranja razlika između različitih razina za one varijable koje su se pokazale statistički značajnima.



**Opća kvaliteta života**

Tablica 19. Deskriptivna statistika za varijablu Subjektivna kvaliteta života (PWI)

		Skupina sudionika			K-W test
		Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica	
<b>PWI - Ukupan rezultat</b>	N	58	70	51	17,725** (0,000)
	M	69,69	80,39	71,60	
	SD	16,075	13,605	20,533	
	C	71,43	84,29	74,29	
	Min - Max	24,29 - 100,00	31,43 - 98,57	11,43 - 100,00	
Mann-Whitney U (p)	Rosacea	-			
	Akne	< 0,001	-		
	Dermatitis seborrhoica	0,372	<0,05	-	
<b>Materijalni standard</b>	M	66,90	78,00	66,86	7,937* (0,019)
	SD	24,581	17,329	26,114	
	C	60,00	80,00	70,00	
	Min - Max	0 – 100,00	30,00 - 100,00	0-100,00	
Mann-Whitney U (p)	Rosacea	-			
	Akne	<0,05	-		
	Dermatitis seborrhoica	0,929	<0,05	-	
<b>Zdravlje</b>	M	59,48	79,43	65,88	19,326** (0,000)
	SD	28,061	17,100	26,920	
	C	60,00	80,00	80,00	
	Min - Max	0 – 100,00	20,00- 100,00	0 – 100,00	
Mann-Whitney U (p)	Rosacea	-			
	Akne	<0,001	-		
	Dermatitis seborrhoica	0,223	<0,01	-	

<b>Postignuća</b>	M	71,72	76,00	73,92	2,102 (0,350)
	SD	20,099	19,956	23,071	
	C	80,00	80,00	80,00	
	Min - Max	20,00-100,00	0 -100,00	20,00- 100,00	
<b>Odnosi s bližnjima</b>	M	82,59	86,57	80,98	2,405 (0,300)
	SD	16,813	15,961	21,000	
	C	90,00	90,00	90,00	
	Min - Max	40,00-100,00	20,00- 100,00	30,00 – 100,00	
<b>Osjećaj sigurnosti</b>	M	74,66	81,43	73,14	4,800 (0,091)
	SD	22,573	19,802	24,534	
	C	80,00	90,00	80,00	
	Min - Max	20,00 - 100,00	0 – 100,00	0 -100,00	
<b>Pripadnost zajednici</b>	M	73,96	85,57	75,88	7,962* (0,019)
	SD	23,540	16,736	26,319	
	C	80,00	90,00	90,00	
	Min - Max	30,00 – 100,00	30,00- 100,00	10,00- 100,00	
Mann-Whitney U (p)	Rosacea	-			
	Akne	<0,01	-		
	Dermatitis seborrhoica	0,631	0,054	-	
<b>Sigurnost u budućnost</b>	M	59,43	75,71	64,509	15,812** (0,000)
	SD	23,631	18,223	26,556	
	C	68,50	80,00	60,00	
	Min - Max	0 - 100,00	30,00 – 100,00	0 -100,00	
Mann-Whitney U (p)	Rosacea	-			
	Akne	<0,001	-		
	Dermatitis seborrhoica	0,362	<0,05	-	

N = broj ispitanika; M = Aritmetička sredina; SD = Standardna devijacija; C = Medijan; Min = Najmanji postignuti rezultat; Max = Najveći postignuti rezultat; K-W test = Kruskal Wallis test; \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$

U Tablici 19 prikazani su deskriptivni podaci za Indeks osobne kvalitete života, zajedno s vrijednostima Kruskal-Wallisovog testa za testiranje razlika između skupina. Uočeno je kako sudionici postižu rezultate koji su unutar očekivanog normativnog raspona (prosječne vrijednosti između 60 i 80). Također, provjereno je postojanje razlika u subjektivnoj kvaliteti života s obzirom na vrstu oboljenja:

→ Pronađena je statistički značajna razlika u ukupnom rezultatu postignutom na skali PWI, a post-hoc analizom potvrđeno je postojanje značajnih razlika u kvaliteti života između oboljelih od rozaceje i acne vulgaris te između oboljelih od seboroičnog dermatitisa i acne vulgaris. Oboljeli od akne postižu značajno više rezultate od oboljelih od rozaceje i seboroičnog dermatitisa. Razlika u kvaliteti života između oboljelih od rozaceje i seboroičnog dermatitisa nije se pokazala statistički značajnom.

→ Analizom po domenama, pronađena je značajna razlika u domenama Materijalni standard, Zdravlje, Pripadnost zajednici i Sigurnost u budućnost, pri čemu se značajno razlikuju oboljeli od akni od oboljelih od rozaceje i seboroičnog dermatitisa, dok se razlika između oboljelih od rozaceje i seboroičnog dermatitisa nije pokazala statistički značajnom.

**Dermatološka kvaliteta života**

Tablica 20. Deskriptivna statistika za ukupan rezultat i subskale dermatološke kvalitete života (DLQI)

DLQI		Skupina sudionika			K-W test
		Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica	
<b>DLQI ukupan rezultat (N=178)</b>	N	56	70	52	5,143 (0,076)
	M	6,41	4,70	7,50	
	SD	5,917	4,041	6,635	
	C	5	4	5,50	
	Min - Max	0 - 28	0 - 22	0 - 25	
<b>DLQI subskala simptomi i osjećaji (N=181)</b>	M	2,78	2,01	2,69	7,646* (0,022)
	SD	1,858	1,291	1,710	
	C	3	2	3	
	Min - Max	0 - 6	0 - 6	0 - 6	
	Rosacea	-			
Mann-Whitney U (p)	Akne	<0,05	-		
	Dermatitis seborrhoica	0,971	<0,05	-	
<b>DLQI subskala dnevne aktivnosti (N=178)</b>	M	1,16	0,81	1,33	3,674 (0,159)
	SD	1,424	1,179	1,630	
	C	1	0	1	
	Min - Max	0 - 6	0 - 5	0 - 6	
<b>DLQI subskala slobodno vrijeme (N=180)</b>	M	0,90	0,76	1,08	1,262 (0,532)
	SD	1,224	1,221	1,557	
	C	1	0	0	
	Min - Max	0 - 6	0 - 6	0 - 6	
<b>DLQI subskala posao/škola (N=163)</b>	M	0,42	0,17	0,77	10,062** (0,007)
	SD	0,832	0,490	1,159	
	C	0	0	0	
	Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 3	

	Rosacea	-			
Mann-Whitney U (p)	Akne	0,063	-		
	Dermatitis seborrhoica	0,149	<0,01	-	
<b>DLQI subskala osobni odnosi (N=174)</b>	M	0,80	0,52	0,84	1,063 (0,588)
	SD	1,380	0,815	1,218	
	C	0	0	0	
	Min - Max	0 - 6	0 - 3	0 - 4	
<b>DLQI subskala tretman (N=175)</b>	M	0,43	0,43	0,77	2,826 (0,243)
	SD	0,599	0,633	1,002	
	C	0	0	0	
	Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 3	

N = broj ispitanika; M = Aritmetička sredina; SD = Standardna devijacija; C = Medijan; Min = Najmanji postignuti rezultat; Max = Najveći postignuti rezultat; K-W test = Kruskal Wallis test; \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$

Nije utvrđena značajna razlika u ukupnom indeksu dermatološke kvalitete života između ispitivanih skupina.

Iz Tablice 20. vidljivo je da sudionici postižu najviše vrijednosti na dimenziji Simptomi i osjećaji, dok najniže rezultate postižu na dimenziji Posao/škola. Rezultati su pokazali kako postoji statistički značajna razlika u subskalama Simptomi i osjećaji te Posao/škola između dermatoloških bolesti, a post-hoc analizom utvrđeno je kako razlika postoji između oboljelih od acne vulgaris i rozaceje te između oboljelih od acne vulgaris i seboroičnog dermatitisa, dok ne postoji statistički značajna razlika između oboljelih od rozaceje i seboroičnog dermatitisa. Oboljeli od acne vulgaris postižu značajno niže rezultate na subskalama Simptomi i osjećaji te Posao/škola od oboljelih od rozaceje i seboroičnog dermatitisa, što označava nižu razinu ograničavajućeg djelovanja dermatološke bolesti na svakodnevni život oboljelih od acne vulgaris, u odnosu na druge ispitane bolesti.

Prema uputama autora upitnika DLQI, ukupni rezultat na upitniku se može prikazati i u kategorijama prema utjecaju dermatološke bolesti na kvalitetu života pojedinca. Rezultat u rasponu 0-1 upućuje na to da nema utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života, rezultat 2-5 upućuje na mali utjecaj, 6-10 na umjereni utjecaj, 11-20 na veliki utjecaj te u konačnici

rezultat u rasponu 21-30 ukazuje na izrazito veliki utjecaj dermatološke bolesti na kvalitetu života oboljelog. U sljedećoj tablici je prikazana raspodjela po skupinama bolesti i utjecaja.

Tablica 21. Kategorije utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života oboljelog

Kategorije	Raspon rezultata	Skupina sudionika			K-W test (p)
		Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica	
		N (%)			
Nema utjecaja	0-1	10 (17,9%)	12 (17,1%)	10 (19,2%)	6,177* (0,046)
Mali utjecaj	2-5	19 (33,9%)	39 (55,7%)	16 (30,8%)	
Umjereni utjecaj	6-10	17 (30,4%)	15 (21,4%)	11 (21,2%)	
Veliki utjecaj	11-20	7 (12,5%)	3 (4,3%)	11 (21,2%)	
Izrazito veliki utjecaj	21-30	3 (5,4%)	1 (1,4%)	4 (7,7%)	
Mann-Whitney U (p)	Rosacea	-			
	Acne vulgaris	0,05	-		
	Dermatitis seborrhoica	0,607	0,025	-	

K-W test = Kruskal Wallis test; \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$

Kada je u pitanju ukupni rezultat dermatološke kvalitete života, rezultati pokazuju kako najveći broj ispitanika (30,8%) pripada skupini umjerenog utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života. Međutim, 19,2% sudionika spada u skupinu u kojoj nema utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života, dok jednak broj oboljelih (21,2%) pripada skupinama umjerenog i velikog utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života. Daljnjom provjerom utvrđeno je kako postoji statistički značajna razlika u utjecaju dermatološke bolesti na kvalitetu života s obzirom na dermatološku bolest, pri čemu se oboljeli od acne vulgaris značajno razlikuju od oboljelih od rozaceje i oboljelih od seboroičnog dermatitisa, i to na način da oboljeli od acne vulgaris značajno više pripadaju skupinama bez utjecaja i malog utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života, te značajno rjeđe pripadaju skupinama umjerenog, velikog i izrazito velikog utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života u odnosu na druga ispitane bolesti.

Nadalje, provjerena je povezanost između kategorija utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života oboljelog i kliničke procjene težine bolesti za svaku skupinu bolesti. Kod oboljelih od rozaceje utvrđen je Spearmanov koeficijent korelacije od 0,02 ( $p > 0,05$ ). Na uzorku pacijenata oboljelih od acne vulgaris pronađen je Spearmanov koeficijent korelacije od 0,12 ( $p > 0,05$ ), dok je jedino kod oboljelih od seboroičnog dermatitisa utvrđena statistički značajna povezanost između kategorija utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života oboljelog i kliničke procjene težine bolesti ( $\rho = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ).

## Stres

Tablica 22. Deskriptivna statistika za varijablu Stres (PSS) (N=180)

PSS	Skupina sudionika			K-W test (p)
	Rosacea	Acne vulgaris	Dermatitis seborrhoica	
<b>N</b>	58	70	52	2,158 (0,340)
<b>M</b>	19,62	19,60	21,15	
<b>SD</b>	6,252	7,206	6,661	
<b>C</b>	20,50	20	21	
<b>Min - Max</b>	1 - 31	3 - 39	2 - 36	

N = broj ispitanika; M = Aritmetička sredina; SD = Standardna devijacija; C = Medijan; Min = Najmanji postignuti rezultat; Max = Najveći postignuti rezultat; K-W test = Kruskal Wallis test; \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$

Što se tiče percipiranog doživljaja stresa ispitanika, smatra se da normativna vrijednost aritmetičke sredine za zdravu populaciju iznosi  $M=13$  (243). Iz tablice je vidljivo da se aritmetičke sredine kreću u rasponu od  $M=19,62$  do  $M= 21,15$ , što pokazuje kako većina ispitanika doživljava povišenu razinu stresa. Također, testirane su razlike u razini percipiranog stresa između tri skupine bolesti, ali nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina u razini doživljenog stresa.

**Razlike u kvaliteti života i doživljaju stresa prema spolu**

Tablica 23. Vrijednosti t-testa, stupnjevi slobode i razina rizika za testiranje spolnih razlika u općoj kvaliteti života i doživljaju stresa

	<b>t</b>	<b>ss</b>	<b>p</b>
<b>Indeks osobne kvalitete života (PWI)</b>	0,283	177	0,778
Materijalni standard	0,217	177	0,828
Zdravlje	-0,126	177	0,900
Postignuća	0,421	177	0,674
Bliski odnosi	1,389	177	0,166
Sigurnost	0,981	178	0,328
Pripadnost zajednici	-0,363	178	0,717
Sigurnost u budućnost	-0,138	178	0,890

t=t-test; ss=stupnjevi slobode; p=razina rizika

Korištenjem t-testa za nezavisne uzorke ispitane su spolne razlike u subjektivnoj kvaliteti života i subskalama te doživljaju stresa. Rezultati ukazuju na postojanje statistički značajne razlike s obzirom na spol u doživljenoj razini stresa, pri čemu vrijedi da žene postižu značajno višu razinu doživljenog stresa u odnosu na muškarce. Subjektivna kvaliteta života, kao ni njezine domene, nije se pokazala statistički značajnim s obzirom na spol.

Tablica 24. Vrijednosti t-testa, stupnjevi slobode i razina rizika za testiranje spolnih razlika u dermatološkoj kvaliteti života

	<b>t</b>	<b>ss</b>	<b>p</b>
<b>DLQI Ukupan rezultat</b>	-4,400	155,634	<b>0,000</b>
Simptomi i osjećaji	-3,507	135,778	<b>0,001</b>
Dnevne aktivnosti	-3,586	139,418	<b>0,000</b>
Slobodno vrijeme	-4,025	172,977	<b>0,000</b>
Posao/škola	-1,785	128,255	0,077
Osobni odnosi	-3,047	149,403	<b>0,003</b>
Tretman	-1,686	159,143	0,094
<b>PSS</b>	-3,510	178	<b>0,001</b>

t=t-test; ss=stupnjevi slobode; p=razina rizika



Rezultati ukazuju na postojanje statistički značajne razlike s obzirom na spol u ukupnom rezultatu na upitniku DLQI, subskalama Simptomi i osjećaji, Dnevne aktivnosti, Slobodno vrijeme i Osobni odnosi, pri čemu za sve navedene varijable vrijedi da žene postižu značajno nižu dermatološku kvalitetu života u odnosu na muškarce.

### **Povezanost različitih čimbenika s kvalitetom života i doživljajem stresa osoba oboljelih od dermatoloških bolesti**

Ovim istraživanjem želio se utvrditi stupanj povezanosti različitih mjera. U tu svrhu izračunati su koeficijenti korelacije između sociodemografskih varijabli (spol, dob i razina obrazovanja), varijabli vezanih uz karakteristike bolesti (vrsta oboljenja, trajanje i klinička procjena težine bolesti) i Dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI), Skale percipiranog stresa (PSS) te Indeksa osobne kvalitete života (PWI).

U Tablici 25 vidljivo je da se od sociodemografskih karakteristika spol pokazao statistički značajno pozitivno povezan s percipiranom razinom stresa, ukupnom dermatološkom kvalitetom života i gotovo svim subskalama ovog upitnika (osim subskala Posao/škola i Tretman), i to u smjeru da je kod žena prisutna niža dermatološka kvaliteta života. Nadalje, pronađena je statistički značajna negativna korelacija ukupne subjektivne kvalitete života (PWI) i dobi. Očekivano, kvaliteta života negativno je povezana i s dermatološkom kvalitetom života i njezinim domenama te doživljajem stresa.

Tablica 25. Koeficijenti korelacije mjerenih varijabli

	Spol	Dob	Obrazovanje	Trajanje bolesti	PWI	PSS	DLQI	Simptomi i osjećaji	Dnevne aktivnosti	Slobodno vrijeme	Posao /škola	Osobni odnosi
<b>Dob</b>	-0,107	-										
<b>Obrazovanje</b>	0,013	-0,080	-									
<b>Trajanje bolesti</b>	-0,147*	0,272**	-0,022	-								
<b>PWI</b>	-0,021	<b>-0,343**</b>	0,094	-0,104	-							
<b>PSS</b>	<b>0,254**</b>	0,005	-0,079	0,023	<b>-0,435**</b>	-						
<b>DLQI</b>	<b>0,267**</b>	0,056	-0,127	0,012	<b>-0,342**</b>	<b>0,302**</b>	-					
<b>Simptomi i osjećaji</b>	0,231**	0,083	-0,043	0,064	<b>-0,275**</b>	<b>0,347**</b>	0,780**	-				
<b>Dnevne aktivnosti</b>	0,234**	0,067	-0,116	-0,015	<b>-0,282**</b>	<b>0,160*</b>	0,874**	0,609**	-			
<b>Slobodno vrijeme</b>	0,237**	-0,008	-0,149	-0,010	<b>-0,196**</b>	<b>0,158*</b>	0,842**	0,517**	0,738**	-		
<b>Posao/škola</b>	0,130	0,092	-0,163*	0,049	<b>-0,313**</b>	<b>0,207**</b>	0,700**	0,376**	0,518**	0,470**	-	
<b>Osobni odnosi</b>	0,195**	0,044	-0,081	0,051	<b>-0,291**</b>	<b>0,196*</b>	0,820**	0,513**	0,692**	0,658**	0,553**	-
<b>Tretman</b>	0,109	0,013	-0,087	-0,052	<b>-0,276**</b>	<b>0,274**</b>	0,502**	0,277**	0,261**	0,346**	0,440**	0,354**

\*p&lt;0,05, \*\* p &lt; 0,01

## **Doprinos različitih čimbenika u objašnjavanju ukupne opće kvalitete života osoba oboljelih od dermatoloških bolesti**

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati odnos i značajnost različitih indikatora bolesti u objašnjenju ukupne kvalitete života bolesnika s dermatološkim bolestima. U tu svrhu provedena je hijerarhijska regresijska analiza, pri čemu je kao kriterijska varijabla odabrana vrijednost Indeksa osobne kvalitete života. Prije provedbe hijerarhijske regresijske analize, analizirane su korelacije između prediktora i kriterija.

Analiza je provedena u četiri bloka. Prvi blok prediktora činile su sociodemografske varijable (spol, dob i obrazovanje), a drugi blok prediktora kliničke varijable, odnosno, varijable vezane uz karakteristike bolesti (vrsta bolesti, tip kože po Frizpatriku, trajanje bolesti, prethodne terapije i prisutnost kroničnih bolesti). U trećem koraku dodana je varijabla Dermatološki indeks kvalitete života (DLQI) te naposljetku u četvrtom koraku Skala percipiranog stresa (PSS), budući da se pretpostavlja kako navedene varijable objašnjavaju dodatnu varijancu kvalitete života, nakon uvođenja sociodemografskih varijabli i kliničkih varijabli. Mjera percipiranog stresa (PSS) u analizu je uključena posljednja zbog najveće povezanosti s kriterijskom varijablom (PWI), na temelju čega se očekuje veći udio zajedničke varijance tog prediktora s kriterijem u odnosu na ostale, ranije uključene prediktore. Usto, korelacijska analiza ukazala je na postojanje statistički značajne korelacije između prediktora PSS i DLQI, zbog čega su navedeni prediktori svrstani u odvojene blokove. U drugom bloku prediktora nalaze se dvije dihotomne varijable koje se odnose na vrstu dermatološkog oboljenja (rozaceja i seboroični dermatitis), uz ostale kliničke varijable. Rezultati provedene hijerarhijske regresijske analize prikazani su u Tablici 26.

Tablica 26. Rezultati hijerarhijske regresijske analize za kriterij opća kvaliteta života

Prediktor	$\beta$	t	R	R <sup>2</sup>	$\Delta R^2$	F promjena
<b>1. blok</b>			<b>0,332</b>	<b>0,110</b>	<b>0,110</b>	<b>6.185</b>
Spol	-0,078	-1,010				
Dob	-0,322**	-4,155				
Obrazovanje	0,047	0,605				
<b>2. blok</b>			<b>0,353</b>	<b>0,125</b>	<b>0,015</b>	<b>0,402</b>
Spol	-0,087	-1,089				
Dob	-0,279*	-2,289				
Obrazovanje	0,031	0,393				
Rosacea	-0,062	-0,473				
Dermatitis seborrhoica	-0,044	-0,398				
Tip kože po Frizpatriku	-0,076	-0,944				
Trajanje bolesti	0,063	0,728				
Prethodne terapije	0,050	0,591				
Prisutnost kroničnih bolesti	0,063	0,711				
<b>3. blok</b>			<b>0,479</b>	<b>0,229</b>	<b>0,104</b>	<b>19,378</b>
Spol	0,012	0,150				
Dob	-0,342**	-2,956				
Obrazovanje	-0,027	-0,352				
Rosacea	0,053	0,418				
Dermatitis seborrhoica	0,093	0,857				
Tip kože po Frizpatriku	-0,069	-0,912				
Trajanje bolesti	0,058	0,714				
Prethodne terapije	-0,021	-0,260				
Prisutnost kroničnih bolesti	0,073	0,880				
DLQI	-0,363**	-4,402				
<b>4. blok</b>			<b>0,606</b>	<b>0,368</b>	<b>0,138</b>	<b>31,084</b>
Spol	0,095	1,301				
Dob	-0,346**	-3,295				
Obrazovanje	-0,045	-0,645				
Rosacea	0,050	0,437				
Dermatitis seborrhoica	0,124	1,254				

<b>Tip kože po Frizpatriku</b>	-0,077	-1,111				
<b>Trajanje bolesti</b>	0,077	1,036				
<b>Prethodne terapije</b>	-0,020	-0,275				
<b>Prisutnost kroničnih bolesti</b>	0,053	0,703				
<b>DLQI</b>	-0,280**	-3,667				
<b>PSS</b>	-0,398**	-5,575				

DLQI = Dermatološki indeks kvalitete života, PSS = Upitnik percepcije stresa; \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

Rezultati provedene hijerarhijske regresijske analize pokazuju da je prvi blok prediktora koji se odnosi na sociodemografske varijable (spol, dob i obrazovanje) objasnio 11,0% varijance kriterija opće kvalitete života ( $\Delta R=0,110$   $p<0,01$ ). Pri pregledu pojedinačnih doprinosa pojedinih varijabli utvrđeno je da se jedino dob pokazala značajnim prediktorom opće kvalitete života, odnosno, dobiveni negativni beta ponder za dob podrazumijeva da viša dob predviđa nižu opću kvalitetu života bolesnika oboljelih od dermatoloških bolesti. Drugi blok prediktora uključivao je kliničke varijable (vrsta dermatološke bolesti, klinička procjena težine bolesti i trajanje bolesti) te nije objasnio statistički značajan udio varijance. Nijedan beta ponder nije statistički značajan što ukazuje na nemogućnost predviđanja kvalitete života oboljelih od dermatoloških bolesti na temelju kliničkih varijabli.

Međutim, u trećem koraku je uveden Dermatološki indeks kvalitete života (DLQI), nakon čega je objašnjeno dodatnih, statistički značajnih 10,4% varijance ( $\Delta R=0,104$ ,  $p<0,01$ ). Dobiveni značajan negativni beta ponder za DLQI znači da niži rezultat na upitniku DLQI podrazumijeva višu opću kvalitetu života. S obzirom da viši rezultat na upitniku DLQI govori o većem negativnom djelovanju dermatološke bolesti na kvalitetu života oboljelih, pretpostavlja se kako viša dermatološka kvaliteta života predviđa i višu opću kvalitetu života.

Konačno, kada je u četvrtom koraku u analizu uvrštena varijabla stres kao prediktor, objašnjeno je dodatnih 13,8% varijance kriterija, što je ujedno i najveći udio zajedničke varijance. Beta koeficijent Skale percipiranog stresa iznosi  $\beta = -0,398$  ( $p<0,01$ ), što upućuje na to da percepcija nižeg doživljaja stresa predviđa višu opću kvalitetu života oboljelih. Ukupno, modelom je objašnjeno 36,8% varijance opće kvalitete života.

U sklopu modela može se uočiti prediktor koji u regresijskom modelu ima medijacijsku ulogu, a to je varijabla stres. Postojanje medijacije manifestira se kroz smanjenje u veličini beta pondera ili pak utvrđivanje neznačajnosti regresijskog koeficijenta za inicijalni prediktor, uz statistički značajan doprinos naknadno uvedenog prediktora (medijatora) za objašnjavanje

varijance kriterija. Iz tog razloga, medijacija može biti djelomična ili potpuna, a prethodno je potrebno utvrditi postojanje korelacije između inicijalnog prediktora te naknadno uvedenog prediktora. Potvrđivanje medijacije pruža vrijedne informacije o procesima koji se odvijaju između promatranih varijabli, odnosno, ukazuje na to da je odnos među varijablama takav da prediktor utječe na medijatorsku varijablu, koja uslijed toga utječe na kriterij (245). Već je spomenuto da je pregledom korelacijskih koeficijenata utvrđeno da su prediktor uveden u 3. bloku (DLQI) te prediktor uveden u 4. bloku (PSS) u pozitivnoj korelaciji. Nakon uvođenja 4. bloka prediktora, smanjena je veličina beta pondera prediktora u 3. bloku. Drugim riječima, iznos beta pondera u 3. bloku za DLQI iznosi  $\beta = -0,363$  ( $p < 0,01$ ), dok naknadnim uvođenjem 4. bloka prediktora dolazi do smanjenja beta pondera koji sada iznosi  $\beta = -0,280$  ( $p < 0,01$ ). Ipak, vidljivo je da je beta ponder za DLQI nakon uvođenja skale PSS u 4. bloku prediktora ostao značajan, zbog čega u ovom slučaju možemo govoriti o parcijalnoj medijaciji.

Kako bi se ispitao problem multikolinearnosti, izračunan je faktor inflacije varijance (VIF) i pripadajuća tolerancija (TOL). Multikolinearnost u ovom modelu nije problem, budući da najveća vrijednost VIF iznosi 2.959, a sve vrijednosti za Tolerance veće su od 0,1 i kreću se između 0,338 i 0,992. Nadalje, vrijednost Durbin-Watson testa koji predstavlja koeficijent pogreške prognoze iznosi 1,751 za ove podatke, stoga možemo smatrati da su rezultati u ovom modelu nezavisni.

## 5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati prediktivnu važnost kliničkih, fizičkih i psiholoških indikatora bolesti na ukupnu kvalitetu života bolesnika s promjenama na koži lica. Pri tome su odabrane dermatološke bolesti rozaceja, acne vulgaris i seboroični dermatitis. Osim toga, nastojali smo odgovoriti na dva pitanja - postoji li povezanost sociodemografskih karakteristika i karakteristika bolesti s općom i dermatološkom kvalitetom života te doživljajem stresa kod osoba oboljelih od dermatoloških bolesti koje se očituju na licu, i ispitati predviđaju li i u kojoj mjeri sociodemografske karakteristike, karakteristike bolesti, dermatološka kvaliteta života te doživljaj stresa opću kvalitetu života osoba s dermatološkim bolestima koje se očituju na licu.

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 182 sudionika, od čega je 60 pacijenata oboljelih od rozaceje, 70 oboljelih od acne vulgaris te 52 sudionika oboljela od seboroičnog dermatitisa. Očekivano, razlika u dobi ispitanika s različitim dermatološkim bolestima koje se očituju na licu pokazala se statistički značajnom, pri čemu su oboljeli od akni značajno mlađi ( $M=20,65$ ,  $SD=3,313$ ) u usporedbi s oboljelima od seboroičnog dermatitisa ( $M=44,11$ ,  $SD=17,878$ ) i rozaceje ( $M=55,54$ ,  $SD=16,095$ ). Iako akne pogađaju sve dobne skupine, i dalje su najučestalije kod mlađih osoba. Primjerice, Rademaker, Garioch, i Simpson pronašli su kako čak 95% muškaraca i 83% žena doživljava neki oblik akni prije 21. godine života (246). S druge strane, vidljivo je da je raspon dobi uži kod oboljelih od akni, u odnosu na oboljele od rozaceje i seboroičnog dermatitisa.

Provjereno je postoji li razlika između skupina bolesti ovisno o tome je li posjet dermatologu tijekom kojeg je provedeno istraživanje prvi ili je pacijent prethodno potražio pomoć dermatologa, no nije pronađena značajna razlika. Međutim, postoji značajna razlika između dermatoloških bolesti u prethodno korištenim terapijama, pri čemu su oboljeli od seboroičnog dermatitisa značajno rjeđe uzimali terapiju u odnosu na oboljele od rozaceje i akni. Usto, razlika u trajanju bolesti također se pokazala statistički značajnom, pri čemu rozaceja traje značajno dulje od seboroičnog dermatitisa i akne.

Što se tiče kliničke procjene težine bolesti u skupini oboljelih od rozaceje, čak 44,8% spada u I. stupanj kliničke procjene težine bolesti, dok 25,7% pripada II. stupnju, 27,1% pripada III. stupnju, a 7,2% spada u IV. skupinu kliničke procjene težine bolesti, To znači da većina sudionika koji su sudjelovali u ovom istraživanju, a oboljeli su od rozaceje, boluje od blažeg oblika rozaceje. Sličan rezultat pronađen je i kod oboljelih od akni (40,0% ispitanika ima

komedonalne akne) te seboroičnog dermatitisa (59,6% oboljelih ima blaži oblik bolesti). U istraživanju je čak 55,5% oboljelih pripadalo najblažem stupnju težine bolesti (247). Zatim, iz rezultata je vidljivo kako čak 90 sudionika (49,7%) ima dermatološku bolest koja zahvaća cijelo lice, dok 83 sudionika (45,8%) ima promjene na dijelu lica. Vrlo je važan nalaz da postoji značajna pozitivna povezanost između kliničke procjene težine bolesti i utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života u skupini oboljelih od seboroičnog dermatitisa, dok kod drugih bolesti razlika nije pronađena.

Nadalje, provjeren je komorbiditet dermatoloških bolesti i drugih kroničnih bolesti. 23 sudionika oboljela od rozaceje, 12 oboljelih od seboroičnog dermatitisa i 4 oboljela od akni potvrdili su da boluju i od drugih kroničnih bolesti. Navedena razlika u prisutnosti kroničnih bolesti s obzirom na dermatološku bolest pokazala se statistički značajnom. Prethodnim istraživanjima utvrđeno je kako je komorbiditet dermatoloških i drugih kroničnih bolesti česta pojava, što je važan podatak budući da je u skupini oboljelih od dermatoloških bolesti s prisutnim komorbiditetom pronađena najniža razina kvalitete života (248). Ispitana je i anamneza promjena na koži lica u obitelji oboljelih te se pokazalo kako u obitelji kod 54 osobe oboljele od acne vulgaris postoji podatak o dermatološkoj bolesti. Kod oboljelih od rozaceje dobiven je pozitivan anamnestički podatak kod 22 ispitanika.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su prosječni rezultati subjektivne kvalitete života u skladu s rezultatom za odraslu opću populaciju zapadnih zemalja čiji normativni raspon iznosi 70-80% skalnog maksimuma. Ovaj nalaz je suprotan rezultatima brojnih prijašnjih istraživanja kojima je utvrđena niža razina kvalitete života kod osoba oboljelih od dermatoloških bolesti. Primjerice, Potocka, Turczyn-Jabłońska i Kieć-Świerczyńska navode kako se kod oboljelih od dermatoloških bolesti češće stvara negativna slika sebe i osjećaj manje vrijednosti što proizlazi iz vidljivosti bolesti. Negativna slika o sebi i osjećaj inferiornosti nepovoljno utječu na mentalno zdravlje osobe te, posljedično, na kvalitetu života (249). Štoviše, smatra se kako se nepovoljan utjecaj dermatoloških bolesti na kvalitetu života oboljelih može usporediti s utjecajem teških kroničnih bolesti, unatoč tomu što dermatološke bolesti uglavnom nisu smrtonosne (250). Jedan od razloga zašto bi kvaliteta života sudionika ovog istraživanja mogla biti u rasponu normativnih vrijednosti za odraslu opću populaciju je relativno kratko trajanje bolesti te blaža klinička procjena težine bolesti, budući da većina sudionika ovog istraživanja pripada kategoriji blaže težine bolesti.

Pronađene su značajne razlike u općoj kvaliteti života između tri skupine bolesti, što je također u skladu s nalazima drugih autora. Pritom oboljeli od akni najčešće imaju višu razinu kvalitete



života od osoba oboljelih od drugih dermatoloških bolesti. Primjerice, Jose i Menon temeljem rezultata vlastitog istraživanja utvrdili su kako oboljeli od akni imaju višu razinu kvalitete života u odnosu na oboljele od drugih dermatoloških bolesti, ali smatraju da je dobiveni nalaz povezan s dobi sudionika, budući da se kvaliteta života oboljelih od akni smanjuje u funkciji dobi jer najčešće dolazi do pogoršanja bolesti (251). Prosječna dob oboljelih od akni iz navedenog istraživanja iznosi  $M=22,7$ , dok je prosječna dob oboljelih od akni iz ovog istraživanja  $M=20,65$  ( $SD=3,313$ ). Oboljeli od rozaceje postižu značajno nižu kvalitetu života u odnosu na oboljele od akni, ali nije pronađena razlika u kvaliteti života između oboljelih od rozaceje i oboljelih od seboroičnog dermatitisa. Postignuta niža razina kvalitete života objašnjava se njihovom napetošću u društvenim situacijama, budući da strahuju od nastanka crvenila i moguće osude drugih ljudi. Iz tog razloga često izbjegavaju društvene situacije koje bi mogle uključivati velik broj ljudi, a poznato je kako psihološka udaljenost od drugih ima nepovoljan učinak na kvalitetu života (1).

Zatim, utvrđene su značajne razlike u rezultatima postignutim na domenama kvalitete života Materijalni standard, Zdravlje i Sigurnost u budućnost između skupina bolesti, pri čemu oboljeli od akni postižu značajno viši rezultat u navedenim domenama kvalitete života u odnosu na oboljele od rozaceje i seboroičnog dermatitisa, između kojih nema razlike. Također, pronađena je značajna razlika i u domeni kvalitete života Pripadnost zajednici, ali je naknadnim testom utvrđeno kako je prisutna značajna razlika samo kod oboljelih od rozaceje i akni, dok ostale razlike nisu statistički značajne. Pritom oboljeli od rozaceje izvještavaju o najnižoj pripadnosti zajednici, u odnosu na druga dva oboljenja, dok su oboljeli od akni postigli najviši rezultat u domeni Pripadnost zajednici.

Upitnikom DLQI mjeri se utjecaj dermatološke bolesti na kvalitetu života pojedinca i ovaj upitnik se međunarodno koristi u procjeni negativnog ograničavajućeg djelovanja dermatološke bolesti na život bolesnika. Obzirom da daje mjeru negativnog utjecaja bolesti, viši rezultat ukazuje na veći negativni utjecaj, na više ograničenja. Niži rezultat ukazuje na manji utjecaj i bolju dermatološku kvalitetu života.

Rezultati upitnika DLQI u ovom istraživanju, generalno su podjednaki ili viši u odnosu na rezultate drugih istraživanja. Dakako, nije moguće izravno uspoređivati rezultate zbog razlika u uzorcima sudionika različitih istraživanja. Primjerice, u istraživanju Böhma i suradnika otkriveno je da prosječan rezultat na upitniku DLQI iznosi  $M=4,05$  ( $SD=4,67$ ) na uzorku 168 oboljelih od rozaceje, dok prosječna vrijednost rezultata na upitniku DLQI ovog istraživanja kod oboljelih od rozaceje iznosi  $M=6,41$  ( $SD=5,917$ ) (252). Zatim, Yap je pronašao prosječan

rezultat u iznosu od  $M=4,1$  ( $SD=4,51$ ) na upitniku DLQI kod oboljelih od akni, dok je ovim istraživanjem na uzorku oboljelih od akni pronađena vrijednost koja iznosi  $M=4,70$  ( $SD=4,041$ ) (247). Szepietowski i suradnici pronašli su prosječan DLQI rezultat kod oboljelih od seboroičnog dermatitisa u iznosu od  $M=7,73$  ( $SD=5,3$ ), dok oboljeli od seboroičnog dermatitisa iz ovog istraživanja postižu prosječan rezultat  $M=7,50$  ( $SD=6,635$ ) (207).

Najviši rezultati postignuti su na skali Simptomi i osjećaji što je u skladu s istraživanjima (253), a ovakav nalaz objašnjava se u terminima emocionalnih problema i percepcije o stigmatizaciji (254). Najniži rezultati postignuti su na dimenziji Posao/škola. Dakle bolesnici doživljavaju najmanji negativni utjecaj dermatološke bolesti na područje života posao ili škola, dok je doživljaj negativnog utjecaja bolesti najviše prisutan u procjeni simptoma i osjećaja.

Što se tiče razlika na ukupnom rezultatu dermatološke kvalitete života između skupina bolesti, nije pronađena značajna razlika s obzirom na dermatološku bolest. Ipak, određene subskale upitnika DLQI pokazale su se značajnima, a to su Simptomi i osjećaji, pri čemu oboljeli od akni postižu najniže rezultate, što ujedno označava nižu razinu ograničavajućeg djelovanja dermatološke bolesti na život kod oboljelih od akni, u odnosu na druge ispitane bolesti. Zatim, subskala Posao/škola također se pokazala značajnom, ali samo između oboljelih od akni i oboljelih od seboroičnog dermatitisa. Kao i kod opće kvalitete života, oboljeli od akni iskazuju višu razinu kvalitete života, odnosno manje ograničavajućeg djelovanja dermatološke bolesti na kvalitetu života od uspoređivanih oboljenja. Finlay je također pronašao kako oboljeli od akni postižu niže rezultate na upitniku dermatološke kvalitete života u usporedbi s drugim dermatološkim bolestima kao što su ekcem, psorijaza i pruritus (215).

Razlike u dermatološkoj kvaliteti života s obzirom na spol pokazale su se statistički značajnima, osim za domene Posao/škola i Tretman, pri čemu žene postižu viši rezultat s obzirom na muškarce, odnosno, imaju nižu razinu kvalitete života vezanu za dermatološku bolest. Prijašnja istraživanja potvrđuju nalaz da žene postižu nižu razinu dermatološke kvalitete života od muškaraca (255), no postoje i istraživanja koja nisu pronašla razliku u dermatološkoj kvaliteti života s obzirom na spol (256). Pokazalo se da oboljeli od dermatoloških bolesti spadaju u kategoriju malog do umjerenog utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života, što je u skladu s nalazom prethodnih istraživanja (257,258).

Temeljem rezultata ovog istraživanja utvrđena je visoka razina stresa kod oboljelih od dermatoloških bolesti, no nema razlike u razini stresa između oboljelih od rozaceje, acne ili seboroičnog dermatitisa. Prijašnjim istraživanjima potvrđen je navedeni nalaz. Primjerice,

otkriveno je kako je prisutna visoka razina stresa kod oboljelih od rozaceje te da stres nedvojbeno pogoršava simptome tog oboljenja. Otkriveno je kako se kod većine sudionika istraživanja koji su oboljeli od rozaceje dogodio psihološki stres samo dan prije javljanja simptoma crvenila te žarenja i peckanja (259).

Ipak, pronađena je statistički značajna razlika u razini doživljenog stresa s obzirom na spol, pri čemu žene postižu značajno višu razinu stresa u odnosu na muškarce, što je očekivano, s obzirom na nalaze iz prijašnjih istraživanja koji ukazuju na veću razinu doživljenog stresa kod žena u odnosu na muškarce kada su u pitanju dermatološke bolesti (260). Štoviše, Ginsburg je pronašao da žene doživljavaju uspostavljanje odnosa s muškarcima težim, a doživljene smetnje u odnosima pripisuju vidljivim simptomima dermatološke bolesti, što dovodi do većeg doživljaja stresa i brige u usporedbi s muškarcima (261).

### **Povezanost različitih čimbenika s kvalitetom života i doživljajem stresa osoba oboljelih od dermatoloških bolesti**

Temeljem pregleda literature očekuje se kako će subjektivna kvaliteta života te dermatološka kvaliteta života oboljelih od dermatoloških bolesti pozitivno korelirati sa stupnjem obrazovanja, a negativno sa spolom (ženski), dobi, trajanjem bolesti i doživljenom razinom stresa. S druge strane, očekuje se da će stres pozitivno korelirati sa spolom (ženski), dobi i trajanjem bolesti te negativno sa stupnjem obrazovanja.

Kao što je vidljivo iz Tablice 25, pronađena je niska, ali značajna negativna povezanost između spola i trajanja bolesti, što znači da je kod muškaraca prisutno dulje trajanje dermatološke bolesti nego kod žena. Međutim, rezultati pokazuju kako je spol pozitivno povezan sa stresom i negativno s dermatološkom kvalitetom života, što pokazuje da žene koje su oboljele od dermatoloških bolesti doživljavaju više stresa i više ograničavajućeg djelovanja dermatološke bolesti u svakodnevnom životu u odnosu na muškarce, iako su njihove dermatološke bolesti češće procijenjene kao dugotrajnije od strane dermatologa. Navedeni nalaz u skladu je s prijašnjim rezultatima, gdje je utvrđeno da žene oboljele od dermatoloških bolesti doživljavaju veće oštećenje kvalitete života u odnosu na muškarce, iako su kod muškaraca češći teži oblici dermatoloških bolesti (260).

Zatim, otkriveno je kako je dob negativno povezana sa subjektivnom kvalitetom života, što podrazumijeva da kvaliteta života osoba oboljelih od dermatoloških bolesti opada s dobi. Ovakav nalaz je u skladu s brojnim istraživanjima koja ispituju kvalitetu života, a kojima je utvrđen trend opadanja kvalitete života u funkciji dobi (262). Očekivano, subjektivna kvaliteta

života značajno korelira s dermatološkom kvalitetom života i njezinim dimenzijama, pri čemu viša razina ograničavajućeg djelovanja dermatološke bolesti na kvalitetu života podrazumijeva nižu subjektivnu kvalitetu života. Završno s sociodemografskim karakteristikama, utvrđeno je kako obrazovanje ne korelira značajno s odabranim varijablama.

Konačno, subjektivna kvaliteta života negativno korelira sa stresom, a pregledom matrice korelacija utvrđeno je kako je navedena povezanost ujedno i najveća. Prethodnim istraživanjima utvrđeno je kako su kvaliteta života i doživljaj stresa kod oboljelih od dermatoloških bolesti negativno povezani, odnosno, da je kvaliteta života niža što je razina stresa veća (263). Štoviše, otkriveno je kako stres utječe na vjerojatnost pojavljivanja simptoma dermatoloških bolesti, što nepovoljno utječe na subjektivnu kvalitetu života, dok niska kvaliteta života istovremeno stvara preduvjete za razvoj stresa (259).

### **Doprinos različitih čimbenika u objašnjavanju kvalitete života osoba oboljelih od dermatoloških bolesti**

Temeljem druge istraživačke hipoteze pretpostavlja se kako će varijable spol, dob, obrazovanje, prisutnost dermatološke bolesti, trajanje bolesti, prethodne terapije, prisutnost kliničke slike, dermatološka kvaliteta života te stres predstavljati prediktore opće kvalitete života kod oboljelih od dermatoloških bolesti. Točnije, očekuje se kako će ženski spol, starija dob, niži stupanj obrazovanja, prisutna dermatološka bolest, dulje trajanje bolesti, prethodno uzimanje terapije, prisutnost kroničnih bolesti, niža dermatološka kvaliteta života te veći doživljaj stresa predviđati nižu opću kvalitetu života oboljelih od dermatoloških bolesti. Iz tog razloga provedena je hijerarhijska regresijska analiza u četiri koraka. Na temelju rezultata provedene regresijske analize utvrđeno je kako se od sociodemografskih varijabli uvrštenih u prvom koraku analize jedino dob pokazala statistički značajnim prediktorom opće kvalitete života, i to na način da je starija dob značajan prediktor niže opće kvalitete života oboljelih od dermatoloških bolesti, što se slaže s prijašnjim istraživanjima kojima je ispitan odnos dobi i kvalitete života (262).

U drugom bloku su kao prediktori uvrštene varijable vezane uz karakteristike bolesti, a to su vrsta bolesti, tip kože po Frizpatriku, trajanje bolesti, prethodne terapije i prisutnost kroničnih bolesti. Suprotno očekivanjima, niti jedna od kliničkih varijabli nije se pokazala značajnim prediktorom opće kvalitete života. Očekivano je kako će prisutnost dermatološke bolesti značajno negativno predvidjeti opću kvalitetu života, što nije potvrđeno temeljem rezultata, kao što je to u istraživanju u kojem je pronađeno kako je prisutnost rozaceje značajan negativan

prediktor kvalitete života (258). Činjenica da kliničke varijable ne predstavljaju značajne prediktore kvalitete života govori u prilog važnosti subjektivne procjene vlastitog stanja u odnosu na objektivnu procjenu bolesti, koju u ovom slučaju predstavljaju razne varijable vezane uz karakteristike bolesti. Štoviše, istraživanja su pokazala kako su vlastita percepcija i poimanje bolesti ključni prediktori doživljaja stresa i svakodnevnog funkcioniranja, dok su se objektivni pokazatelji pokazali beznačajnima (264). Oremović i Kotrulja pokazali su kako je samoprocjena stanja oboljelog od dermatološke bolesti od veće važnosti za subjektivnu kvalitetu života od objektivne procjene stručnjaka (265).

Očekivano je kako će i trajanje bolesti značajno predviđati kvalitetu života, no rezultati nisu to pokazali. Ipak, u istraživanju Staubacha i suradnika trajanje dermatološke bolesti također se nije pokazalo značajnim prediktorom subjektivne kvalitete života (248). Ovakav se nalaz može pojasniti teorijom homeostaze, prema kojoj odnos trajanja bolesti i kvalitete života nije linearan budući da nepovoljni utjecaji poput bolesti mogu ugroziti trenutno stanje u organizmu. Ipak, primijećena je tendencija vraćanja u ravnotežu kroz određeno vrijeme, zbog čega je razumljivo kako velike životne promjene, kao što je pojava bolesti, dovode do trenutne i privremene promjene u razini kvalitete života koja se nakon nekog vremena vraća na početno stanje (190,191). Opisanu teoriju potvrdila su i druga istraživanja. U jednom od istraživanja je ispitan utjecaj kroničnih rana na kvalitetu života, te je otkriveno kako se pacijenti u protoku vremena navikavaju na bolest te je počinju prihvaćati (266,267).

Međutim, u trećem koraku hijerarhijske regresijske analize uvrštena je dermatološka kvaliteta života koja se pokazala značajnim prediktorom opće kvalitete života. Otkriveno je da veće ograničavajuće djelovanje bolesti u svakodnevnom životu predviđa nižu kvalitetu života osoba s dermatološkim bolestima. Generalno, smatra se kako je pad općeg funkcioniranja praćen padom u kvaliteti života. Oboljeli često smatraju kako su onemogućeni sudjelovati u svakodnevnim aktivnostima, imaju nisko samopoštovanje te izbjegavaju društvene događaje gdje bi drugi ljudi mogli zamijetiti njihovu bolest, što nepovoljno utječe na njihovu subjektivnu kvalitetu života (229).

U posljednjem koraku hijerarhijske regresijske analize uvrštena je varijabla stresa koja se pokazala izrazito važnim prediktorom kvalitete života kod osoba oboljelih od dermatoloških bolesti koje se očituju na licu, pri čemu je utvrđeno da veći doživljaj stresa predviđa nižu kvalitetu života. Međutim, odnos stresa i dermatoloških bolesti nije u potpunosti jasan. Poznato je kako stres može doprinijeti nastanku ili napredovanju bolesti, dok se istovremeno javlja kao posljedica bolesti. Dakle, stres može imati etiološku ulogu prilikom pojave i pogoršanja raznih

dermatoloških bolesti kao što je to u slučaju povišenja razine epinefrina, norepinefrina, prolaktina i dopamina u krvi, što se javlja kao rezultat stresa (268). Štoviše, dermatološki bolesnici često navode stres kao uzrok bolesti (269). Suprotno tomu, u jednom istraživanju je pronađeno kako je stres kao posljedica očekivanja reakcija drugih ljudi na dermatološko oboljenje značajan prediktor niže kvalitete života kod oboljelih od dermatološke bolesti (263). U prethodno opisanom istraživanju stres nastaje kao rezultat bolesti, odnosno u funkciji zaštite od reakcije drugih ljudi, što podrazumijeva da sama dermatološka bolest uzrokuje stres.

Kao što je vidljivo iz Tablice 26, prisutna je parcijalna medijacija varijable dermatološka kvaliteta života, pri čemu stres predstavlja medijatorsku varijablu. Budući da je medijacija djelomična, znači da se beta ponder dermatološke kvalitete života samo smanjio, ali je ostao značajan nakon uvođenja varijable stres u četvrtom bloku hijerarhijske regresijske analize. Ovakav nalaz podrazumijeva da je utjecaj dermatološke kvalitete života na opću kvalitetu života neizravan, budući da se ostvaruje pomoću stresa, koji u ovom modelu služi kao posredna varijabla između ograničavajućeg djelovanja dermatološke bolesti i opće kvalitete života bolesnika.

Druga hipoteza djelomično je potvrđena, budući da se jedino dob od sociodemografskih varijabli pokazala značajnim prediktorom kvalitete života. Usto, niti jedna varijabla vezana za karakteristike bolesti nije se pokazala značajnim prediktorom kvalitete života. Međutim, dermatološka kvaliteta života i stres pokazali su se značajnim prediktorima opće kvalitete života, što je u skladu s postavljenom hipotezom.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Postoji značajna pozitivna povezanost između kliničke procjene težine bolesti i utjecaja dermatološke bolesti na kvalitetu života u skupini oboljelih od seboroičnog dermatitisa, dok kod drugih istraženih bolesti razlika nije pronađena.
2. Utvrđena je statistički značajna razlika u prisutnosti kroničnih bolesti kod osoba koje boluju od rozaceje i seboroičnog dermatitisa u odnosu na bolesnike s aknama. Prisustvo kronične bolesti utječe na kvalitetu života ispitanika.
3. Oboljeli od rozaceje postižu značajno nižu ukupnu kvalitetu života u odnosu na oboljele od akni, ali nije pronađena razlika u kvaliteti života između oboljelih od rozaceje i oboljelih od seboroičnog dermatitisa.
4. Oboljeli od akni postižu značajno viši rezultat u domenama kvalitete života *materijalni standard, zdravlje i sigurnost u budućnost* u odnosu na oboljele od rozaceje i seboroičnog dermatitisa, između kojih nema razlike.
5. Bolesnici doživljavaju najmanji negativni utjecaj dermatološke bolesti na područje života *posao ili škola*, dok je doživljaj negativnog utjecaja bolesti najviše prisutan u procjeni *simptoma i osjećaja*.
6. Nije pronađena značajna razlika u ukupnom rezultatu dermatološke kvalitete života s obzirom na dermatološku bolest, a kliničke varijable nisu se pokazale značajnim prediktorom opće kvalitete života.
7. Dermatološka kvaliteta života pokazala se značajnim prediktorom opće kvalitete života.
8. Dob je negativno povezana sa subjektivnom kvalitetom života, što podrazumijeva da kvaliteta života osoba oboljelih od dermatoloških bolesti opada s dobi.
9. Dermatološka kvaliteta života s obzirom na spol pokazala se statistički značajnom, osim za domene *posao/škola i tretman*, pri čemu žene postižu viši rezultat s obzirom na muškarce, odnosno, imaju nižu razinu kvalitete života vezanu za dermatološku bolest.
10. Utvrđena je visoka razina stresa kod oboljelih od dermatoloških bolesti, no nema razlike u razini stresa između oboljelih od rozaceje, akni ili seboroičnog dermatitisa.
11. Pronađena je statistički značajna razlika u razini doživljenog stresa s obzirom na spol, pri čemu žene postižu značajno višu razinu stresa u odnosu na muškarce.

12. Subjektivna kvaliteta života negativno korelira sa stresom, a stres se pokazao značajnim prediktorom kvalitete života kod osoba oboljelih od dermatoloških bolesti koje se očituju na licu, pri čemu je utvrđeno da veći doživljaj stresa predviđa nižu kvalitetu života

13. Dermatološka kvaliteta života i stres pokazali su se značajnim prediktorima opće ukupne kvalitete života



## 7. LITERATURA

1. Su D, Drummond PD. Blushing propensity and psychological distress in people with rosacea. *Clin Psychol Psychother.* 2012;19:488-95.
2. Rapp S, Feldman S, Exum M, Fleischer A, Reboussin D: Psoriasis caused as much disability as other major medical diseases *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41:401-7.
3. Balkrishnan R, McMichael AJ, Hu JY, Camacho FT, Shew KR, Bouloc A, Rapp SR, Feldman SR. Correlates of health-related quality of life in women with severe facial blemishes. *Int J Dermatol.* 2006;45:111–5.
4. Kadyk DI, McCarter K, Achen F, Belsito DV: Quality of life in patients with allergic contact dermatitis *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(6):1037-48.
5. Cummins RA. Moving from the quality of life concept to a theory. *J Intellect Disabil Res.* 2005;49(19):699-706.
6. Anderson RT, Rajagopalan R. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:41-50.
7. Lazarus R, Folkman SA. *Stress, Appraisal and Coping.* New York: Springer; 1984.
8. Myers LB, Stanton PN, Enomoto K. *Coping.* U: Kaptein A, Weinman J. *Health psychology.* Oxford: BPS Blackwell; 2004;141-57.
9. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci.* 2009;55:77–81.
10. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Ann Rev Immunol.* 2003;21:335–76.
11. Meylan E, Tschopp JR, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature.* 2006;442:39–44.
12. Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S, Ohtake T, Rudisill J, Nizet V, et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A *Streptococcus.* *J Invest Dermatol.* 2001;117:91–7.
13. Gallo RL, Ono M, Povsic T, Page C, Eriksson E, Klagsbrun M, et al. Syndecans, cell surface heparan sulfate proteoglycans, are induced by a proline-rich antimicrobial peptide from wounds. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:11035–9.
14. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* 2007;13:975–80.

15. Chen CJ, Kono H, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med.* 2007;13:851–6.
16. Taylor KR, Yamasaki K, Radek KA, Di Nardo A, Goodarzi H, Golenbock D, et al. Recognition of hyaluronan released in sterile injury involves a unique receptor complex dependent on Toll-like receptor 4, CD44, and MD-2. *J Biol Chem.* 2007;282:18265–75.
17. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Hosoi J, Tagami H. Glucocorticoids enhance toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with propionibacterium acnes or proinflammatory cytokines. *J Invest Dermatol.* 2009;129(2):375-82.
18. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology.* 2005;210:100–8.
19. Shanler SD, Ondo AL. Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective alpha1-adrenergic receptor agonist, oxymetazoline. *Arch Dermatol.* 2007;143:1369–71.
20. Gomaa AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol.* 2007;34:748–53.
21. Brauchle M, Funk JO, Kind P, Werner S. Ultraviolet B and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem.* 1996;271:21793–7.
22. Del Rosso JQ. Advances in Understanding and Managing Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5(3): 16–25.
23. Oztas MO, Balk M, Ogüs E. The role of free radicals in the aetiopathogenesis of rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:188–92.
24. Bakar Ö, D. Z, Yuksel M, Haklar G, Sanisoglu Y. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:197–200.
25. Peus D, Vasa RA, Beyerle A, Meves A, Krautmacher C, Pittelkow MR. UVB activates ERK1/2 and p38 signaling pathways via reactive oxygen species in cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1999;112:751–6.
26. Lee HM, Shin DM, Kim KK, Lee JS, Paik TH, Jo EK. Roles of Reactive Oxygen Species in CXCL8 and CCL2 Expression in Response to the 30-kDa Antigen of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Immunol.* 2009;29:46–56.
27. Yang CS, Shin DM, Lee HM, Son JW, Lee SJ, Akira S, et al. ASK1-p38 MAPK-p47phox activation is essential for inflammatory responses during tuberculosis via TLR2-ROS signalling. *Cell Microbiol.* 2008;10:741–54.

28. Kawaguchi Y, Tanaka H, Okada T, Konishi H, Takahashi M, Ito M, et al. The effects of ultraviolet A and reactive oxygen species on the mRNA expression of 72-kDa type IV collagenase and its tissue inhibitor in cultured human dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res.* 1996;288:39–44.
29. Akamatsu H, Oguchi M, Nishijima S, Asada Y, Takahashi M, Ushijima T, et al. The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. *Arch Dermatol Res.* 1990;282:449–54.
30. Yoshioka A, Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y. Anti-oxidant effects of retinoids on inflammatory skin diseases. *Arch Dermatol Res.* 1986;278:177–83.
31. Jain A, Sangal L, Basal E, Kaushal GP, Agarwal SK. Anti-inflammatory effects of erythromycin and tetracycline on *Propionibacterium acnes* induced production of chemotactic factors and reactive oxygen species by human neutrophils. *Dermatol Online J.* 2002;8:2.
32. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:33–9.
33. Ballaun C, Weninger W, Uthman A, Weich H, Tschachler E. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor. *J Invest Dermatol.* 1995;104:7–10.
34. Hansen C, Leitenberger JJ, Jacobe HT, et al. Photoimmunology. In: Gaspari AA, Tying SK, editors. *Clinical and Basic Immunology*. London: Springer-Verlag; 2008. str. 147–55.
35. Naru E, Suzuki T, Moriyama M, Inomata K, Hayashi A, Arakane K, et al. Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol.* 2005;153(Suppl 2): 6–12.
36. Wlaschek M, Briviba K, Stricklin GP, Sies H, Scharffetter-Kochanek K. Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of interstitial collagenase. *J Invest Dermatol.* 1995;104:194–8
37. Descargues P, Deraison C, Prost C, Fraitag S, Mazereeuw-Hautier J, D'Alessio M, et al. Corneodesmosomal Cadherins Are Preferential Targets of Stratum Corneum Trypsin- and Chymotrypsin-like Hyperactivity in Netherton Syndrome. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1622–32.

38. Michael IP, Sotiropoulou G, Pampalakis G, Magklara A, Ghosh M, Wasney G, et al. Biochemical and enzymatic characterization of human kallikrein 5 (hK5), a novel serine protease potentially involved in cancer progression. *J Biol Chem.* 2005;280:14628–35.
39. Acharya MR, Venitz J, Figg WD, Sparreboom A. Chemically modified tetracyclines as inhibitors of matrix metalloproteinases. *Drug Resist Updat.* 2004;7:195–208.
40. Lee Y, Kim H, Kim S, Shin MH, Kim YK, Kim KH, et al. Myeloid Differentiation Factor 88 Regulates Basal and UV-Induced Expressions of IL-6 and MMP-1 in Human Epidermal Keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2009;129:460–7.
41. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:443–8.
42. Erbagci Z, Ozgoztasi O. The significance of Demodex folliculorum density in rosacea. *Int J Dermatol.* 1998;37:421–5.
43. Georgala S, Katoulis A, Kylafis G, Koumantaki-Mathioudaki E, Georgala C, Aroni K. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:441–444.
44. Jarmuda S, McMahon F, Zaba R, O'Reilly N, Jakubowicz O, Holland A, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K.. Correlation between serum reactivity to Demodex-associated Bacillus oleronius proteins, and altered sebum levels and Demodex populations in erythematotelangiectatic rosacea patients. *J Med Microbiol.* 2014;63(2):258–62.
45. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol.* 2007;157:474–81.
46. Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:433–5.
47. Gedik GK, Karaduman A, Sivri B, Caner B. Has Helicobacter pylori eradication therapy any effect on severity of rosacea symptoms? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:398–9.
48. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standardized classification system of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:584–7.
49. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea I: etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:327–41.
50. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol.* 2011;15:2–11.

51. Greaves MW, Burova EP. Flushing: causes, investigation and clinical consequences. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1997; 8: 91-100.
52. Marks R. The enigma of rosacea. *J Dermatol Treat.* 2007;18:326–8.
53. Jansen T1, Plewig G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast Surg.* 1998;14(4):241-53.
54. Quarterman MJ, Johnson DW, Abela DC, et al. Ocular rosacea: signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol.* 1997;133:49–54.
55. Odom R. Dahl M, Dover J, et al. Standard management options for rosacea, part 2: options according to rosacea subtype. *Cutis.* 2009;84:97–104.
56. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, et al. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology.* 1997;104:1863–67.
57. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, et al. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea.* 2003;22:230–3.
58. Guzman-Sanchez DA, Ishiujji Y, Patel T, et al. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:800–5.
59. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2011;15:53–62
60. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):499-512.
61. Rosacea—global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/44850958\\_Rosacea](https://www.researchgate.net/publication/44850958_Rosacea) global diversity and optimized outcome proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group [accessed Jan 20, 2017]
62. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(2):188-200.
63. Kim JH, Oh YS, Ji JH, et al. Rosacea (erythemato-telangiectatic type) effectively improved by topical xylometazoline. *J Dermatol.* 2011;38:510–3.
64. Civantos Calzada B, Aleixandre de Artinano A. Alpha-adrenoreceptor subtypes. *Pharmacol Res.* 2001;44:195–208.

65. Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoreceptors: an update. *Pharmacol Rev.* 2001;53:319–56.
66. Piascik MT, Perez DM. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298:403–10.
67. Fowler J Jr, Jackson M, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, et al. Efficacy and Safety of Once-Daily Topical Brimonidine Tartrate Gel 0.5% for the Treatment of Moderate to Severe Facial Erythema of Rosacea: Results of Two Randomized, Double-blind, and Vehicle-Controlled Pivotal Studies. *J Drugs Dermatol.* 2013 Jun 1. 12(6):650–6.
68. Allen KJ, Davis CL, Billings SD, Mousdicas N. Recalcitrant papulopustular rosacea in an immunocompetent patient responding to combination therapy with oral ivermectin and topical permethrin. *Cutis.* 2007;80(2):149-51.
69. Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(5):775-7.
70. Akamatsu, H, Komura J, Asada Y, et al. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated disease. *Arch Dermatol Res.* 1991;283:162–6.
71. Chu CY. The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. *Br J Dermatol.* 2005;152(2):396-9.
72. Jang YH, Sim JH, Kang HY, et al. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:544–8.
73. Korting HC, Schollmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009;22:287–94.
74. Del Rosso JQ, Webster GW, Jackson M, et al. Two randomized phase II clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:791–801.
75. Kennedy Carney C, Cantrell W, Elewski BE. Rosacea: a review of current topical, systemic and light based therapies. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009;144:673–88.
76. Webster G, Del Rosso JQ. Anti-inflammatory activity of tetracyclines. *Dermatol Clin.* 2007;25:122–35.
77. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, et al. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple nonantimicrobial mechanisms. *Adv Derm Res.* 1998;12:12–26.

78. Kanada KN, Nakatsuji T, Gallo RL. Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. *J Invest Dermatol.* 2012;132(5):1435-42.
79. Sbidian E, Vicaud E, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dréno B, Chosidow O, A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1124-9. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.025. Epub 2016 Feb 7
80. Schaller, M., Schöfer, H., Homey, B., Gieler, U., Lehmann, P., Luger, T., Ruzicka, T. and Steinhoff, M. State of the art: systemic rosacea management. *JDDG.* 2016;14:29–37.
81. Weinkle AP, Doktor V, Emer J. Update on the management of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:159-77. doi: 10.2147/CCID.S58940. eCollection 2015
82. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. *Skin Appendage Disord.* 2016;2(1-2):26-34. Epub 2016 May 18.
83. Gollnick HP, Cunliffe WJ. Management of acne. A report from global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:S1-S38.
84. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:56-9.
85. Tan JKL. Current measures for the evaluation of acne severity. *Expert Rev Dermatol.* 2008;3(5):595-603.
86. Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology.* 2003;206: 24–8.
87. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol.* 2002;119: 1317-22.
88. Purdy S, Barker D. Acne. *BMJ.* 2006;333:949-53.
89. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris A disease of western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138:1584-90.
90. Zouboulis CC. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease?. *Dermatology.* 2001;203(4):277-9.
91. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. *J Invest Dermatol.* 1996;106: 176–82.
92. Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol.* 2004;13(4):31–5.
93. Craig N, Burkhart MSBS, Gottwald L. Assessment of etiologic agents in acne

- pathogenesis. *SKINmed*. 2003;2(4):222-8.
94. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002;169(3):1535-41.
  95. Jalian HR, Liu PT, Kanchanapoomi M, Phan JN, Legaspi AJ, Kim J. All-trans retinoic acid shifts *Propionibacterium acnes*-induced matrix degradation expression profile toward matrix preservation in human monocytes. *J Invest Dermatol*. 2008;128(12):2777-82.
  96. Choi J-Y, Piao MS, Lee J-B, Oh JS, Kim I-G, Lee S-C. *Propionibacterium acnes* stimulates pro-matrix metalloproteinase-2 expression through tumor necrosis factor- $\alpha$  in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2008;128(4):846-54.
  97. Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A, et al. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect Inst Pasteur*. 2006;8(8):2195-205.
  98. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor- $\kappa$ B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol*. 2005;166(6):1691-9.
  99. Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ, et al. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol*. 2001;117(5):1120-5.
  100. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):110-13.
  101. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dréno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 2007;299(9):441-7.
  102. Webster GF. Inflammatory acne represents hypersensitivity to *Propionibacterium acnes*. *Dermatology*. 1998;196(1):80-1.
  103. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001;357(9270):1777-89.
  104. Braff MH, Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol*. 2005;125(1):9-13.
  105. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J*



- Allergy Clin Immunol. 2008;122(2):261–6.
106. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1058–66.
107. McInturff JE, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24(2):73–8.
108. Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol*. 2013;13:10.
109. Shinjita Das; Rachel V. Reynolds. Recent Advances in Acne Pathogenesis Implications for Therapy *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):479-88.
110. Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003;121(1):20–7.
111. Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol*. 2001;116(5):633–40.
112. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol*. 2005;166(6):1691–9.
113. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002;169(3):1535–41.
114. Kuwahara K, Kitazawa T, Kitagaki H, Tsukamoto T, Kikuchi M. Nadifloxacin, an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2005;38(1):47–55.
115. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):931–8.
116. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1992;98(6):895-901.
117. Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M, Camera E, Cunliffe WJ. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2003;139:668–70.

118. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003;121:20–7.
119. Lehmann HL, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goddman SN. Acne therapy: a methodological review. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:231-40.
120. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol.* 1997;38:115-23.
121. Doshi A, Zaheer A, Stiller M. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol.* 1997;36:416-8.
122. Burce BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris – the Leeds technique. *Br J Dermatol.* 1984;111:83-92.
123. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB. Report of the consensus conference on acne classification. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24: 495-500.
124. Jerry KL Tan. Current Measures for the Evaluation of Acne Severity. *Expert Rev Dermatol.* 2008;3(5):595-603.
125. Braun-Falco O, Plexig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Acne vulgaris. In: Braun-Falco O, Plexig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ed. *Dermatology.* Berlin: Springer-Verlag, 2000:1051-70.
126. Strauss JS. Acne vulgaris. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in General Medicine.* New York: McGraw-Hill,1999;666-78.
127. Cunliffe JW. *Acne.* Chicago,London: Martin Dunitz,1989.
128. Woodard I. Adolescent Acne: A Stepwise Approach to Management. *Topics in Advanced Practice Nursing eJournal.* 2002;2(2).
129. Krowchuk DP. Managing acne in adolescents. *Ped Clin North America.* 2000;47:841-57.
130. Verschoore M, Bouclier M, Czernielewski J, Hensby C. Topical retinoids: their use in dermatology. *Dermatol Ther.* 1993;11:107-15.
131. Hensby C, Cavey D, Bouclier M, Chatelus A, Algate D, Eustache J, et al. The in vivo and in vitro anti-inflammatory activity of CD271: a new retinoid-like modulator of cell differentiation. *Agents Action.* 1990;29:56-8.
132. Kaidbey K, Kligman AM, Yoshida H. Effects of intensive application of retinoic acid on human skin. *Br J Dermatol.* 1975;92:693-701.
133. Meynadier J, Alirezai M. Systemic antibiotics for acne. *Dermatology.* 1998;196:135-9.
134. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology.* 1998;196:148-52.

135. Lucky AW, McGuire J, Rosenfield RL, Lucky PA, Rich BH. Plasma androgens in women with acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1983;81:70-4.
136. Vexiau P, Husson C, Chivot M, Brerault JL, Fiet J, Julien R, et al. Androgen excess in women with acne alone compared with women with acne and/or hirsutism. *J Invest Dermatol.* 1990;94:279-83.
137. Cunliffe W, van de Kerkhof P, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology.* 1997;194:351-7.
138. Di Giovanna JJ. Systemic retinoid therapy. *Dermatol Clin* 2001;19:161-7.
139. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laborator abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 2006;142:1016-22.
140. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med.* 1995;333:101-6.
141. Jick S, Kremers H, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol.* 2000;136:1231-6.
142. Lamberg L. Acne drug depression warnings highlight need for expert care. *JAMA.* 1998;810:57.
143. Maddin S. FDA warning about isotretinoin. *Skin Therapy Letter.* 1998;3:3-5.
144. Kerr M. Nearly 10 milion visits show no link between isotretinoin use and suicide. *Medscape* 2008. <http://www.medscape.com/viewarticle/569686> 10.11.2008.
145. Rodahl K, Moore T. Vitamin A content and toxicity of bear and seal liver. *Biochem J.* 1943;37:166-8.
146. Restak RM. Pseudotumor cerebri, psychosis, and hypervitaminosis A. *J Nerv Ment Dis.* 1972;155:155-72.
147. McCance-Katz EF, Price LH. Depression associated with vitamin A intoxication. *Psychosomatics.* 1992;33:117-8.
148. FDA Alert for healthcare professionals–Isotretinoin(Accutane). <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/IsotretinoinHCP.htm> 4.10.2005.
149. Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:424-32.
150. White GM, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after one course of isotretinoin. *Arch Dermatol.* 1998;134:376-8.
151. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ.

- Infammation in acne scarring: a comparison of the response in lesion from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol.* 2004;150(1):72-81.
152. Gold MH. Dermabrasion in dermatology. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(7):467-47.
153. Ayhan S, Baran CN, Yavuzer R, Latifoglu O, Cenetoglu S, Baran NK. Combined chemical peeling and dermabrasion for deep acne and posttraumatic scars as well as aging face. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(4):1238-36.
154. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: A classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:109-17.
155. Craig N, Burkhart MSBS, Gottwald L. Assessment of etiologic agents in acne pathogenesis. *SKINmed.* 2003;2(4):222.
156. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Investig Dermatol.* 2015; 3(2):10.
157. Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18(1):13–26.
158. Manuel F, Ranganathan S. A new postulate on two stages of dandruff: a clinical perspective. *Int J Trichology.* 2011;(3):3–6.
159. Schwartz JR, Cardin CW, Dawson TL; Baran R, Maibach HI. Seborrheic dermatitis and dandruff. *Textbook of Cosmetic dermatology.* 2010. London: Martin Dunitz, Ltd; 230–41.
160. Schwartz RA, Janusz CA, Janniger CK. Seborrheic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician.* 2006;74(1):125-30.
161. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:343–51.
162. DeAngelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR, et al. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2005;10(3):295–7.
163. Degitz K, Placzek M, Arnold B, Plewig G. Endokrinologische Aspekte bei Akne. In: Plewig G, Degitz K, (Hrsg): *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*, Vol. 17. Berlin: Springer, 2001;172–9.
164. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician.* 2015;91:85–90.
165. Dunic I, Vesic S, Jevtovic DJ. Oral candidiasis and seborrheic dermatitis in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2004;5:50–4.
166. Casabonne D, Newton R, Wojnarowska F. Seborrheic dermatitis among Oxford renal

- transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:561–4.
167. Ozcan D, Seckin D, Ada S, Haberal M. Mucocutaneous disorders in renal transplant recipients receiving sirolimus-based immunosuppressive therapy: a prospective, case-control study. *Clin Transplant.* 2013;27:742–8.
168. Okada K, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Kabashima K, et al.. Refractory seborrheic dermatitis of the head in a patient with malignant lymphoma. *Case Rep Dermatol.* 2014;(6):279–82.
169. Mallal SA. The Western Australian HIV Cohort Study, Perth, Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;17:23–7.
170. Binder RL, Jonelis FJ. Seborrheic dermatitis in neuroleptic-induced parkinsonism. *Arch Dermatol.* 1983;119(6):473–5.
171. Rocha N, Velho G, Horta M, et al. Cutaneous manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(5):605–7.
172. Maietta G, Fornaro P, Rongioletti F, Rebora A. Patients with mood depression have a high prevalence of seborrheic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1990;70:432–4.
173. Bilgili SG, Akdeniz N, Karadag AS, Akbayram S, Calka O, et al.. Mucocutaneous disorders in children with down syndrome: case-controlled study. *Genet Couns.* 2011; 22:385–92.
174. Tegner E. Seborrheic dermatitis of the face induced by PUVA treatment. *Acta Derm Venereol.* 1983;63:335–9.
175. Ramos-E-Silva M, Sampaio AL, Carneiro S. Red face revisited: Endogenous dermatitis in the form of atopic dermatitis and seborrheic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2014;32:109–15.
176. Berk T, Schenfeld N. Seborrheic dermatitis. *P&T.* 2010;35:348–52.
177. Valia RG. Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72:253–5.
178. Yamamoto T, Tsuboi R. Interleukin-2-induced seborrheic dermatitis-like eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:244–5.
179. Green CA, Farr PM, Shuster S. Treatment of seborrheic dermatitis with ketoconazole: II. Response of seborrheic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole. *Br J Dermatol.* 1987;116:217–21.
180. Shin H, Kwon OS, Won CH, et al. Clinical efficacies of topical agents for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: a comparative study. *J Dermatol.* 2009; 36(3):131–7.

181. Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N, Kazerouni A. A review of applications of tea tree oil in dermatology. *Int J Dermatol.* 2013;52:784–90.
182. Satchell AC, Saurajen A, Bell C, Barnetson RS. Treatment of dandruff with 5% tea tree oil shampoo. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:852–5.
183. Firooz A, Solhpour A, Gorouhi F, et al. Pimecrolimus cream, 1%, vs hydrocortisone acetate cream, 1%, in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, investigator-blind, clinical trial. *Arch Dermatol.* 2006;142(8):1066-7.
184. Tatlican S, Eren C, Eskioglu F. Insight into pimecrolimus experience in seborrheic dermatitis: close follow-up with exact mean cure and remission times and side-effect profile. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(4):198-202.
185. Bukvic Mokos Z, Kralj M, Basta-Juzbasic A, Lakos Jukic I. Seborrheic dermatitis: an update. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012;20:98–104.
186. Development of the World Health Organization WHOQOLBREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med.* 1998;28(3):551-8.
187. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil.* 1995;16(1):51-74.
188. Cummins RA. Quality of life definition and terminology: a discussion document from the International Society for Quality of Life Studies. *ISQOLS.* 1998;1-43.
189. Best CJ, Cummins RA. The Quality of Rural and Metropolitan Life. *Austr J Psychol.* 2000;52:69-74.
190. Brajković, L., Vuletić, G. (2011) Teorije subjektivne kvalitete života. (17-20). U G-Vuletić (Ur.) Kvaliteta života i zdravlje- elektroničko izdanje. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Filozofski fakultet, Osijek: Naklada za znanost.
191. Cummins RA. Objective and subjective quality of life: an interactive model. *Social Indicators Research.* 2000;52:55-72.
192. Vuletić G, Misajon RA. (2011) Subjektivna kvaliteta života. (9-16). U G-Vuletić (Ur.) Kvaliteta života i zdravlje- elektroničko izdanje. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Filozofski fakultet, Osijek: Naklada za znanost
193. Finlay A. Quality of life measure in dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol.* 1997;136:305-14.
194. Beltraminelli H, Itin P. Skin and psyche- from the surface to the depth of inner world. *JDDG.* 2008;6:104-10.
195. Buljan D, Šitum M, Buljan M. Komorbitet psihijatrijskih i dermatoloških poremećaja. U: Buljan D, Šitum M, Buljan M, Vurnek Živković M. *Psihodermatologija.*

- Jastrebarsko: Naklada Slap, 2008:68-71.
196. Mallon E, Newton, Klassen, Stewart-Brown, Ryan, Frnlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol.* 1999;140:672-6.
  197. Gupta MA, Andrew HJ, Gupta AK. The development of an Acne Quality of life Scale: Reliability, Validity and Relation to Subjective Acne Severity in Mild to Moderate Acne Vulgaris. *Acta Derm Venereol. (Stockh)* 1998;78:451-6.
  198. Shuster S, Fisher G, Haris E et al. The effect of skin disease on self-image. *Br J Dermatol.* 1978;99:18-9.
  199. Cunliffe WJ. Acne and unemployment. *Br J Dermatol.* 1986;115:386.
  200. Picardi A, Abeni D, Melcchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol.* 2000;143:983-91.
  201. Chodkiewicz J1, Salamon M, Miniszewska J, Woźniacka A. Psychosocial impact of rosacea. *Przegl Lek.* 2007;64(12):997-1001.
  202. Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Augustin M. Willingness to pay and quality of life in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(6):734-8.
  203. Kini SP, Nicholson K, DeLong LK, et al. A pilot study in discrepancies in quality of life among three cutaneous types of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:1069–71.
  204. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Alcohol intake and risk of rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1061-7.
  205. Wayne Blount B, Pelletier AL. Rosacea: A common, yet commonly overlooked condition. *Am Fam Physician.* 2002;66:435–40.
  206. Nicholson K, Abramova L, Chren MM, Yeung J, Chon SY, Chen SC A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:213–21.
  207. National Rosacea Society. Emotional Toll of Facial Redness Equal to Bumps, Pimples: Survey. Fall 2013. Roseacea Review. [www.rosacea.org/rr/2013/fall/article\\_3.php](http://www.rosacea.org/rr/2013/fall/article_3.php). Accessed June 17, 2017.
  208. Orion E, Wolf R. Psychologic consequences of facial dermatoses. *Clin Dermatol.* 2014;32(6):767 – 71.
  209. Boehncke WH, Ochsendorf F, Paeslack I, Kaufmann R, Zollner TM. Decorative cosmetics improve the quality of life in patients with disfiguring skin disease. *Eur J Dermatol.* 2002;12:577–80.

210. Araya M, Kulthanan K, Jiamton S. Clinical Characteristics and Quality of Life of Seborrheic Dermatitis Patients in a Tropical Country. *Indian J Dermatol.* 2015;60(5):519.
211. Peyri J, Lleonart M. Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:476–82.
212. Szepietowski JC, Reich A, Wesółowska-Szepietowska E, Baran E; National Quality of Life in Dermatology Group. Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: influence of age, gender and education level. *Mycoses.* 2009;52(4):357-63.
213. Aksoy M, Özkorumak E, Bahadır S, Yaylı S, Arıca DA. Quality of Life, Anxiety and Depression Levels in Patients with Seborrheic Dermatitis. *TURKDERM.* 2012;46(1): 39-43.
214. Kellet SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1999;140:273-82.
215. Finlay AY. Dermatology patients: what do they really need? *Clin Exp Dermatol.* 2000;35:444-50.
216. Newton JN, Mallon E, Klassen A, Ryan TJ, Finlay AY. The effectiveness of acne treatment An assessment by patients of the outcome of therapy. *Br J Dermatol.* 1997;137:563-7.
217. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN, Voorhees JJ. Psychiatric aspects of the treatment of mild to moderate facial acne. *Int J Dermatol.* 1990;29:719-21.
218. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Grant GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:25-32.
219. Krowchuk DP, Stancin T, Keskinen K, Walker R, Bass J, Anglin TM. The psychological effects of acne on adolescents. *Pediatr Dermatol.* 1990;8:332-8.
220. Van der Meeren HM, Van der Schaar WW, Van der Hurk CM. The psychological impact of severe acne. *Cutis.* 1985;36:84-6.
221. Niemeier V, Kupfer J, Gieler U. Acne is not a trivial disease! Psychosomatic aspects in routine therapy. *Dermatol Psychosom.* 2002;3:61-71.
222. Grahame V, Dick DC, Morton CM, Watkins O, Power KG. Psychological Correlates of Treatment Efficacy in Acne. *Dermatol Psychosom.* 2002;3:119-25.
223. Niemeier V, Kupfer J, Demmelbauer-Ebner M, Stangier U, Effendy I, Gieler U. Coping with acne vulgaris. *Dermatology.* 1998;196:108-15.
224. Blacker KL, Stern RS, Wintroub BU. Cutaneous reactions to drugs. In: Fitzpatrick



- TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1993:1788.
225. Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. *Psychother Psychosom*. 2001;70(3):118-36.
226. Havelka M. Stres i tjelesne bolesti. U: *Zdravstvena psihologija Zagreb 1990*. Tisak »AG Matoš« Samobor; 1990:59-89.
227. Phares EJ, Chaplin WF. *Personality and Anxiety, Stress and Health*. U: *Introduction to personality*. USA: Addison-Wesley Educational Publishers Inc; 1997:526-60.
228. Griesemer RD. Emotionally triggered disease in dermatologic practice. *Psychiatr Ann*. 1978;8:49-56.
229. Buljan D. Psihološko-psihijatrijski čimbenici koji djeluju na tjelesno stanje i psihosomatska medicina. U: Buljan D, Šitum M, Buljan M, Vurnek Živković M. *Psihodermatologija*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2008:27-39.
230. Dantzer R, Kelley KW. Stress and immunity: An Integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Science* 1989;44(26):1995-2008.
231. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li WH, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;994:154–61.
232. Ganceviciene R, Graziene V, Böhm M, Zouboulis CC. Increased in situ expression of melanocortin-1 receptor in sebaceous glands of lesional skin of patients with acne vulgaris. *Exp Dermatol*. 2007;16(7):547–52.
233. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):345–52.
234. Thiboutot D, Sivarajah A, Gilliland K, Cong Z, Clawson G. The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells. *J Invest Dermatol*. 2000;115(4):614–9.
235. Das S, Reynolds RV. Recent Advances in Acne Pathogenesis: Implications for Therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:479-88.
236. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1286–93.
237. Sowińska-Gługiewicz I, Ratajczak-Stefańska V, Maleszka R, Role of psychological factors in course of the rosacea. *Rocz Akad Med Białymst*. 2005;50(1):49-53.
238. Dirschka T, Micali G, Papadopoulos L et al. Perceptions on the Psychological Impact

- of Facial Erythema Associated with Rosacea: Results of International Survey  
*Dermatol Ther.* 2015;5:117-27.
239. Misery L, Touboul S, Vinçot C, Dutray S, Rolland-Jacob G, Consoli SG, Farcet Y, Feton-Danou N, Cardinaud F, Callot V, De La Chapelle C, Pomey-Rey D, Consoli SM. Stress and seborrheic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134(11):833-7.
240. Peyri J, Lleonart M. Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:476–82.
241. International Wellbeing Group. *Personal Wellbeing Index: 5th Edition.* Melbourne: Australian Centre on Quality of Life, Deakin University, 2013.
242. Tomyń AJ, Fuller Tyszkiewicz MD, Cummins RA. The Personal Wellbeing Index: Psychometric Equivalence for Adults and School Children. *Soc Indic Res.* 2013;110:913–24.
243. Cohen S, Kamarack T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24:386-96.
244. Field A. *Discovering statistics using SPSS.* Sage publications; 2009.
245. Tadić M. Moderatorski i medijacijski utjecaj samopoštovanja na odnos temeljnih crta ličnosti i neverbalnih socijalnih vještina. Zagreb: Studij psihologije Hrvatskih studija; 2005.
246. Rademaker M, Garioch JJ, Simpson NB. Acne in schoolchildren: no longer a concern for dermatologists. *Br Med J.* 1989;298:1217-9.
247. Yap FB. The impact of acne vulgaris on the quality of life in Sarawak, Malaysia. *J Dermatol Dermatol Surg.* 2012;16(2):57- 60.
248. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, Breuer P, Maurer M. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol.* 2006;154(2):294-8.
249. Potocka A, Turczyn-Jabłońska K, Kieć-Świerczyńska M. Self-image and quality of life of dermatology patients. *Int J Occupat Med Environm Healt.* 2008;21(4):309-17.
250. Ražnatović M, Bojanić J, Janković S. Kvalitet života obolelih od psorijaze. *Biomedicinska istraživanja.* 2012;3(1):52-9.
251. Jose MR, Menon SB. Cognitive Emotional Regulation, Perceived Stress and Psychological General Well-Being In Patients With Skin Diseases: A Comparative Study. *Int J Ind Psych.* 2017;4:5-19.

252. Böhm D, Schwanitz P, Stock Gissendanner S, Schmid-Ott G, Schulz W. Symptom severity and psychological sequelae in rosacea: results of a survey. *Psychology, health & medicine*. 2014;19(5):586-91.
253. Alegre-Sánchez A, de Perosanz-Lobo D, Pascual-Sánchez A, Pindado-Ortega C, Fonda-Pascual P, Moreno-Arrones ÓM, Jaén-Olasolo P. Impact on Quality of Life in Dermatology Patients Attending an Emergency Department. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(10):918-23.
254. Vurnek Živković M. Psihološki status i percepcija bolesti u bolesnika s melanomom. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2011:29.
255. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HH, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta dermato-venereologica*. 2004;84(3):205-12.
256. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mork C, et al. Quality of life in 6497 Nordic patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2002;146:1006–16.
257. Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, Karagöz F, Atakan N. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):719-25.
258. Van Der Linden M, Van Rappard DC, Daams JG, Sprangers MA, Spuls PI, De Korte J. Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(4):395-400.
259. Drummond PD, Su D. Increases in psychological stress precede flares of rosacea: A prospective study. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2017;8:408.
260. Kurtalić N, Hadžigrahić N. Procjena kvaliteta života adolescenata sa aknama vulgaris u odnosu na težinu kliničke slike i spol. *Pedijatrija Danas: Pediatrics Today*. 2010;6(1):76-81.
261. Ginsburg IH. The psychosocial impact of skin disease. *Dermatol Clin*. 1996;14:473-84.
262. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Quality of life Research*. 2004;13(2):299-310.
263. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol*. 1997;137(5):755-60.
264. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. Psychological stress, distress and

- disability in patients with psoriasis: consensus and variation in the contribution of illness perceptions, coping and alexithymia. *Br J Clin Psychol.* 2002;41(2):157-74.
265. Oremović L, Kotrulja L. Psihološki aspekt akne vulgaris. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik.* 2003;9(51):119-20.
266. Lindholm L, Eriksson K. To understand and alleviate suffering in a caring culture. *J Adv Nurs.* 1993;18(9):1354-61.
267. Šitum M, Kolić M, Špoljar S. Kvaliteta života i psihološki aspekti u bolesnika s kožnim vrijedom. *Acta Med Croat.* 2016;70(1):61-3.
268. Kimyai-Asadi A, Usman A. The role of psychological stress in skin disease. *J Cut Med Surg.* 2001;5(2):140-5.
269. O'Leary CJ1, Creamer D, Higgins E, Weinman J. Perceived stress, stress attributions and psychological distress in psoriasis. *J Psychosom Res.* 2004;57(5):465-71.

## 8. PRILOZI

### UPITNIK OPĆIH PODATAKA O ISPITANIKU

1. Inicijali:

2. Spol: M Ž

3. Dob:

4. Obrazovanje: a) NSS

b) SSS

c) VŠS

d) VSS

4. Bolujete li od neke kronične bolesti?

DA

NE

- ako da, od koje?

---

5. Da li je netko u obitelji ima/imao iste promjene na koži lica:

a) roditelji, braća/ sestre

b) daljnja obitelj

6. Prvi posjet dermatologu

DA

NE

## UPITNIK PERCEPCIJE STRESA

DOB \_\_\_\_\_ SPOL                      Ž                      M

0 = NIKAD    1= SKORO NIKAD    2= PONEKAD    3=PRILIČNO ČESTO    4=UVIJEK

U PROTEKLOM MJESECU:

- |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Koliko često ste bili uznemireni zbog nečeg što se dogodilo nepredviđeno             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Koliko često ste se osjećali nesposobnima da kontrolirate bitne stvari u svom životu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Koliko često ste se osjećali nervozno i pod "stresom"                                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Koliko često ste se osjećali nesigurno u rješavanju osobnih problema                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Koliko često ste se osjećali da se stvari ne odvijaju po planu                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Koliko često ste ustanovili da ne možete obaviti sve one stvari koje biste morali    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Koliko često niste mogli kontrolirati neugodnosti u Vašem životu                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Koliko često ste se osjećali da nemate potpunu kontrolu nad događanjima              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Koliko često ste bili ljuti zbog stvari koje su se dogodile van vaše kontrole        | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Koliko često ste se osjećalu da ne možete prevladati nagomilane poteškoće           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |



**DERMATOLOŠKI INDEKS KVALITETE ŽIVOTA**

DLQI

Matični broj bolesnika (Bolnički):

Datum:

Rezultat:

Ime:

Dijagnoza:

Adresa:

Cilj ovog upitnika je odrediti koliko je problem s Vašom kožom utjecao na Vaš život TIJEKOM PROTEKLOG TJEDNA. Molimo Vas da označite po jedan kvadratić za svako pitanje.

1.	Tijekom proteklog tjedna, koliko Vas je koža <b>svrbjela, bila osjetljiva, boljela ili peckala?</b>	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri ste se zbog stanja Vaše kože osjećali <b>neugodno ili upadljivo?</b>	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vas je stanje Vaše kože ometalo pri odlaženju u <b>kupovinu</b> ili u održavanju Vašeg <b>doma ili vrta?</b>	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi se na moj slučaj <input type="checkbox"/>
4.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri je stanje Vaše kože utjecalo na <b>odabir odjeće</b> koju ste nosili?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi se na moj slučaj <input type="checkbox"/>
5.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri je stanje Vaše kože utjecalo na Vaše <b>društvene ili slobodne</b> aktivnosti?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi se na moj slučaj <input type="checkbox"/>
6.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vam je stanje Vaše kože otežalo bavljenje <b>sportom?</b>	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi se na moj slučaj <input type="checkbox"/>
7.	Tijekom proteklog tjedna, je li Vas stanje Vaše kože <b>sprječavalo u radu ili učenju?</b>	Da Ne	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi se na moj slučaj <input type="checkbox"/>
	Ako je odgovor "Ne", u kojoj mjeri Vam je tijekom proteklog tjedna stanje Vaše kože bilo problem pri <b>obavljanju posla</b> ili pri <b>učenju?</b>	Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vam je Vaša koža stvarala probleme u odnosu s <b>partnerom</b> ili s nekim od Vaših <b>bliskih prijatelja</b> ili <b>rođaka?</b>	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi se na moj slučaj <input type="checkbox"/>
9.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vam je stanje Vaše kože uzrokovalo neke <b>seksualne poteškoće?</b>	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi se na moj slučaj <input type="checkbox"/>
10.	Tijekom proteklog tjedna, koliki problem Vam je predstavljalo <b>liječenje</b> Vaše kože, primjerice tako da Vam je stvaralo nered u kući ili Vam oduzimalo vrijeme?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi se na moj slučaj <input type="checkbox"/>



DERMATOLOŠKI KLINIČKI UPITNIK – ACNE VULGARIS

1. LOKALIZACIJA PROMJENA

1. cijelo lice
2. medijalno
3. lateralno
4. vlasište

2. TIP KOŽE PO FRIZPATRIKU

1. I
2. II
3. III
4. IV

3. TRAJANJE BOLESTI

\_\_\_\_\_

4. KLINIČKA PROCJENA TEŽINE BOLESTI

1. komedonalne akne
2. papulozne akne
3. papulopustule
4. acne conglobata

5. PRETHODNE TERAPIJE

1. lokalna \_\_\_\_\_
2. sistemna \_\_\_\_\_

DERMATOLOŠKI KLINIČKI UPITNIK - ROSACEA

1. LOKALIZACIJA PROMJENA

1. cijelo lice
2. medijalno
3. lateralno
4. vlasište

2. TIP KOŽE PO FRIZPATRIKU

1. I
2. II
3. III
4. IV

3. TRAJANJE BOLESTI

\_\_\_\_\_

4. KLINIČKA PROCJENA TEŽINE BOLESTI

1. eritemato-teleangiectatička rosacea
2. papulozna rozacea
3. papulopustule
4. rinofima
5. promjene na očima

5. PRETHODNE TERAPIJE

da

ne

1. lokalna \_\_\_\_\_

2. sistemna \_\_\_\_\_

6. DEMODEX F.

pozitivan

negativan

MALASEZIA SP.

pozitivan

negativan

DERMATOLOŠKI KLINIČKI UPITNIK – DERMATITIS SEBORRHOICA

6. LOKALIZACIJA PROMJENA

1. cijelo lice
2. medijalno
3. lateralno
4. vlasište

7. TIP KOŽE PO FRIZPATRIKU

1. I
2. II
3. III
4. IV

8. TRAJANJE BOLESTI

---

9. KLINIČKA PROCJENA TEŽINE BOLESTI

1. blaža seborea lica ili vlasišta
2. seborea izražena na cijelom licu
3. seborea lica i vlasišta

10. PRETHODNE TERAPIJE

1. lokalna \_\_\_\_\_
2. sistemna \_\_\_\_\_

da

ne

6. DEMODEX F.

pozitivan

negativan

MALASEZIA SP.

pozitivan

negativan

## 9. ŽIVOTOPIS

Ines Sjerobabski Masnec rođena je 1964.godine u Vukovaru. Osnovnu školu i 5. gimnaziju završila je u Zagrebu. Upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 1984.godine, a diplomirala u siječnju 1991.godine.

Obavezni pripravnički liječnički staž odradila je u Kliničkoj bolnici "Sestre milosrdnice", a nakon položenog državnog ispita radila je u Poliklinici za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju. Od 1995. godine do 1997. godine radi u Domu zdravlja Zaprešić kao liječnik u službi hitne medicinske pomoći i kao liječnik obiteljske medicine.

Specijalizaciju iz dermatologije i venerologije započela je u Klinici za kožne i spolne bolesti KB "Sestre milosrdnice" 26.veljače 1997. godine, a specijalistički ispit položila 2. lipnja 2002. godine. Od 3. lipnja 2002. godine zaposlena je u Kliničkoj bolnici «Sestre Milosrdnice», u Klinici za kožne i spolne bolesti kao specijalist dermatovenerolog.

Završila je stručni poslijediplomski studij iz dermatologije i venerologije.

2012. godine odlukom Ministarstva zdravstva priznat je naslov primarijus.

Doktorski studij iz područja biomedicine i zdravstva Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu upisala je školske godine 2002/3., te položila sve ispite. 2010. god. obranila je magisterij znanosti iz područja biomedicine i zdravstva na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu s temom „Kvaliteta života u osoba oboljelih od acne vulgaris“.

U školskoj godini 2013/14. upisala je doktorski poslijediplomski studij Dentalne medicine i položila sve ispite.

U svojstvu predavača sudjeluje na Poslijediplomskom specijalističnom studiju Dermatofarmacija i kozmetologija, kolegij „Dermatološka kozmetologija“, voditelj prof. dr.sc. Mirna Šitum, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu od 2010 god.

Od 2013. god. imenovana je u nastavno zvanje predavača u Zdravstvenom veleučilištu, Katedra za kliničku medicinu, kolegij dermatovenerologija.

Kontinuirano se stručno usavršava u području dermatovenerologije s posebnim osvrtom na medicinsku kozmetologiju. Završila je više međunarodnih tečajeva u organizaciji Europske akademije za dermatologiju i venerologiju, Europskog udruženja za laser i Internacionalne akademije za kozmetologiju u Parisu, Pragu, Toulouseu, Ateni i Ljubljani, poslijediplomskih tečajeva stalnog usavršavanja I. kategorije te stručnih tečajeva iz područja medicinske kozmetologije.

Članica je Hrvatskog dermatovenerološkog društva HLZ-a, EADV i IACD-a.

Aktivno sudjeluje na brojnim domaćim i međunarodnim dermatovenerološkim kongresima, simpozijima i znanstvenim skupovima. Kao autor i koautor objavila 20 članaka u znanstvenim časopisima i 12 poglavlja u udžbenicima i monografijama iz područja dermatovenerologije.

Aktivno je sudjelovala na projektu Ministarstva znanosti obrazovanja i športa "Povezanost kvalitete života i psihološkog aspekta bolesnika s acne vulgaris" , br. 0134017, područje biomedicinske znanosti , voditelj projekta: prof. dr.sc. Mirna Šitum, odobrenog od Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa, 2002-2005.god. u svojstvu suradnika na projektu.

## **POPIS OBJAVLJENIH RADOVA**

### **Izvorni znanstveni i pregledni radovi u CC časopisima**

1. Sjerobabski Masnec I, Šitum M. Photorejuvenation- Topical Photodynamic Therapy as Therapeutic Opportunity for Skin Rejuvenation. *Col Antropol.* 2014;38(4): 1245-8.
2. Kotrulja L, Ožanić Bulić S, Sjerobabski Masnec I, Šitum M, Poduje S. Photosensitivity skin disorders in childhood. *Col Antropol.* 2010;34(2): 263-6.
3. Sjerobabski Masnec I, Kotrulja L, Šitum M, Poduje S. New Option in Photoprotection. *Col Antropol.* 2010;34(2): 257-62.
4. Poduje S, Sjerobabski Masnec I, Ožanić Bulić S. Vitamin D : the true and the false about vitamin D.. *Col Antropol.* 2008;32(2):159-62.
5. Šebetić K, Sjerobabski Masnec I, Čavka V, Biljan D, Krolo I. UV damage of the hair. *Col Antropol.* 2008;32(2):163-5.
6. Sjerobabski Masnec I, Poduje S. Photoaging. *Col Antropol.* 2008;32(2):177-80.
7. Lugović L, Šitum M, Ožanić Bulić S, Sjerobabski Masnec I. Phototoxic and Photoallergic Skin Reactions. *Col Antropol.* 2007;31(1): 63-7.
8. Sjerobabski Masnec I, Voda K, Šitum M. UV radiation : what we know and do we protect ourselves adequately?. *Col Antropol.* 2007;31(1):97-100.
9. Kotrulja L, Sjerobabski Masnec I, Vuletić G, Buljan M, Šitum M. Quality of life and psychological status patients with malignant melanoma. *J Eur Acad Dermatol.* 2005;19:2.
10. Kotrulja L, Sjerobabski Masnec I, Vurnek M. Kvaliteta života u bolesnika s acne vulgaris. *J Psychosom Res.* 2004;56(6): 646.

### **Znanstveni i ostali radovi u drugim časopisima**

1. Sjerobabski Masnec I, Šitum M. Skin Aging. *Acta Clin Croat.* 2010;49:515-8.
2. Sjerobabski Masnec I, Kotrulja L, Oremović L, Šitum M. Psychological Impact and Quality of Life Patients with Acne Vulgaris. *Les Nou dermatol.* 2005;24(7):59-9.
3. Nola I, Kostović K, Lugović L, Meštrović Štefekov J, Sjerobabski Masnec I. Ultraviolet Radiation and the Skin Immune Response. *Acta Clin Croat.* 2003;42(2):119-24.

4. Sjerobabski Masnec I. Prikaz slučaja bolesnika s bolešću hidradenitis suppurativa. *Medix specijalizirani medicinski dvomjesečnik*. 2018;129:100-1.
5. Ožanić Bulić S, Kotrulja L, Sjerobabski Masnec I. Wounds and dermatoses. *Acta Med Croat*. 2012;66:29-35.
6. Bartenjev I, Oremović L, Rogl Butina M, Sjerobabski Masnec I, Bouloc A, Voda K, Šitum M. Topical effectiveness of a cosmetic skincare treatment for acne-prone skin: a clinical study. *Acta dermato Alp Pan Adriat*. 2011;20:55-62.
7. Lubović Mihić L, Tomas D, Šitum M, Krolo I, Šebetić K, Sjerobabski Masnec I, Barišić F. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens in a caucasian: diagnostic and therapeutic challenge. *Acta dermatovenero Croat*. 2011;19:98-102.
8. Oremović L, Sjerobabski Masnec I, Lugović L. Scaring alopecia- manifestation of different skin diseases. *JDDG*. 2004;6: 359-60.
9. Sjerobabski Masnec I, Franceschi N. Perifolliculitis . capitis abscedens et suffodiens treated with anti-tumor necrosis factor-alpha- possible new treatment option. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018;26(3):255-9.

### **Poglavlja u knjizi**

1. Šitum Mirna; Sjerobabski Masnec Ines.  
Poremećaji pigmentacije i diskromije *Dermatovenerologija, udžbenik i atlas*. Šitum Mirna (ur.). Zagreb : Medicinska naklada, 2018. Str. 253-62.
2. Šitum Mirna; Sjerobabski Masnec Ines; Bolanča Željana.  
Bolesti lojnica i folikula dlake i bolesti vlasišta *Dermatovenerologija, udžbenik i atlas*. Šitum Mirna (ur.). Zagreb : Medicinska naklada, 2018. Str. 263-81.
3. Sjerobabski Masnec Ines.  
Bolesti žlijezda znojnice i mirisnih žlijezda *Dermatovenerologija, udžbenik i atlas*. Šitum Mirna (ur.). Zagreb : Medicinska naklada, 2018. Str. 282-4.
4. Sjerobabski Masnec Ines; Tošić Mateja.  
Najčešće dermatoze kože lica, bolesti lojnica, akne, rosacea i srodne bolesti *Bolesti kože s promjenama na licu i usnoj šupljini*. Lugović Mihić Liborija ; Šitum Mirna (ur.). Zagreb : Medicinska naklada, 2017. Str.
5. Sjerobabski Masnec Ines; Crnarić Iva; Šitum Mirna.

Prevenција nastanka melanoma. Melanom. Šitum Mirna (ur.). Zagreb : Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Medicinska naklada, 2016. Str. 343-9.

6. Bartenjev Igor; Sjerobabski Masnec Ines.

Alopecije i efluvij. Smjernice u dijagnostici i liječenju najčešćih dermatoza i tumora kože.

Šitum Mirna (ur.). Zagreb : Naklada Slap, 2012. Str. 185-191.

7. Sjerobabski Masnec Ines.

Melazma. Poremećaji pigmentacije. Šitum, Mirna (ur.). Zagreb : Naklada Slap, 2011. Str. 83-6.

8. Sjerobabski Masnec Ines; Vuletić Gorka.

Kvaliteta života osoba oboljelih od acne vulgaris // Kvaliteta života i zdravlje / Vuletić Gorka (ur.). Osijek : Filozofski fakultet u Osijeku, 2011. Str. 174-89.

9. Sjerobabski Masnec Ines.

Alopecia areata. Bolesti vlasišta i kose. Šimić Dubravka ; Hadžigrahić Nermina (ur.). Mostar : Solvej d.o.o., 2010. Str. 43-56.

10. Sjerobabski Masnec Ines.

Acne vulgaris. Odabrana poglavlja iz pedijatrijske dermatologije. Šitum Mirna (ur.). Zagreb : Naklada Slap, 2010. Str. 147-66.

11. Sjerobabski Masnec Ines.

Alopecia areata. Trihologija. Šitum Mirna ; Oremović Lenka (ur.). Zagreb : Naklada Slap, 2007. Str. 75-87.

12. Sjerobabski Masnec Ines; Kotrulja Lena.

Značenje angiogeneze u cijeljenju rane. Kronične rane. Šitum Mirna ; Soldo-Belić Antica (ur.). Zagreb : Naklada Slap, 2006. Str. 31-33.